

ISSN 1813-1905 (print)

ISSN 2312-1017 (online)



1(85) `2024

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
Софронова С.И., к.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

- Никанорова А.А., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г.,
Находкин С.С., Федорова С.А.
Признаки полярного Т3 синдрома у молодых мужчин в Якутии
- Меньшикова А.Н., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Носович Д.В.
Оценка взаимосвязей показателей липидного обмена и легочной гипертензии в начальные периоды инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет
- Перетолчина Н.П., Степаненко Л.А., Киселёв Д.О.,
Давыдова А.В., Кравченко С.Д., Малов И.В., Огарков О.Б.
Ассоциация полиморфизма rs1495741 гена *NAT2* и риска развития воспалительных заболеваний печени в условиях воздействия внешних факторов
- Гребенюк О.В., Казенных Т.В., Светлик М.В., Пугаченко Н.В.,
Авхименко В.А., Левко А.Н., Алифирова В.М., Бохан Н.А.
Структура сна при рецидиве эпилептических приступов с отдаленной симптоматической этиологией у взрослых
- Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А.
Показатели качества жизни у школьников с абдоминальной болью в оценке детей и их родителей в этнических популяциях Тывы
- Томтосова Е.В., Румянцев Е.К., Николаев В.М., Чирикова Н.К.
Оценка антиоксидантной активности водных и спиртовых экстрактов листьев *VACCINIUM VITIS-IDAEAE L.* in vitro
- Чердонова А.М., Борисова Т.В., Терютин Ф.М.,
Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Романов Г.П.,
Федорова С.А., Барашков Н.А.
Редкий вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) гена *MYO15A* у двоих пациентов из Бурятии с сенсоневральной глухотой

Методы диагностики и лечения

- Шевченко А.А., Кобзев Е.Е., Топалов К.П., Кашкаров Е.А.,
Россейкин Е.В., Жила Н.Г., Карпов И.А.
Эффективность внедрения системы профилактики стернальных осложнений при кардиохирургических операциях
- Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Завадовский Б.В.,
Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е.
Определение антинуклеарных антител методом иммуноблоттинга для уточнения иммунологической характеристики пациентов с системной красной волчанкой и синдромом Шегрена
- Савельев В.В., Винокуров М.М., Староватов А.В.
Клинический опыт диагностики и лечения синдрома Меллори-Вейса в многопрофильном хирургическом стационаре

Здоровый образ жизни. Профилактика

- Зеленковская Е.Е., Даукаев Р.А., Ларионова Т.К.,
Мусабилов Д.Э., Аллаярова Г.Р., Аухадиева Э.А., Адиева Г.Ф.
Региональные особенности питания детей среднего школьного возраста

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

- Киселев С.Н., Солохина Л.В.
Качество жизни и особенности медико-демографического развития территорий ДФО

Original research

- 5 Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G.,
Nakhodkin S.S., Fedorova S.A. 5
Signs of polar T3 syndrome in young men in Yakutia
- 8 Menshikova A.N., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Nosovich D.V.
Assessment of the relationship of lipid metabolism and pulmonary hypertension in the initial periods of myocardial infarction in men under 60 years old
- 12 Peretolchina N.P., Stepanenko L.A., Kiselyov D.O.,
Davydova A.V., Kravchenko S.D., Malov I.V., Ogarkov O.B.
Association of polymorphism rs1495741 of the *NAT2* gene and the risk of developing inflammatory liver diseases under the influence of external factors
- 16 Grebenyuk O.V., Kazennykh T.V., Svetlik M.V., Pugachenko N.V.,
Avkhimenko V.A., Levko A.N., Alifirova V.M., Bohan N.A.
Sleep structure in adults with recurrent epileptic seizures of remote symptomatic etiology
- 20 Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A.
Indicators of quality of life in schoolchildren with abdominal pain in the assessment of children and their parents in ethnic populations of Tyva
- 24 Tomtosova E.V., Rummyantsev E.K., Nikolaev V.M., Chirikova N.K.
In-vitro evaluation of the antioxidant activity of aqueous and ethanol extracts of *VACCINIUM VITIS-IDAEAE L.*
- 27 Cherdonova A.M., Borisova T.V., Teryutin F.M.,
Pshennikova V.G., Solovyov A.V., Romanov G.P.,
Fedorova S.A., Barashkov N.A.
A rare variant of p.7636C>T p.(Gln2546*) of the *MYO15A* gene in two patients from Buryatia with sensorineural deafness

Diagnostic and Treatment Methods

- 30 Shevchenko A.A., Kobzev E.E., Topalov K.P., Kashkarov E.A., Rosseikin
E.V., Zhila N.G., Karpov I.A.
The effectiveness of the introduction of a system for the prevention of sternal complications in cardiac surgery
- 33 Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Zavodovsky B.V.,
Polyakova Yu.V., Sivordova L.E.
Determination of antinuclear antibodies by immunoblotting to clarify the immunological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome
- 37 Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Starovатов A.V.
Clinical experience in the diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome in a multidisciplinary surgical hospital

Healthy Lifestyle. Prevention

- 40 Zelenkovskaya E.E., Daukaev R.A., Larionova T.K.,
Musabirov D.E., Allayarova G.R., Aukhadieva E.A., Adieva G.F.
Regional features of nutrition of children of secondary school age

Organization of Healthcare, Medical Science and Education

- 44 Kiselyov S.N., Solokhina L.V.
Quality of life and features of the medical and demographic development of the Far Eastern Federal District territories

Иванова А.А., Потапов А.Ф., Чулакова Н.А., Чулаков К.В., Булатов А.В.
 Организация медицинской эвакуации больных с тяжелым течением COVID-19 и результаты их лечения в специализированном отделении анестезиологии-реанимации

50 Ivanova A.A., Potapov A.F., Chulakova N.A., Chulakov K.V., Bulatov A.V.
 Organization of medical evacuation of patients with severe COVID-19 and the results of their treatment in a specialized department of anesthesiology-intensive care

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

Савилов Е.Д., Слепцова С.С., Малов С.И., Огарков О.Б., Синьков В.В., Чемезова Н.Н., Семенова В.К., Малов И.В.
 Эпидемиологические проявления гепатита С в Республике Саха (Якутия) в период глобальной программы элиминации инфекции в Российской Федерации
 Афанасьева Л.Н., Калининская А.А., Лазарев А.В., Шляфер С.И., Алехнович А.В., Смирнов А.А.
 Анализ медико-демографической ситуации в Республике Саха (Якутия) в условиях угроз здоровью в связи с пандемией COVID-19

55 Savilov E.D., Sleptsova S.S., Malov S.I., Ogarkov O.B., Sinkov V.V., Chemezova N.N., Semenova V.K., Malov I.V.
 Epidemiological manifestations of hepatitis C in the Republic of Sakha (Yakutia) during the global infection elimination program in the Russian Federation
 58 Afanasyeva L.N., Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Shlyfer S.I., Alekhovich A.V., Smirnov A.A.
 Analysis of the medical and demographic situation in the Republic of Sakha (Yakutia) in the context of health threats due to the COVID-19 pandemic

Актуальная тема

Topical Issue

Баянова Т.А., Зайкова З.А., Зеленская В.М., Матюхин К.С.
 Заболеваемость ВИЧ-инфекцией и информированность по вопросам ВИЧ-инфекции среди населения Иркутской области
 Каверина А.А., Вавринчук С.А., Косенко П.М., Бояринцев Н.И., Щербаков Г.Е.
 Диагностика и лечение заболеваний желчных путей у больных с COVID-19

62 Bayanova T.A., Zaikova Z.A., Zelenskaya V.M., Matyukhin K.S.
 The incidence of HIV infection and awareness of HIV infection among the population of the Irkutsk region
 65 Kaverina A.A., Wawrinchuk S.A., Kosenko P.M., Boyarintsev N.I., Shcherbakov G.E.
 Diagnosis and treatment of biliary tract diseases in patients with COVID-19

Арктическая медицина

Arctic Medicine

Зайцева Н.В., Долгих О.В., Никоношина Н.А., Алексеев В.Б.
 Полиморфизм генов-кандидатов формирования «синдрома полярного напряжения» у детей, проживающих на приполярной территории Восточной Сибири (на примере ANKK1/DRD2 (rs18004976) и TNF (rs1800629))
 Дуткин М.П., Слепцов С.С., Слепцова С.С.
 Проблема суицидального поведения и синдрома алкогольной зависимости в Арктической зоне Республики Саха (Якутия)

70 Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., Alekseev V.B.
 Polymorphism of candidate genes for the formation of "polar stress syndrome" in children living in the circumpolar territory of Eastern Siberia (using the example of ANKK1/DRD2 (rs18004976) and TNF (rs1800629))
 74 Dutkin M.P., Sleptsov S.S., Sleptsova S.S.
 The problem of suicidal behavior and alcohol dependence syndrome in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia)

Научные обзоры и лекции

Scientific Reviews and Lectures

Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Муравьева А.А., Массоров В.В.
 Нарушения гликокаликса при критических состояниях: патофизиологические и клинические аспекты
 Мингажева Э.Т., Федорова Ю.Ю., Нургалиева А.Х., Валова Я.В., Андреева Е.А., Сагитова А.В., Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С.
 Роль микроРНК в патогенезе рака яичников
 Ефремова А.В.
 Гуморальные аспекты термогенеза бурой жировой ткани как физиологическая стратегия адаптации к холоду
 Кононова С.К.
 Биоэтические принципы и прикладная биоэтика в области изучения проблем нейродегенеративных заболеваний в Якутии
 Моисеенко Т.И., Францианц Е.М., Меньшенина А.П., Бандовкина В.А., Адамьян М.Л., Rogozin M.A., Черярина Н.Д.
 Роль андрогенов в патогенезе рака эндометрия

77 Vorobyova A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A., Massorov V.V.
 Glycocalyx disorders in critical conditions: pathophysiological and clinical aspects
 81 Mingazheva E.T., Fedorova Yu.Yu., Nurgaliev A.H., Valova Ya.V., Andreeva E.A., Sagitova A.V., Faishkanova R.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S.
 The role of microRNAs in the pathogenesis of ovarian cancer
 88 Efremova A.V.
 Humoral aspects of brown adipose tissue thermogenesis as a physiological strategy of adaptation to cold
 92 Kononova S.K.
 Bioethical principles and applied bioethics in the field of neurodegenerative disease research in Yakutia
 97 Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M., Menshenina A.P., Bandovkina V.A., Adamyan M.L., Rogozin M.A., Cheryarina N.D.
 The role of androgens in the pathogenesis of endometrial cancer



- Яшнов А.А., Винокуров М.М., Коновалова О.Г., Яшнова Н.Б. 102 Yashnov A.A., Vinokurov M.M., Konovalova O.G., Yashnova N.B.
Проблемы классификации острого холецистита
и пути их решения Problems of classification of acute cholecystitis
and ways to solve them

Точка зрения**Point of View**

- Микуляк Н.И., Сорокин И.А., Сорокина Л.А.,
Полубояринов П.А. 105 Mikulyak N.I., Sorokin I.A., Sorokina L.A.,
Poluboyarinov P.A.
Влияние употребления суспензии *Chlorella vulgaris* на гемато-
логические и биохимические показатели крови человека The effect of using *Chlorella vulgaris* suspension on hematologic and
biochemical indices of human blood
- Сидорова Д.Н., Спиридонов А.М., Троев И.П., Маринова Л.Г., 109 Sidorova D.N., Spiridonov A.M., Troev I.P., Marinova L.G.,
Кириллина М.П., Пальшин Г.А., Сивцев Д.В., Дьяконов А.А.,
Лазарева Н.Н., Охлопкова А.А. 109 Kirillina M.P., Palshin G.A., Sivtsev D.V., Dyakonov A.A.,
Lazareva N.N., Okhlopko A.A.
Исследование биологической совместимости политетрафто-
рэтилена марки ПН-90 на экспериментальных животных Investigation of biological compatibility
of polytetrafluoroethylene grade PN-90 on experimental animals
- Софронова С.И. 113 Sofronova S.I.
Связь гиперурикемии с артериальной гипертензией
и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний The relationship of hyperuricemia with arterial hypertension
and risk factors for cardiovascular diseases in the working population
у работающего населения Южной Якутии of South Yakutia
- Аржаков В.В., Кузнецов В.Д., Гриценко А.Я. 116 Arzhakov V.V., Kuznetsov V.D., Gritsenko A.Ya.
Оценка соревновательной выносливости военнослужащих Evaluation of competitive endurance
воздушно-десантных войск, участвующих во всеармейском of airborne troops participating in the all-army
конкурсе «Десантный взвод», competition "Airborne Platoon" according to
по данным анализа вариабельности сердечного ритма the analysis of heart rate variability

Случай из практики**Clinical Case**

- Захарова Р.Н., Тихонов Д.Г., Голубенко М.В., Сивцева Т.М., 121 Zakharova R.N., Tikhonov D.G., Golubenko M.V., Sivtseva T.M.,
Семенов С.И., Таппахов А.А., Николаева Т.Я., Климова Т.М. Semenov S.I., Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya., Klimova T.M.
Осаковский В.Л., Федорова С.А. Osakovsky V.L., Fedorova S.A.
Гетероплазмия мутации m.3243A>G митохондриальной ДНК Heteroplasmic mutation of m.3243A>G mitochondrial DNA
в якутской семье с MELAS синдромом: connection with phenotypic manifestations
связь с фенотипическими проявлениями
- Евсеева С.А., Шарина М.А., Мельчанова Г.М., Иванова О.Н., 125 Evseeva S.A., Sharina M.A., Melchanova G.M., Ivanova O.N.,
Бурцева Т.Е., Иванова И.С. Burtseva T.E., Ivanova I.S.
Клинический случай сочетания болезни Крона и ювенильного A clinical case of a combination of Crohn's disease
ревматоидного артрита у подростка Саха and juvenile rheumatoid arthritis in a Sakha teenager
- Макаров А.Д., Атласова Л.М., Тобохов А.В., Таппахов А.А., 128 Makarov A.D., Atlasova L.M., Tobokhov A.V., Tappakhov A.A.,
Сосина С.С., Семенов Д.Н. Sosina S.S., Semenov D.N.
Сочетание синдрома Миллера Фишера и неспецифицированной Combination of Miller Fisher syndrome
периферической Т-клеточной лимфомы and unspecified peripheral T-cell lymphoma
- Саввина М.С., Иванова О.Н., Егорова В.Б., Бурцева Т.Е. 131 Savvina M.S., Ivanova O.N., Egorova V.B., Burtseva T.E.
Врожденная аутосомно-рецессивная катаракта у ребенка Саха Congenital autosomal recessive cataract in a Sakha child
- Николаева С.А., Егорова В.Б., Кондратьева С.А., 133 Nikolaeva S.A., Egorova V.B., Kondratieva S.A.,
Тарасов А.Ю., Яковлев Е.П., Мунхалова Я.А., Евсеева С.А. Tarasov A.Yu., Yakovlev E.P., Munkhalova Ya.A., Evseeva S.A.
Редкий случай воспалительной миофибробластической A rare case of inflammatory myofibroblastic
опухоли брюшной полости у ребенка abdominal tumor in a child



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,
С.С. Находкин, С.А. Федорова

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.01

УДК 577.17

ПРИЗНАКИ ПОЛЯРНОГО Т3 СИНДРОМА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН В ЯКУТИИ

Изучены сезонные колебания уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св.Т3) и свободного тироксина (св.Т4) у молодых мужчин в Якутии, где наблюдаются сильные изменения климатических параметров в зимне-весенний период (от -41,8 до -0,2°C). Сезонные колебания между зимним и весенним периодом были обнаружены для св.Т3: в зимнее время его уровни были ниже, чем в весеннее время. Статистически значимых сезонных колебаний для ТТГ и св.Т4 не выявлено. Обнаруженные в настоящем исследовании сезонные колебания св.Т3 в зимне-весенний период свидетельствуют о наличии признаков полярного Т3 синдрома у молодых мужчин в Якутии. Для поиска причин обнаруженных сезонных колебаний был проведен корреляционный анализ уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 в зависимости от продолжительности светового дня и температуры атмосферного воздуха. В результате была обнаружена корреляционная связь св.Т3 и св.Т4 с длиной дня и температурой воздуха. Корреляционных связей не обнаружено между уровнями ТТГ и длиной дня, температурой воздуха. Таким образом, у жителей Якутии выявлены признаки полярного Т3 синдрома, которые могут быть связаны как с коротким световым днем, так и с низкими температурами атмосферного воздуха в зимнее время. Полученные результаты могут свидетельствовать о повышении поглощения Т3 на тканевом уровне при воздействии холода.

Ключевые слова: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (св.Т3), свободный тироксин (св.Т4), Якутия, полярный Т3 синдром.

Seasonal variations in the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3) and free thyroxine (fT4) in young men in Yakutia were studied, where strong changes in climatic parameters in the winter-spring period (from -41.8°C to -0.2°C) were noted. Seasonal variations between winter and spring were found for fT3, where in winter its levels were lower - 6.48±0.31 pmol/L than in spring - 6.88±0.1 pmol/L (p=0.005). There were no statistically significant seasonal variations for TSH (U=97; p=0.914) and sv.T4 (U=47; p=0.112). Winter-spring seasonal variations of fT3 detected in this study there are signs of polar T3 syndrome in young men in Yakutia. To search for the causes of the detected seasonal variation, a correlation analysis of the levels of TSH, fT3 and fT4 was carried out depending on daylight and atmospheric air temperature. As a result, a correlation between fT3 and fT4 with the daylight (fT3: R=0.339, p=0.03; fT4: R=-0.346, p=0.01) and with air temperature (fT3: R=0.295, p=0.05; fT4: R=-0.296, p=0.04). No correlations were found with TSH levels (daylight: R=-0.06, p=0.69; air temperature: R=-0.09, p=0.559). Thus, the residents of Yakutia have signs of polar T3 syndrome, which can be associated with both a short light day and low atmospheric temperatures in winter. The results obtained may indicate an increase in the absorption of T3 at the tissue level when exposed to cold.

Keywords: thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), Yakutia, polar T3 syndrome.

Введение. Начиная с 1986 г. вышла серия работ, посвященных изменениям гомеостаза гормонов гипофизарно-тиреоидной системы человека при адаптации к холодному климату [1, 5, 11]. В первых исследованиях были описаны сезонные изменения уровней тиреоидных гормонов, где было зафиксировано понижение уровней свободного трийодтиронина (св.Т3) после 42-недельного проживания на станции «МакМердо» в Антарктиде, при этом значительных изменений в уровнях свободного тироксина (св.Т4) и тирео-

тропного гормона (ТТГ) не было обнаружено [1, 11]. Дальнейшее исследование кинетики периферических уровней Т3 показало, что при длительном воздействии холода увеличиваются скорость выработки св.Т3 и скорость выведения св.Т3 из крови (клиренс), что повышает связывание Т3 различными тканями [5]. Выявленные сезонные изменения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (в зимнее время уровни св.Т3 понижаются, уровни ТТГ в норме/повышаются, св.Т4 в норме/понижаются) назвали «синдромом полярного Т3» [5]. Более поздние исследования работников других полярных станций в Антарктиде («Великая стена» и «Чжуншань») также указывают на наличие сезонных изменений тиреоидных гормонов, характерных для полярного Т3 синдрома [6]. Кроме того, признаки полярного Т3 синдрома были выявлены вне Антарктиды, у жителей холодных регионов, где зимние температуры опускаются ниже -40°C, а летом температура составляет от 0 до 30°C (Финляндия, Россия) [14, 17].

В связи с этим целью данного исследования является поиск сезонных

колебаний уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 в зимне-весенний период у жителей Якутии, где наблюдаются сильные изменения климатических параметров при смене сезонов года.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 92 мужчины якута (19,91±1,88 лет). На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья, они самостоятельно заполняли анкету, в которой указывали свой пол, этническую принадлежность и возраст. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Якутск, Россия (протокол № 16 и 13 декабря 2014 г.).

Заборы крови у исследуемых нами мужчин были проведены с декабря по май в 2014-2015 гг. Для каждого дня забора крови были определены средняя температура атмосферного воздуха (°C) и продолжительность светового дня (час, минута). Для определения

ЯНЦ КМП, г. Якутск: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7129-6633>, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6866-9462>; ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., sergnahod@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6917-5760>; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб., sardaanafeodorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6952-3868>.

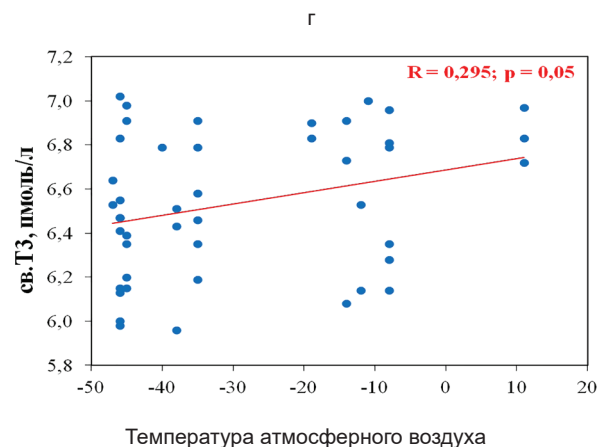
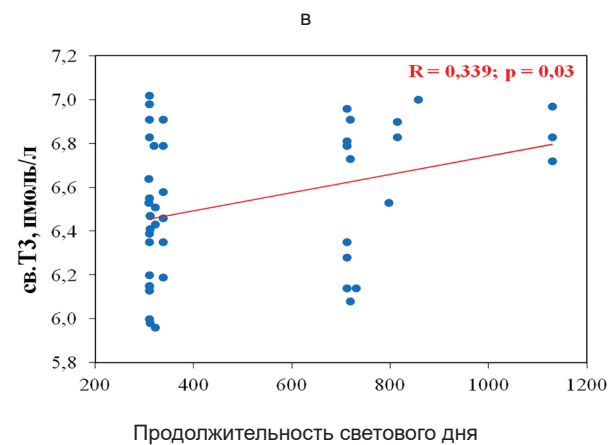
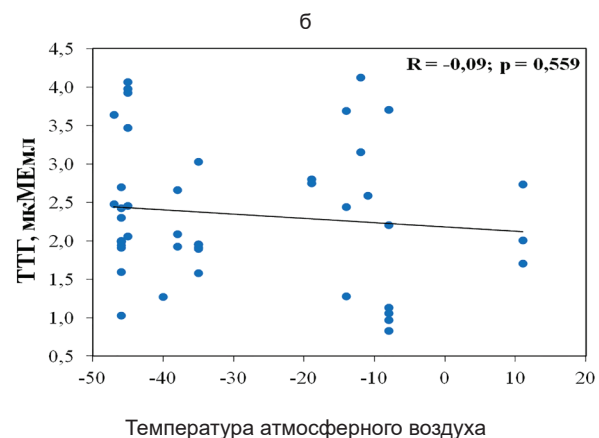
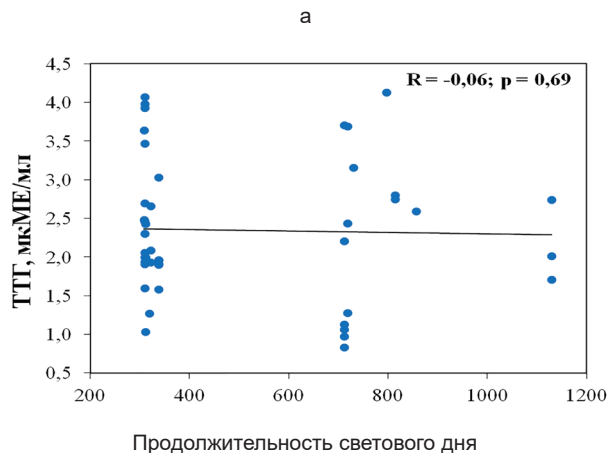
температуры воздуха использовали архивные данные о сводках погоды (<https://www.timeanddate.com>). С помощью онлайн-калькулятора восхода/захода солнца (<http://www.sunrise-and-sunset.com/en/sun>) определяли продолжительность светового дня (длота дня).

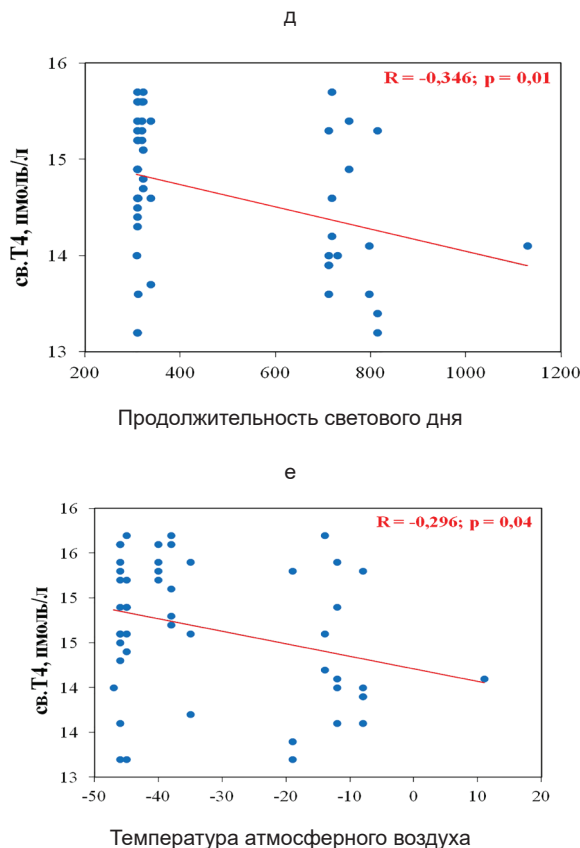
Венозная кровь для исследования забиралась утром после 8-часового голодания у всех участников. Уровни ТТГ (мкЕд/мл), св.Т3 (пмоль/л) и св.Т4 (пмоль/л) в сыворотке крови определяли методом иммунофлуоресцентного анализа с разрешением по времени, с использованием наборов «DELFLIA hTSH Ultra», «DELFLIA Free Thyroxine», «DELFLIA Free Triiodothyronine» (Perkin-Elmer Inc., США). Концентрацию трех гормонов в образцах измеряли при длине волны 450 нм на считывающем устройстве VICTOR X5 Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer Inc., США). Нормализация исследуемой выборки по уровням ТТГ, св.Т3 и св.Т4 была проведена с помощью интерквартильного размаха (Q1; Q3). Так, нормализованные значения составили: ТТГ – 1,62-2,71 мкЕд/мл (n=45), св.Т3 – 5,96-7,08 пмоль/л (n=45), св.Т4 – 13,2-15,7 пмоль/л (n=49). В итоге из исследования были исключены лица, у которых уровни гормонов были ниже Q1 и выше Q3.

Результаты анализировали с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные результаты представлены в виде среднего±стандартного отклонения. Поиск сезонных колебаний уровней гормонов был проведен с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для малых выборок (n<100). Для определения зависимости уровня гормонов от температуры воздуха и долготы дня был проведен корреляционный анализ Спирмена. Значения $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ сезонных колебаний уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 был проведен между периодами «зима» (декабрь-март) и «весна» (апрель-май) (таблица). В результате данного анализа сезонные изменения были обнаружены для св.Т3 ($p=0,005$), где в зимнее время его уровни были ниже ($6,48 \pm 0,31$ пмоль/л), чем в весеннее время ($6,88 \pm 0,1$ пмоль/л). Для ТТГ и св.Т4 значимых сезонных изменений не обнаружено.

Наши результаты согласуются с





Корреляционный анализ Спирмена уровней ТТГ (а,б), св.Т3 (в, г) и св.Т4 (д, е) с продолжительностью светового дня и с температурой атмосферного воздуха у мужчин

Сравнительный анализ сезонных колебаний уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 между периодами «зима» и «весна»

Гормоны	Зима	Весна	U-критерий	p
ТТГ, мкМЕ/л	2,12±0,29 (n=40)	2,13±0,49 (n=5)	97	0,914
св.Т3, пмоль/л	6,48±0,31 (n=39)	6,88±0,1 (n=6)	34	0,005
св.Т4, пмоль/л	14,71±0,73 (n=45)	14±0,95 (n=4)	47	0,116

Примечание. Жирным выделены статистически значимые отличия (p<0,05).

данными Levy и др. [12] и Leonardo и др. [14] о сезонных колебаниях уровней св.Т3 у жителей Центральной Якутии, где зимой регистрировались пониженные уровни св.Т3, по сравнению с летом. Кроме того, сезонные изменения в уровнях гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (ТТГ, св.Т4) также были обнаружены у детей и подростков из арктических районов Якутии [13]. Таким образом, у жителей Якутии наблюдаются сезонные колебания гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, аналогичные полярному Т3 синдрому.

Считается, что сезонные колебания уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы являются следствием воздействия на человека низких температур атмосферного воздуха,

длины светового дня или депрессии [5], но до сих пор неизвестно, что сильнее влияет на синдром полярного Т3. В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ уровней ТТГ (n=45), св.Т3 (n=45) и св.Т4 (n=49) в зависимости от продолжительности светового дня и температуры воздуха (рисунок). На момент исследования, с декабря по май, температура воздуха потеплела с -41,8 до -0,2°C, а световой день вырос с 5 ч до 15 ч. Корреляционный анализ уровней ТТГ не выявил зависимости от продолжительности светового дня и температуры воздуха (рисунок, а, б). Нами были выявлены корреляционные связи, где с увеличением светового дня и повышением температуры воздуха уровни св.Т3 повышались (рисунок, в, г), а уровни

св.Т4, напротив, снижались (рисунок, д, е). Известно, что щитовидной железой вырабатывается примерно 80% Т4 и только 20% Т3, при этом остальные 80% Т3 поступают в результате превращения из Т4, с помощью фермента дейодиназы 2-го типа [10]. Результаты данного корреляционного анализа показывают, что в зимнее время (короткий световой день и низкая температура воздуха) щитовидная железа секретирует больше Т4, чем в теплый период, что может свидетельствовать об активной работе щитовидной железы в это время года. Таким образом, нами выявлено, что на признаки полярного Т3 синдрома могут влиять как продолжительность светового дня, так и отрицательные температуры атмосферного воздуха.

Климат Якутии характеризуется как резко континентальный с достаточно продолжительной зимой, где температура воздуха может опускаться ниже -40°C. Поэтому в зимнее время требуется высокая теплопродукция для защиты организма от переохлаждения. В настоящее время хорошо известно, что тиреоидные гормоны совместно с адренергической системой могут участвовать в повышении теплопродукции во время несократительного термогенеза [4,8,18]. Так, зимой в Гренландии у охотников-инуитов, постоянно подвергавшихся воздействию холода, уровни св.Т3 были ниже по сравнению с городскими жителями, у которых были более комфортные условия проживания [19]. Считается, что при воздействии холода бурые адипоциты начинают активно поглощать св.Т3 из крови и дополнительно дейодировать его из Т4 с помощью фермента дейодиназы 2-го типа [7,16]. Так, исследования на крысах показали, что бурая жировая ткань ответственна примерно за половину общего системного превращения Т3 из Т4 [16], которое увеличивается в 10 раз при холодном воздействии [7]. Повышение уровней Т3 в бурых адипоцитах усиливает экспрессию разобщающего белка термогенина, тем самым повышая теплопродукцию несократительного термогенеза [9,15]. В связи с этим мы предполагаем, что снижение уровней св.Т3 в холодное время года по сравнению с теплыми периодами происходит за счет повышения поглощения Т3 бурыми адипоцитами зимой, для усиления термогенного ответа бурой жировой ткани в ответ на холодное воздействие. Данное предположение согласуется с мнением некоторых авторов [12,14] о том, что понижение

уровней св.Т3 зимой (полярный Т3 синдром) свидетельствует о повышенном поглощении Т3 на тканевом уровне во время экстремальных холодов. Недавние исследования обнаружили косвенные свидетельства активности бурой жировой ткани у взрослых якутов в надключичной области [2,3], что также может указывать на активное поглощение Т3 различными тканями, в том числе и бурой адипоциты в холодное время года.

Заключение. Результаты настоящего исследования показывают наличие сезонных колебаний уровней св.Т3 в зимне-весенний период, где с декабря уровни св.Т3 падают, а с апреля начинают повышаться. При этом уровни св.Т4 и ТТГ остаются в норме. Эти данные свидетельствуют о наличии признаков полярного Т3 синдрома у молодых мужчин в климатических условиях Центральной Якутии. Поиск причин выявленных сезонных колебаний показал, что на уровни св.Т3 могут влиять как продолжительность светового дня, так и температура воздуха. Снижение уровней св.Т3 в холодное время года по сравнению с теплыми периодами может указывать на повышение поглощения Т3 на тканевом уровне.

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. Alterations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis after prolonged residence in Antarctica / Reed H.L. [et al.] // *Clinical Endocrinology*. 1986. №1(25). 55-65. doi:10.1111/j.1365-2265.1986.tb03595.x
2. Brown adipose tissue thermogenesis among young adults in northeastern Siberia and Midwest United States and its relationship with other biological adaptations to cold climates / Levy S.B. [et al.] // *American Journal of Human Biology*. 2022. №6(34). e23723. doi:10.1002/ajhb.23723
3. Brown adipose tissue, energy expenditure, and biomarkers of cardio-metabolic health among the Yakut (Sakha) of northeastern Siberia / Levy S.B. [et al.] // *American Journal of Human Biology*. 2018. №6(30). e23175. doi:10.1002/ajhb.23175
4. Brown fat thermogenesis in cold-acclimated rats is not abolished by the suppression of thyroid function / Zaninovich A.A. [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002. №3(283). E496-E502. doi:10.1152/ajpendo.00540.2001
5. Changes in serum triiodothyronine (T3) kinetics after prolonged Antarctic residence: the polar T3 syndrome / Reed H.L. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990. №4(70). 965-974. doi:10.1210/jcem-70-4-965
6. Different adaptations of Chinese winter-over expeditioners during prolonged Antarctic and sub-Antarctic residence / Chen N. [et al.] // *International journal of biometeorology*. 2016. №60. 737-747. doi:10.1007/s00484-015-1069-8
7. Direct assessment of brown adipose tissue as a site of systemic tri-iodothyronine production in the rat / Fernandez J.A. [et al.] // *Biochemical Journal*. 1987. №1(243). 281-284. doi:10.1042/bj2430281
8. Mitochondrial respiration in muscle and liver from cold-acclimated hypothyroid rats / Zaninovich A.A. [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. 2003. №4(95). 1584-1590. doi:10.1152/jappphysiol.00363.2003
9. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism // *Physiological*

reviews. 2014. №2(94). 355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013

10. Pirahanchi Y., Toro F., Jialal I. *Physiology, Thyroid Stimulating Hormone*. StatPearls. Treasure Island (FL). 2022.

11. Pituitary and peripheral hormone responses to T3 administration during Antarctic residence / Reed H.L. [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1988. №6(254). E733-E739. doi:10.1152/ajpendo.1988.254.6.E733

12. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / Levy S.B. [et al.] // *American Journal of Human Biology*. 2013. №6(25). 814-820. doi:10.1002/ajhb.22457

13. Seasonal changes in the pituitary-thyroid system in children of the Arctic region of Yakutia / Evseeva S.A. [et al.] // *Yakut medical journal*. 2021. №2(71). 89-91. doi:10.25789/YMJ.2021.74.23

14. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard W.R. [et al.] // *American Journal of Human Biology*. 2014. №4(26). 437-445. doi:10.1002/ajhb.22524

15. Silva J.E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation // *Physiological reviews*. 2006. №2(86). 435-464. doi:10.1152/physrev.00009.2005

16. Silva J.E., Larsen P.R. Potential of brown adipose tissue type II thyroxine 5'-deiodinase as a local and systemic source of triiodothyronine in rats // *The Journal of clinical investigation*. 1985. №6(76). 2296-2305. doi:10.1172/JCI112239

17. The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions / Hassi J. [et al.] // *Journal of endocrinology*. 2001. №1(169). 195. doi:10.1677/joe.0.1690195

18. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold / Tsubulnikov S. [et al.] // *Hormones*. 2020. №19. 329-339. doi:10.1007/s42000-020-00200-2

19. Thyroid hyperactivity with high thyroglobulin in serum despite sufficient iodine intake in chronic cold adaptation in an Arctic Inuit hunter population / Andersen S. [et al.] // *European journal of endocrinology*. 2012. 3(166). 433-440. doi:10.1530/EJE-11-0888

А.Н. Меньшикова, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, Д.В. Носович

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В НАЧАЛЬНЫЕ ПЕРИОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.02

УДК 616.24:616.12-008.341: 616.127-005.8: 616.153.915

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург: **МЕНЬШИКОВА Александра Николаевна** – адъюнкт, alexandra12591@mail.ru, **СОТНИКОВ Алексей Владимирович** – д.м.н., доцент, проф., alexey_vs@mail.ru, **ГОРДИЕНКО Александр Волеславович** – д.м.н., проф., gord503@mail.ru, **НОСОВИЧ Дмитрий Владимирович** – к.м.н., ст. преподаватель, nozovich@mail.ru.

Изучены параметры липидного обмена у мужчин с легочной гипертензией (ЛГ), развившейся на фоне инфаркта миокарда (ИМ), и их влияния на риск развития ЛГ. По уровню среднего давления в легочной артерии (СДЛА), определенном при эхокардиографии, пациентов разделили на две группы: исследуемую (с уровнем СДЛА более 20 мм рт.ст. в конце третьей недели ИМ) и группу сравнения (с нормальным уровнем СДЛА в конце третьей недели ИМ). Установлено, что у пациентов исследуемой группы более низкие уровни коэффициента атерогенности (КА) и индекса общий холестерин/липопротеиды высокой плотности (ОХ/ЛпВП). Уровни триглицеридов (ТГД) < 1,3 ммоль/л и липопротеидов очень низкой плотности (ЛпОНП) ≥ 1,2 ммоль/л, значения индексов ОХ/ЛпВП < 6,0 и ЛпНП/ЛпВП < 3,2 в первые 48 ч, ЛпНП < 2,4 ммоль/л, величина КА < 5,0, индексов ОХ/ЛпВП < 6,0 и

ЛпНП/ЛпВП < 3,2 в конце третьей недели ИМ оказывают влияние на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ. Также установлены корреляции между уровнем СДЛА и показателями липидограммы. Полученные результаты целесообразно использовать при разработке модели прогнозирования развития ЛГ на фоне ИМ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, инфаркт миокарда, метаболизм липидов, среднее давление в легочной артерии, сердечная недостаточность, мужчины, молодой и средний возраст.

The parameters of lipid metabolism in men with pulmonary hypertension (PH) that developed during myocardial infarction (MI) and their effect on the risk of developing PH have been studied. According to the level of mean pulmonary artery pressure (MPAP) determined by echocardiography, patients were divided into two groups: the study group (with a MPAP level of more than 20 mm Hg at the end of the third week of MI) and the comparison group (with a normal MPAP level at the end of the third week of MI). It was found that patients in the study group had lower levels of the atherogenic coefficient (AC) and the total cholesterol/high-density lipoprotein (TC/HDL) index at the end of the third week of MI. Levels of triglycerides (TG) < 1.3 mmol/l and very low density lipoprotein (VLDL) ≥ 1.2 mmol/l, TC/HDL indices < 6.0 and LDL/HDL < 3.2 in the first 48 hours, LDL < 2.4 mmol/l, AC value < 5.0, TC/HDL indices < 6.0 and LDL/HDL < 3.2 at the end of the third week of MI influence the risk of developing PH in the subacute period of MI. Correlations have also been established between the level of MPAP and lipid profile parameters. It is advisable to use the obtained results when developing a model for predicting the development of PH against the background of MI.

Keywords: pulmonary hypertension, myocardial infarction, lipid metabolism, mean pulmonary artery pressure, heart failure, men, young and middle age.

Введение. Болезни сердечно-сосудистой системы в настоящее время преобладают в структуре причин смертности во всем мире, а одной из наиболее значимых среди них остается инфаркт миокарда (ИМ) [12]. Прогноз пациента с ИМ во многом зависит от наличия и выраженности осложнений, среди которых стоит выделить легочную гипертензию (ЛГ) [1]. Данный синдром характеризуется преимущественно бессимптомным течением, что приводит к выявлению его лишь на стадии развития необратимых изменений легочной гемодинамики, утяжеляющих течение ИМ и способствующих увеличению летальности [17]. Своевременная диагностика ЛГ при ИМ позволяет выявлять пациентов высокого риска ее развития для осуществления динамического контроля и своевременного выполнения профилактических и лечебных мероприятий. Модели прогнозирования целесообразно основывать на рутинных методах диагностики, не требующих дополнительного времени и экономических затрат. Предполагается, что одним из них может стать определение липидного профиля, в связи с чем целесообразно изучение влияния его параметров на течение ЛГ при ИМ. Значение липидов и липопротеидов для развития и течения патологии легких, в том числе ЛГ, в настоящее время активно изучается. Доказано влияние аполипротеинов E и A I на патогенез бронхиальной астмы, рака, фиброза и эмфиземы легких, а также ЛГ [4,16]. Считается, что развитие ЛГ на фоне ИМ обусловлено главным образом систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), с которой, в свою очередь, связаны уровни аполипротеидов [9].

Цель: рассмотреть закономерности изменений метаболизма липидов у мужчин возрастом моложе 60 лет с

ИМ, осложненным развитием ЛГ в подостром его периоде, с точки зрения их роли в формировании этого осложнения и использования в качестве его предикторов.

Материал и методы. Исследованию подвергнуты мужчины 32-60 лет с ИМ I типа по IV универсальному определению (2018). Из него исключали случаи снижения скорости клубочковой фильтрации 29 и менее мл/мин/1,73 м² (CKD-EPI, 2011), врожденных аномалий развития коронарных артерий и их последствий, коронаритов, инфекционного эндокардита, тромбофилии и истинной полицитемии, геморрагических диатезов, вирусных гепатитов B и C, ВИЧ-инфекции, циррозов печени, заболеваний соединительной ткани на фоне приема постоянной иммуносупрессивной терапии, эндокринных заболеваний (кроме сахарного диабета), злокачественных новообразований, с уровнями гемоглобина менее 130 г/л, числом лейкоцитов менее $3,0 \cdot 10^9$ /л и тромбоцитов – менее $100 \cdot 10^9$ /л. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол №258 от 21 декабря 2021 г.).

Пациенты получали обследование и лечение в рамках утвержденных клинических рекомендаций. Трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ), выполненную по протоколам для пациентов в остром периоде ИМ [6,8], включая неинвазивную оценку среднего давления в легочной артерии (СДЛА) (A. Kitabatake, 1983 – вычисление отношения времени ускорения (времени достижения максимальной скорости потока, acceleration time) к времени выброса правого желудочка (right ventricular ejection time – RVET)) [15] и оценку липидограммы [3] выполняли дважды: в первые 48 ч ИМ и в окончании третьей недели этого заболевания.

В исследуемую (I) группу вошли 102 пациента ($51,0 \pm 7,0$ лет) с ЛГ (СДЛА менее 20 мм рт.ст. при первом измерении и превышение этого значения – при повторном). Группу сравнения (II) сформировали из 468 больных ($51,4 \pm 6,0$ лет, $p = 0,9$) без ЛГ (СДЛА менее 20 мм рт.ст. во второй точке измерения). Значение общего легочного сопротивления (ОЛС) получали расчетным методом по формуле: $ОЛС = ((СДЛА - 5) \times 80) / СВ$, где ОЛС – общее легочное сопротивление (дин·с·см⁻⁵), СДЛА – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.), СВ – сердечный выброс (л/мин) [7].

Изучаемые группы пациентов достоверно не отличались по особенностям ИМ (локализация, очередность, наличие зубца Q), наличию сопутствующей патологии (обструктивные заболевания легких, сахарный диабет, метаболический синдром), а также параметрам коронарографии (число пораженных сосудов, протяженность стенозов, выполнение реваскуляризации миокарда). При оценке нарушений локальной сократимости миокарда отличий по сегментам поражения в изучаемых группах не выявлено. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [5]. Пациенты, включенные в исследование, до развития ИМ гиполипидемические препараты не принимали.

Среди липидных параметров в сыроворотке крови обследованных определяли концентрацию общего холестерина (ОХ), липопротеидов очень низкой (ЛпОНП), высокой (ЛпВП) и низкой (ЛпНП) плотности, триглицеридов (ТГД). А также вычисляли коэффициент (КА = $(ОХ - ЛпНП) / ЛпВП$) и индексы (ОХ/ЛпВП, ЛпНП/ЛпВП) атерогенности [3].

Сравнение между группами количественных переменных выполняли по

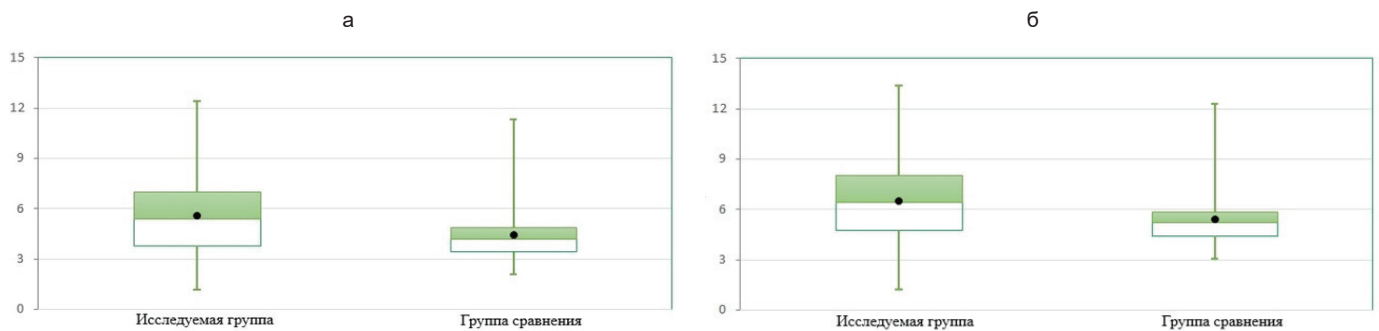


Рис. 1. Статистически значимые отличия ($p=0,006$) значений КА (а) и индекса ОХ/ЛпВП (б) в изучаемых группах, определяемых в конце третьей недели ИМ: точка – среднее арифметическое значение, горизонтальный отрезок – медиана, прямоугольник – внутриквартильный размах, вертикальные отрезки – минимальные и максимальные значения

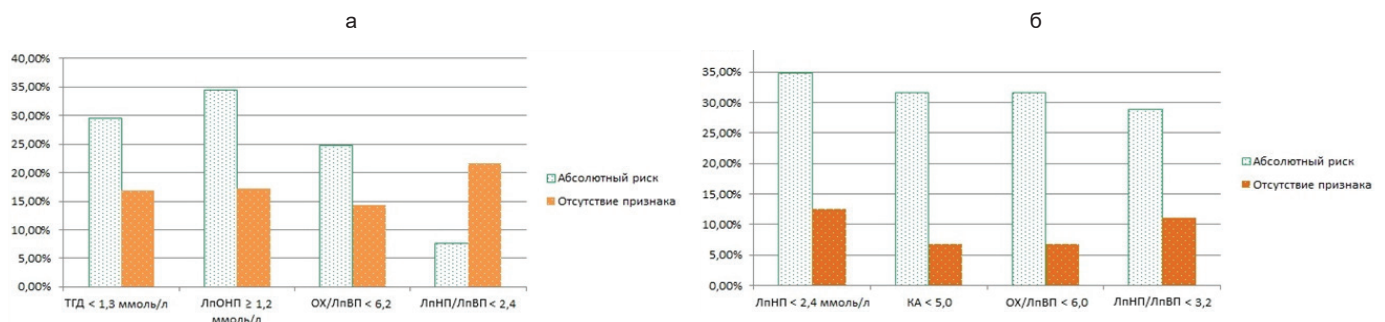


Рис. 2. Статистически значимое влияние параметров метаболизма липидов, полученных в первой (а) и второй (б) точках измерения, на абсолютный риск (АР, %) развития ЛГ у обследованных

критерию Манна-Уитни. Оценку динамики количественных параметров между точками измерения проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для расчетов абсолютного (АР) и относительного (ОР) риска появления ЛГ в завершении подострого периода ИМ с учетом значений параметров липидного метаболизма использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Анализ корреляций между показателями липидного обмена и уровнями СДЛА и ОЛС выполняли по Ч. Спирмену (r). Значение p менее 0,05 считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение. При сравнении параметров липидного метаболизма в первые часы ИМ обращено внимание, что у пациентов контрольной группы (II) в отличие от исследуемой (I) отмечены более высокие значения ОХ (I: $5,6 \pm 1,3$ (1,92-8,46); II: $5,7 \pm 1,3$ (1,90-10,32) (ммоль/л), $p = 0,7$), ТГД (I: $2,3 \pm 1,5$ (0,57-6,80); II: $2,6 \pm 2,0$ (0,35-13,80) (ммоль/л), $p = 0,4$), ЛпНП (I: $3,8 \pm 1,2$ (0,30-6,00); II: $3,9 \pm 1,3$ (0,92-8,62) (ммоль/л), $p = 0,6$), а также КА (I: $4,9 \pm 2,3$ (0,70-11,40); II: $5,1 \pm 2,0$ (0,38-12,60), $p = 0,3$) и индекса ЛпНП/ЛпВП (I: $4,3 \pm 2,1$ (0,27-11,38); II: $4,4 \pm 2,0$ (0,75-12,68), $p = 0,7$). Однако они не достигли статистически значимого уровня.

При изучении показателей липид-

ного обмена в подостром периоде ИМ (окончание третьей недели ИМ) выявлены меньшие значения КА (рис. 1, а) и ОХ/ЛпВП (рис. 1, б) в исследуемой группе в сравнении с контрольной. Эти изменения, вероятно, связаны с иницированием или усилением гиполипидемической терапии, а также с вовлечением липидов в процессы перекисного окисления в инфарцированной зоне, более выраженные на фоне развития ЛГ [19].

Стоит отметить, что низкое содержание атерогенных фракций ОХ признается в том числе маркером неблагоприятного прогноза ИМ [2].

Установлено, что влияние на риск развития ЛГ в завершении подострого периода ИМ оказывают следующие определяемые в первые 48 ч ИМ показатели: уровни ТГД < 1,3 ммоль/л (ОР: 1,75; $p=0,02$) и ЛпОНП $\geq 1,2$ ммоль/л (ОР: 2,01; $p=0,03$), величины индексов ОХ/ЛпВП < 6,2 (ОР: 1,72; $p=0,03$) и ЛпНП/ЛпВП < 2,4 (ОР: 0,35; $p=0,04$). Влияние данных факторов на величину АР представлено на рис. 2, а.

В окончании третьей недели ИМ для риска развития ЛГ в подостром его периоде оказались значимыми следующие параметры: уровень ЛпНП < 2,4 ммоль/л (ОР: 2,78; $p=0,02$), величина КА < 5,0 (ОР: 4,57; $p=0,0002$), а также значения индексов ОХ/ЛпВП < 6,0

(ОР: 4,57; $p=0,0002$) и ЛпНП/ЛпВП < 3,2 (ОР: 2,61; $p=0,03$). Влияние данных факторов на величину АР представлено на рис. 2, б.

При анализе динамики параметров липидного профиля в изучаемых группах между точками измерения отмечены разнонаправленные изменения концентрации ОХ, КА, ТГД, ЛпВП, а также индекса ОХ/ЛпВП (табл. 1). Аналогичная динамика в обеих изученных группах выявлена в отношении индекса ЛпНП/ЛпВП, уровней ЛпНП, ЛпОНП. Наиболее выраженное увеличение отмечено для уровня ЛпОНП как в исследуемой группе, так и в группе сравнения.

Как видно на из табл. 1, для пациентов группы сравнения характерна менее выраженная динамика показателей липидного профиля, а также меньшие уровни атерогенных фракций, что может объясняться вовлечением липидов в процессы окисления, принимающие участие в патогенезе ЛГ [19].

В табл. 2 представлены данные о наличии статистически значимых корреляций между показателями липидного метаболизма и величиной СДЛА первых 48 ч (а) и окончания третьей недели ИМ (б) в группе пациентов с ЛГ.

Кроме этого, у пациентов исследуемой группы установлена прямая корреляция средней силы ($r = 0,39$, p

Таблица 1

Изменения параметров липидного обмена в сравниваемых группах между точками наблюдения (р – уровень значимости)

Показатель	Исследуемая группа		Группа сравнения	
	Динамика, %	р	Динамика, %	р
ОХ	- 4,8	<0,0001	+ 1,2	<0,0001
ТГД	+ 0,7	0,0002	- 7,7	<0,0001
ЛпНП	+ 21,9	0,0003	+ 48,1	<0,0001
ЛпОНП	+ 176,5	<0,0001	+ 260,4	<0,0001
ЛпВП	+ 1,1	0,0004	- 6,8	<0,0001
КА	- 10,8	0,0002	+ 8,9	<0,0001
Индекс ОХ/ЛпВП	- 13,7	0,0004	+ 3,3	<0,0001
Индекс ЛпНП/ЛпВП	+ 11,4	0,0003	+ 51,1	<0,0001

Таблица 2

Статистически значимые корреляции между параметрами метаболизма липидов и СДЛА первой (а) и повторной (б) точек измерения в исследуемой группе

а		б	
Показатель	г	Показатель	R
ТГД (1), p<0,05	-0,29	ОХ (2), p<0,05	0,33
ЛпОНП (1), p<0,05	-0,33	ЛпНП (2), p<0,001	0,73
ТГД (2), p<0,05	0,6	ЛпНП/ЛпВП (2), p<0,001	0,74

Примечание. 1 – показатели, полученные в первые 48 ч ИМ; 2 – показатели окончания третьей недели заболевания; г – коэффициент корреляции; р – уровень значимости.

<0,001) между уровнем ЛпВП в остром периоде ИМ и величиной ОЛС первых часов ИМ, а также прямая корреляция средней силы ($r = 0,39$, $p < 0,05$) между концентрацией ЛпОНП первых часов ИМ и величиной ОЛС в подостром периоде ИМ. Наличие этих корреляций дополнительно свидетельствует о вкладе обмена липидов в формирование ЛГ. Увеличение ОХ, преимущественно за счет атерогенных фракций, параллельно с увеличением давления в легочной артерии, вероятнее, обусловлено истощением пула ЛПВП, вовлекаемых в качестве противовоспалительного агента в условиях окислительного стресса при ЛГ [19].

Систолическую и диастолическую дисфункцию как ранние проявления сердечной недостаточности относят к основным причинам клинической ЛГ, связанной с болезнями левых отделов сердца [13]. Предполагается, что механическое сопротивление, обусловленное высоким давлением в легочных венах, является одной из основных причин ЛГ в случаях ишемической кардиомиопатии с систолической дис-

функцией левого желудочка [13]. Допускается, что при снижении сердечной функции ремоделирование легочных сосудов в ответ на длительную стимуляцию высоким давлением приводит к ЛГ [13]. Однако основные патологические механизмы и конкретные процессы остаются неясными [13]. Предполагается, что выяснение связи между ИМ и развитием ЛГ приведет к лучшему пониманию потенциальных факторов риска и улучшению лечения этого осложнения [13]. Результаты настоящего исследования подтверждают влияние показателей липидного профиля на легочную гемодинамику. В литературе описаны механизмы реализации взаимосвязей липидов и СДЛА при помощи экзосом [22], наполненных регуляторными микро-РНК [14], реализующими свое действие через ряд путей (воспалительные реакции, миграция клеток, пролиферация, апоптоз, аутофагия, в том числе митохондриальная [20], и эпителиально-мезенхимальный переход) [20]. Они также задействуют трансформирующий фактора роста бета [10], окисленные варианты липо-

протеидов и ферменты, этого окисления [22], а также – апополипротеиды А1 и Е [4,16]. У большинства из них доказано значение не только в патогенезе ЛГ, ИМ, но и сахарного диабета и других вариантов сердечно-сосудистой патологии (атеросклероз, сердечная недостаточность, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда) [11,20]. При метаболомных исследованиях плазмы на фоне лечения пациентов с ЛГ метформином липидные производные являются наиболее измененными [18]. Известно также о вкладе атерогенных фракций липидов в формирование идиопатической венозной тромбозии и ЛГ [21]. Результаты выполненного исследования также доказывают влияние липидных метаболитов на развитие ЛГ при ИМ, что требует дальнейшего детального изучения их в качестве маркеров для прогнозирования развития этого осложнения.

Заключение. При ЛГ, развившейся после ИМ у мужчин возрастом до 60 лет, регистрируются более низкие КА и ОХ/ЛпВП в период первых ее проявлений. Риск развития ЛГ после ИМ повышается при уровнях ТГД < 1,3 ммоль/л, ЛпОНП $\geq 1,2$ ммоль/л, ОХ/ЛпВП < 6,2 и ЛпНП/ЛпВП < 2,4 первых 48 часов ИМ, ЛпНП < 2,4 ммоль/л, КА < 5,0, ОХ/ЛпВП < 6,0 и ЛпНП/ЛпВП < 3,2 в завершении третьей недели ИМ. Установлены статистически значимые взаимосвязи между показателями липидного обмена и легочной гемодинамики. Полученные данные перспективны при моделировании риска возникновения ЛГ после ИМ у мужчин молодого и среднего возраста.

Литература

1. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Авдеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021. № 12. С. 198-267. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
2. Litovsky I.A., Gordienko A.V., Sotnikov A.V. Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся? // Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 4, № 28. С. 10-23. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
3. Litovsky I.A., Gordienko A.V., Sotnikov A.V. Are the goals we strive for sufficiently justified? // Clinical pharmacology and therapy. 2019. V. 4(28). P. 10-23. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
3. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М.В. Ежов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.

28, № 5. С. 250-297. doi 10.15829/1560-4071-2023-547

Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023 / M.V. Yezhov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2023. V. 28(5). P. 250-297. doi 10.15829/1560-4071-2023-547

4. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевической терапии красным дрожжевым рисом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 6, № 18. С. 88-98. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-88-98.

Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V. Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets for personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice // Cardiovascular therapy and prevention. 2019. V. 6(18). P. 88-98. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-88-98.

5. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.В. Аверков [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2020. № 11. С. 251-310. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.

Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020 / O.V. Averkov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2020. V. 11. P. 251-310. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.

6. Отто К.М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство / К.М. Отто; пер. с англ.; под ред. М.М. Галагудзы, Т.М. Домницкой, М.М. Зеленикина, Т.Ю. Кулагиной, В.С. Никифорова, В.А. Сандрикова. М.: Логосфера, 2019. 1352 с. ISBN 978-5-98657-064-8.

Otto K.M. Clinical echocardiography: a practical guide / K.M. Otto; lane from English; edited by M.M. Galagudzi, T.M. Domnitskaya, M.M. Zelenikina, T.Yu. Kulagina, V.S. Nikiforov, V.A. Sandrikov. M.: Logosphere, 2019. 1352 p. ISBN 978-5-98657-064-8.

7. Факторы риска развития острого повреждения почек при инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих подагрой / А. В. Гордиенко [и др.] //

Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24, № 9. С. 29-36. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-9-29-36.

Risk factors for the development of acute kidney injury during myocardial infarction in young and middle-aged men suffering from gout / A. V. Gordienko [et al.] // Medical and pharmaceutical journal Pulse. 2022. V. 24(9). P. 29-36. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-9-29-36.

8. 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular I / M. Galderisi [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017. V. 18(12). P. 1301-1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244.

9. Apolipoprotein E4 Is Associated with Right Ventricular Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy-An Animal and In-Human Comparative Study / R. Diaconu [et al.] // Int J Mol Sci. 2021. V. 22(18). 9688. URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/9688 (дата обращения: 07.06.2023). Текст: электронный. doi: 10.3390/ijms22189688.

10. Boratkó A., Csontos C. TIMAP, the versatile protein phosphatase 1 regulator in endothelial cells // IUBMB Life. 2017. V. 69(12). P. 918-928. doi: 10.1002/iub.1695.

11. Gorelova A., Berman M., Al Ghoulh I. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Pulmonary Arterial Hypertension // Antioxid Redox Signal. 2021. Ryter S.W., Bhatia D., Choi M.E. Autophagy: A Lysosome-Dependent Process with Implications in Cellular Redox Homeostasis and Human Disease. Antioxid Redox Signal. 2019 Jan 1;30(1):138-159. doi: 10.1089/ars.2018.7518. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29463101; PMCID: PMC6251060. 34(12). P. 891-914. doi: 10.1089/ars.2020.8169.

12. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association / S.S. Virani [et al.] // Circulation. 2021. V. 143(8). P. 254-743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.

13. Heart and lung crosstalk in pulmonary arterial hypertension following myocardial infarction

(Review) / W. Ye [et al.] // Int J Mol Med. 2020. V. 46(3). P. 913-924. doi: 10.3892/ijmm.2020.4650.

14. Johnson J.L. Elucidating the contributory role of microRNA to cardiovascular diseases (a review) // Vascul. Pharmacol. 2019. V. 114. P. 31-48. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.010.

15. Kitabatake A., Iuone M., Asao M. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation. 1983. V. 68(2). P. 302-309.

16. LDLR dysfunction induces LDL accumulation and promotes pulmonary fibrosis / X. Shi [et al.] // Clin Transl Med. 2022. V. 12(1). e711. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792399/ (дата обращения: 07.06.2023). Текст: электронный. doi: 10.1002/ctm2.711.

17. Left atrial volume index and pulmonary arterial pressure predicted MACE among patients with STEMI during 8-year follow-up: experience from a tertiary center / M. Çetin [et al.] // Herz. 2021. V. 46(4). P. 367-374. doi: 10.1007/s00059-020-04966-4.

18. Mechanistic Phase II Clinical Trial of Metformin in Pulmonary Arterial Hypertension / E.L. Brittain [et al.] // J Am Heart Assoc. 2020. V. 9(22). P. e018349. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763730/ (дата обращения: 03.07.2023). Текст: электронный. doi: 10.1161/JAHA.120.018349.

19. Role of oxidized lipids in pulmonary arterial hypertension / S. Sharma [et al.] // Pulm Circ. 2016. V. 6(3). P. 261-273. doi: 10.1086/687293.

20. Ryter S.W., Bhatia D., Choi M.E. Autophagy: A Lysosome-Dependent Process with Implications in Cellular Redox Homeostasis and Human Disease // Antioxid Redox Signal. 2019. V. 30(1). P. 138-159. doi: 10.1089/ars.2018.7518.

21. Vuorio A., Lassila R., Kovanen P.T. Hypercholesterolemia and COVID-19: Statins for Lowering the Risk of Venous Thromboembolism // Frontiers in cardiovascular medicine. 2021. V. 8. 711923. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.711923/full. (дата обращения: 08.06.2023). Текст: электронный. doi: 10.3389/fcvm.2021.711923.

22. Xu J., Chen G., Yang Y. Exosomes: A Rising Star in Falling Hearts // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 494. doi: 10.3389/fphys.2017.00494.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.03

УДК: 575.167[616.36-04+616.36-003.826]

НИИ биомедицинских технологий Иркутского гос. медицин. ун-та: **ПЕРЕТОЛЧИНА Надежда Павловна** – м.н.с., nadine1lenz@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9426-5197, **СТЕПАНЕНКО Лилия Александровна** – к.м.н., с.н.с., https://orcid.org/0000-0002-5792-7283, **КИСЕЛЁВ Дмитрий Олегович** – м.н.с., https://orcid.org/0000-0003-4902-6837;

Иркутский ГМУ: **ДАВЫДОВА Анна Владиленовна** – к.м.н., зав. кафедрой, https://orcid.org/0000-0003-0216-6402, **КРАВЧЕНКО Софья Дмитриевна** – ассистент кафедры, https://orcid.org/0000-0002-7697-8609, **МАЛОВ Игорь Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0122-4618;

ОГАРКОВ Олег Борисович – д.м.н., проф., зав. отделом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, https://orcid.org/0000-0002-3168-1983.

Н.П. Перетолчина, Л.А. Степаненко, Д.О. Киселёв, А.В. Давыдова, С.Д. Кравченко, И.В. Малов, О.Б. Огарков

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs1495741 ГЕНА NAT2 И РИСКА РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

С целью обнаружения ассоциации типа ацетилирования с развитием воспалительных заболеваний печени под воздействием внешних факторов было проведено сравнение генотипов полиморфизма rs1495741 в группе пациентов с криптогенным циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени и в группе контроля. Значимые различия выявили в группе пациентов, употребляющих жареную и копченую пищу. При этом в более старшем возрасте риски развития воспалительных заболеваний печени возрастают. Полиморфизм rs1495741 гена NAT2 и ассоциированный с ним тип ацетилирования не влияет на развитие заболеваний печени в условиях воздействия внешних факторов.

Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза 2, полиморфизм, криптогенный цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени.

In order to detect an association of the type of acetylation with the development of inflammatory liver diseases under the influence of external factors, rs1495741 polymorphism genotypes were compared in the group of patients with cryptogenic cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease and in the control group. Significant differences were found in the group of patients eating fried and smoked food. At the same time, the risks of developing inflammatory liver diseases increase at an older age. The rs1495741 polymorphism of the NAT2 gene and the associated type of acetylation do not affect the development of liver disease under the exposure to the external factors.

Keywords: N-acetyltransferase 2, polymorphism, cryptogenic liver cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease.

Введение. Одной из причин высокой смертности населения Российской Федерации является цирроз печени, вызванный преимущественно вирусами парентеральных гепатитов и злоупотреблением алкоголя. Ранее приблизительно в 10% случаев не удавалось выявить этиологическую причину заболевания, что приводило к постановке диагноза криптогенный цирроз печени (КЦП). Развитие молекулярно-генетической диагностики в сочетании с лабораторными и инструментальными методами привело к уменьшению доли КЦП в структуре циррозов [4]. Кроме того, исследования показали, что большинство людей с КЦП, скорее всего, имеют исход активно протекающего фиброза при неалкогольном стеатогепатите – тяжелой форме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [18].

В настоящее время население сталкивается с множеством чужеродных химических веществ (ксенобиотиков) – фармацевтические препараты, вещества бытовой химии и продукты хозяйственной деятельности человека, в том числе добавки в продуктах питания. В обезвреживании и биотрансформации ксенобиотиков основная роль принадлежит печени. Одним из ферментов второй фазы детоксикации является N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), участвующий в ацетилировании ариламинов и гидразинов [9]. Ген фермента локализован на 8-й хромосоме (8p22) и имеет несколько одонуклеотидных полиморфизмов (SNP), комбинация которых привела к существованию в популяции двух гаплотипов медленного и быстрого ацетилирования [8]. Для идентификации генотипа NAT2 можно использовать несколько методов, основанных на определении SNP методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования гена. Одним из простых и чувствительных методов является генотипирование tagSNP (rs1495741), позволяющее соотнести генотип и тип ацетилирования с помощью ПЦР в реальном времени [2, 5].

В научной литературе описана роль аллелей медленного ацетилирования в развитии лекарственного гепатита при применении противотуберкулез-

ных препаратов. Аллели быстрого ацетилирования ассоциированы с высоким риском трансформации гепатита в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) при наличии провоцирующих факторов внешней среды у больных хроническими вирусными и алкогольными гепатитами [10, 12, 13]. Учитывая, что экспрессия NAT2 имеет наиболее высокий уровень в печени, можно предположить, что в зависимости от скорости ацетилирования в клетках печени накапливаются токсические вещества, которые формируют очаг хронического воспаления в условиях постоянной повышенной нагрузки ксенобиотиками [19]. Принимая во внимание возрастающее влияние экзогенных химических веществ на организм человека, представляется актуальным изучение роли полиморфизмов генов, определяющих активность ферментов метаболизма ксенобиотиков, в развитии КЦП и НАЖБП.

Цель исследования – оценить влияние внешних факторов (возраст, пол, курение, регулярное употребление в пищу жареной и копченой пищи) и генетически детерминированного типа ацетилирования на риск развития КЦП и НАЖБП в условиях высокой ксенобиотической нагрузки.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 47 больных, имеющих заболевания печени КЦП или НАЖБП и подписавших информированное добровольное согласие. В качестве контроля отобрали здоровые лица, не имеющие КЦП и НАЖБП (N=17). В рамках исследования в группах проводилось анкетирование пациентов в целях оценки ксенобиотической нагрузки (курение, в том числе электронных устройств,

частое употребление пищи, приготовленной с помощью жарения или копчения, более 5 раз в неделю). Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом Иркутского ГМУ (выписка из протокола №1 заседания Этического комитета ИГМУ от 9.04.2023).

В качестве материала для исследования использовали буккальный эпителий. Определение генотипа полиморфизма rs1495741 проводилось на базе НИИ биомедицинских технологий Иркутского ГМУ согласно методике, описанной нами ранее [2].

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой [14]. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Различия по возрасту в исследуемых группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни для малых выборок; различия по полу – с помощью точного теста Фишера. Сравнение распределения частоты аллелей и генотипов с ожидаемым распределением согласно закону Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия Хи-квадрат. Отношение шансов (ОШ) развития заболевания при действии факторов рассчитывали при помощи точного критерия Фишера с доверительным интервалом (ДИ) в 95%. Ассоциацию генотипа полиморфизма rs1495741 рассчитывали с использованием пакета «SNPassoc» [17]. Различия в группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов в клинической группе составил $60,68 \pm 1,98$ ($56,79 - 64,57$) года, в группе контроля – $49,23 \pm 2,69$ ($43,96 - 54,51$) года (табл. 1). Возраст паци-

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту в изучаемых группах

Характеристика	Контрольная группа (КЦП -, НАЖБП-)	Клиническая группа (КЦП +, НАЖБП+)	Значение p
Возраст, M±m (95% ДИ)	49,23±2,69 (43,96 – 54,51)	60,68±1,98 (56,79 – 64,57)	0,001037
Женщины	11	32	0,799
Мужчины	6	15	
Всего	17	47	

ентов значимо выше в клинической группе по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни $W=615,5$, $p=0,001037$). По полу значимых различий в группах не обнаружено (Хи-квадрат= $0,0647$, $p=0,799$). Стоит отметить, небольшой размер выборки в группах, что связано с неполным анкетированием пациентов, попавших в изучаемые группы.

Несмотря на малый размер выборки, распределение частоты генотипов и аллелей в исследуемых группах не отличалось от ожидаемого, согласно закону Харди-Вайнберга (Хи-квадрат, $p>0,05$) (табл. 2), и имеет сходство с частотой, наблюдаемой в европейской популяции (проект «1000 геномов», $p>0,05$).

При сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1495741 в исследуемых группах не обнаружено значимой ассоциации генотипов медленного или быстрого ацетилирования с развитием НАЖБП или КЦП (табл. 2).

Для оценки действия факторов внешней среды на развитие заболевания мы использовали точный критерий Фишера при уровне достоверности 95%. В результате определено, что в группе лиц, употребляющих жареную и копченую пищу более 5 раз в неделю, шансы развития заболевания значимо выше в 5,5 раза по сравнению с группой контроля ($p=0,004$) (табл. 3).

Исходя из различий в возрасте между клинической и контрольной груп-

пами, мы составили логистическую регрессионную модель, включающую в себя следующие факторы: возраст старше 55 лет, употребление жареной и копченой пищи более 5 раз в неделю и полиморфизм rs1495741. При расчете коэффициентов, определяющих риски развития заболеваний печени, генотип rs1495741 NAT2 не являлся значимым предиктором. Итоговая модель включала только влияние возраста и употребления жареных продуктов ($p=0,0001$). В результате оценки роли предикторов обнаружено, что шансы развития воспалительных заболеваний печени повышаются в 7,57 раза при употреблении жареной и копченой пищи в сочетании с возрастом >55 лет (табл. 4).

Таблица 2

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1495741 в исследуемых группах

Группа	Частота генотипа, абс. (отн.)			Частота аллеля, абс. (отн.)		Отклонение от ожидаемого по ХВ, значение p
	AA	AG	GG	A	G	
Контроль	9 (0,529)	7 (0,412)	1 (0,059)	25 (0,735)	9 (0,265)	1
Клиническая	20 (0,4255)	20 (0,4255)	7 (0,149)	60 (0,638)	34 (0,362)	0,5454
Отношение шансов (95% ДИ)	1,00	1,29 (0,4 – 4,13)	3,15 (0,34 – 29,53)	1,57 (0,62 – 4,28)		AIC модели 78,9
Значение p для ОШ	0,5383			0,3977		

Таблица 3

Действие факторов внешней среды на развитие заболеваний печени

Фактор	Контрольная группа (КЦП -, НАЖБП-)	Клиническая группа (КЦП +, НАЖБП+)	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Курение				
Нет	15	39	1,00	1
Да	2	8	1,53 (0,26 – 16,41)	
Жареная и копченая пища				
Нет	12	14	1,00	0,004
Да	5	33	5,49 (1,47 – 23,89)	

Таблица 4

Факторы, включенные в модель и их роль в развитии заболеваний печени

Фактор	Коэффициент модели	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Возраст >55 лет	2,0246	7,57 (3,79 – 14,63)	0,00436
Употребление жареной и копченой пищи	2,0246	7,57 (3,79 – 14,63)	0,00436
Константа	-0,9993	–	0,09725

Обсуждение. Таким образом, из исследованных факторов среды наибольшее значение в развитии метаболически обусловленных заболеваний имеет употребление жареной и копченой пищи (более 5 раз в неделю). Шансы развития заболеваний выше в 5,5 раза в группе больных по сравнению с контролем, а в сочетании с возрастом >55 лет шансы увеличиваются в 7,57 раза. Но стоит отметить, объем выборки в группах небольшой, что может свидетельствовать о случайности полученных результатов и требует увеличения объема выборки.

Известно, что при жарке и копчении продуктов образуются гетероциклические ароматические амины, которые всасываются в кишечнике и затем метаболизируются в печени под действием ферментов первой и второй фазы детоксикации. Во время первой фазы биотрансформации под действием ферментов системы цитохрома P450 могут образоваться активные карциногены, обладающие генотоксическим действием. Эти активные метаболиты в дальнейшем инактивируются фер-

ментом NAT2 [3, 6, 7]. Таким образом, лица с медленным типом ацетилирования имеют более высокие шансы накопления активных токсических метаболитов, что может привести к повреждению печени. В результате формируется очаг воспаления, который в условиях постоянного действия ксенобиотиков приводит к хроническому повреждению печени с дальнейшей трансформацией в фиброз и цирроз. Ранее было показано, что употребление жареной еды является риском прогрессирования фиброза при НАЖБП и развития ГЦК при употреблении красного мяса [13, 15, 16]. Основная патогенетическая роль принадлежит насыщенным жирам и трансжирам, которые откладываются в печени. Возможно, гетероциклические ароматические амины, активированные системой цитохрома, медленно метаболизируются ферментом NAT2 и накапливаются в гепатоцитах, что также вносит значимый вклад в развитие стеатогепатита, последующего фиброза и цирроза печени. Согласно полученным нами результатам, шансы развития заболеваний печени в условиях регулярного употребления жареных и копченых продуктов возрастают в 5,5 раза, но достоверных результатов об ассоциации медленного или быстрого типа ацетилирования с развитием метаболически ассоциированных заболеваний не выявлено. Стоит отметить, что в группе контроля только у одного пациента выявлен генотип, ассоциированный с быстрым типом ацетилирования, что не позволяет достоверно определить роль типа ацетилирования с развитием заболеваний печени под действием факторов внешней среды. Следовательно, необходимо увеличить количество лиц с быстрым типом ацетилирования в контрольной группе. Однако частота встречаемости генотипа быстрого ацетилирования на территории России варьирует от 0,05 до 0,5 в зависимости от региона [1, 11], что значимо влияет на вероятность наличия в выборке добровольцев с быстрым типом ацетилирования.

Таким образом, повышенное потребление жареных и копченых продуктов более 5 раз в неделю стоит рассматривать как фактор риска развития метаболически ассоциированных заболеваний печени, особенно в возрастной группе старше 55 лет. При этом полиморфизм rs1495741 гена NAT2 и ассоциированный с ним тип ацетилирования не влияют на развитие заболеваний печени в условиях воздействия внешних факторов. Увеличение групп,

а также включение в исследование пациентов других регионов России позволит оценить значимость вклада генотипа, связанного с ацетилированием, совместно с другими факторами внешней среды. Неинфекционные заболевания печени являются мультифакториальными заболеваниями, поэтому определение генотипического портрета больного в сочетании с многофакторным анализом позволит повысить эффективность лечения и профилактики заболеваний печени, что является актуальным направлением персонализированной медицины.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министрства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121031000062-2 Исследование роли полиморфизма NAT2 в развитии криптогенного цирроза печени в условиях ксенобиотической нагрузки).

Литература

1. Анализ ассоциаций фармакогенетического маркера rs1208 гена NAT2 с возрастом в трех этнических группах жителей республики Башкортостан / В.В. Эрдман [и др.] // Генетика - фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции: мат-лы VIII науч.-практич. конф. с междунар. участием. Ростов-на-Дону, Таганрог, 2019. С. 61-62.
2. Analysis of associations of the pharmacogenetic marker rs1208 of the NAT2 gene with age in three ethnic groups of residents of the Republic of Bashkortostan / V.V. Erdman [et al.] // Genetics is the fundamental basis of innovation in medicine and breeding. Materials of the VIII scientific and practical conference with international participation. Rostov-on-Don, Taganrog, 2019. P. 61-62.
3. Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по таq SNP rs1495741 / О.Б. Огарков [и др.] // Бюлл. экспериментальн. биологии и медицины. 2022. № 173 (4). С. 527-531. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-527-531
4. Procedure to determine xenobiotic acetylation rate by taq SNP rs1495741 / O.B. Ogarkov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022. № 173 (4). P. 510-513. DOI: 10.1007/s10517-022-05572-6
5. Особенность экспрессии генов при токсическом повреждении печени акриламидом / Т.Г. Якупова [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2023-2-81-85
6. The peculiarity of gene expression in toxic liver damage with acrylamide / T.G. Yakupova [et al.] // Medicine in Kuzbass. 2023. № 2. P. 81-85. DOI: 10.24412/2687-0053-2023-2-81-85
7. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире // Доктор.Ру. 2021. № 20 (4). С. 21-25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
8. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The Burden of Hepatic Cirrhosis in the Modern World // Doctor.Ru. 2021. № 20 (4). P. 21-25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
9. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phe-

notype in populations of European background / M. Garcia-Closas [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. 2011. Vol. 21 (4). P. 231-236. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833e1b54

6. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry / A. Koszicka [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2020. Vol. 60 (10). P. 1677-1692. DOI: 10.1080/10408398.2019.1588222

7. Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphisms of NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 and risk of stomach cancer: a hospital-based case-control study in Japan / M. Kobayashi [et al.] // Gastric Cancer. 2009. Vol. 12 (4). P. 198-205. DOI: 10.1007/s10120-009-0523-x

8. Functional characterization of single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of human N-acetyltransferase 2 / Y. Zang [et al.] // Carcinogenesis. 2007. Vol. 28 (8). P. 1665-1671. DOI: 10.1093/carcin/bgm085

9. Hein D.W. N -acetyltransferase SNPs: emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2009. Vol. 5 (4). P. 353-366. DOI: 10.1517/17425250902877698

10. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis / P.-Y. Wang [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2012. Vol. 16 (5). P. 589-595. DOI: 10.5588/ijtld.11.0377

11. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E.A. Gaikovitch [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. 2003. Vol. 59 (4). P. 303-312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2

12. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 gene and the susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: interaction with smoking / K.-C. Yang [et al.] // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2011. Vol. 35 (7). P. 1204-1208. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01453.x

13. Polymorphism of the N -Acetyltransferase 2 gene, red meat intake, and the susceptibility of hepatocellular carcinoma / Y.-S. Huang [et al.] // American Journal of Gastroenterology. 2003. Vol. 98 (6). P. 1417-1422. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07452.x

14. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021.

15. Relationship between Diet and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Article / P. Mirmiran [et al.] // Iranian Journal of Public Health. 2017. Vol. 46 (8). P. 1007-1017.

16. Relationships of dietary habits and physical activity status with non-alcoholic fatty liver disease featuring advanced fibrosis / Y. Yabe [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. Vol. 18 (17). P. 8918. DOI: 10.3390/ijerph18178918

17. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies / J.R. González, [et al.] // Bioinformatics. 2007. Vol. 23 (5). P. 654-655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm025

18. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: Adverse outcomes without treatment options / Z. Younossi [et al.] // Journal of Hepatology. 2018. Vol. 69 (6). P. 1365-1370. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.013

19. Tissue-based map of the human proteome / M. Uhlen [et al.] // Science. 2015. Vol. 347 (6220). P. 1260419-1260419. DOI: 10.1126/science.1260419

О.В. Гребенюк, Т.В. Казенных, М.В. Светлик, Н.В. Пугаченко,
В.А. Авхименко, А.Н. Левко, В.М. Алифирова, Н.А. Бохан

СТРУКТУРА СНА ПРИ РЕЦИДИВЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ С ОТДАЛЕННОЙ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ У ВЗРОСЛЫХ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.04

УДК 616.853

Проводили видео-полисомнографическое исследование структурных характеристик ночного сна у пациентов с впервые возникшим неспровоцированным тонико-клоническим припадком. В основную группу вошли пациенты с отдаленным симптоматическим приступом (ОСП). У пациентов с рецидивом ОСП регистрировалась меньшая эффективность сна, большая длительность фазы быстрого сна, фрагментация сна, длительность периодов бодрствования во время сна и более частые пробуждения из сна относительно пациентов с однократным ОСП и группой сравнения. Выявленные изменения демонстрируют более глубокие нарушения архитектуры сна у пациентов с рецидивом ОСП и могут учитываться при прогностическом консультировании этой категории больных.

Ключевые слова: отдаленный симптоматический приступ, структура сна.

A video-polysomnographic study of the structural characteristics of night sleep was carried out in patients with a first-time unprovoked tonic-clonic seizure. The main group included patients with remote symptomatic seizure (RSS). Patients with recurrent RSS had lower sleep efficiency, longer rapid eye movement phase, sleep fragmentation, wake after sleep onset, and more frequent awakenings from sleep (number of awakenings) versus patients with a single RSS and the comparison group. The identified changes demonstrate deeper disturbances in sleep architecture in patients with recurrent RSS and can be taken into account in prognostic counseling of this category of patients.

Keywords: remote symptomatic seizure, sleep structure.

Введение. Отдаленные симптоматические приступы (ОСП) относятся к неспровоцированным эпилептическим приступам, возникающим на фоне предшествовавшего структурного повреждения головного мозга [14]. Риск рецидива ОСП часто высок, но клиническим индикатором дебюта

эпилепсии у взрослых продолжает оставаться повторный эпилептический приступ [28].

По данным разных исследователей, вероятность рецидива ОСП зависит от этиологии, сопутствующих заболеваний [3, 7, 19], существенно возрастая при выявлении эпилептиформной активности [10].

Общеизвестно, что вероятность регистрации эпилептиформных разрядов повышается при регистрации биоэлектрической активности мозга в период сна [4, 5, 11].

Сон и эпилепсия - патогенетически взаимосвязанные циклические процессы [12]. Эпилептиформная активность изменяет структуру сна, а нарушение сна является одним из основных факторов риска повторных припадков [15].

Согласно последним данным, эпилепсии присуще характерное изменение полисомнографических (ПСГ) показателей в виде редукции фазы быстрого сна и увеличения числа спонтанных пробуждений в период сна [26].

Изучение ПСГ-показателей сна, потенциальных маркеров эпилептогенеза, способных прогнозировать рецидив эпилептических приступов и влиять на лечебную тактику у пациентов с отдаленной симптоматической этиологией является актуальной задачей, к настоящему времени недостаточно

представленной в доступной литературе.

Целью исследования явилось изучение макроархитектоники ночного сна при рецидиве ОСП у взрослых.

Материалы и методы. В исследование вошли 157 пациентов с впервые возникшим неспровоцированным тонико-клоническим припадком, находившихся под наблюдением эпилептолога в период с 2008 по 2020 г. Нейрофизиологическое исследование проводилось в лаборатории Видео-ЭЭГ-мониторинга кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ Сибирского ГМУ. В основную группу вошли пациенты с впервые возникшим эпилептическим приступом с фокальным началом, квалифицированным как ОСП.

Клинические критерии включения: анамнестические указания на перенесенные неврологические заболевания или травматическое повреждение мозга, подтвержденное при неврологическом осмотре, структурные изменения на МРТ, возраст от 18 до 55 лет, динамическое наблюдение в течение трех лет, отсутствие эпилептических приступов в течение 10 дней перед исследованием.

Клинические критерии исключения: повторный эпилептический приступ, прием противоэпилептических препаратов [27], острая неврологическая патология, острые соматиче-

Сибирский государств. медицин. ун-т МЗ РФ: **ГРЕБЕНЮК Олег Валерьевич** – к.м.н., доцент ORCID 0000-0002-4740-0162, oleg129129@mail.ru, **ПУГАЧЕНКО Наталия Викторовна** – к.м.н., доцент, ORCID 0000-0002-3878-1725, **ЛЕВКО Алена Николаевна** – к.м.н., проректор, ORCID 0000-0003-0313-0698, **АЛИФИРОВА Валентина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID 0000-0002-4140-3223; **КАЗЕННЫХ Татьяна Валентиновна** – д.м.н., зам. директора НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, врач-психиатр высшей категории, эпилептолог, ORCID 0000-0002-6253-4644; проф. Сибирского ГМУ МЗ РФ; **СВЕТЛИК Михаил Васильевич** – к.б.н., доцент Биологич. ин-та Национального исслед. Томского гос. ун-та, ORCID 0000-0003-0990-2580; **АВХИМЕНКО Виктор Александрович** – к.м.н., ген. директор Сибирского федеральн. науч.-клинич. центра Федеральн. медико-биологич. агентства России, ORCID 0000-0002-2178-601X; **БОХАН Николай Александрович** – д.м.н., акад. РАН, проф., директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, врач-психиатр высшей категории; зав. кафедрой Сибирского ГМУ, ORCID 0000-0002-1052-855X.

ские заболевания и обострения хронических соматических заболеваний [27], гравидарный период и лактация, психические расстройства, эпилептиформная активность на ЭЭГ.

В течение периода наблюдения у 60 чел. приступы рецидивировали и в соответствии с критериями [2] был диагностирован дебют эпилепсии. Эти пациенты составили группу А. У 38 пациентов за период наблюдения приступы не повторялись (группа Б). В группу сравнения (группа В) вошли 59 МРТ- и ЭЭГ-негативных пациентов с впервые возникшим эпилептическим приступом с неуточненным началом (табл.1).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и лобарной локализации эпилептогенного повреждения коры головного мозга.

Протокол нейрофизиологического исследования. Всем пациентам проводилось видео-полисомнографическое исследование, включающее электроэнцефалографию (в отведениях F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2 с применением стандартного расположения электродов по системе 10–20), электроокулографию (2 канала), электрокардиографию (1 отведение), электромиографию с подбородочных мышц (2 канала), на аппарате «Нейрон-Спектр-4ВП» фирмы «Нейрософт» в период физиологического ночного сна. Визуальное определение стадий сна проводили согласно стандартным критериям Американской академии медицины сна [8]. После идентификации стадий и фаз сна вычисляли общепринятые параметры, характеризующие структуру сна [1]: общее время регистрации (TIB – time in bed), общая длительность сна (TST – total sleep time) – суммарная длительность всех стадий и фаз сна, латентность сна (SOL – sleep on set latency) – время от выключения света до возникновения первого периода сна в минутах, эффективность сна (SE – sleep efficiency) – процент TST от TIB, латентность быстрого сна (RL – rapid eye movement sleep latency) – время от засыпания до возникновения первой эпохи быстрого сна (R) в минутах, относительная продолжительность каждой стадии медленного сна (nREM): первая стадия – N1, вторая стадия – N2, третья стадия – N3 и R по отношению к TST в процентах, относительная продолжительность бодрствования внутри сна (WASO – wake after sleep onset) – в интервале от засыпания до утреннего пробуждения (TIB-SOL) в процентах, число спонтанных пробуждений из сна (Nwake – number of a wakenings) и об-

щую фрагментацию сна (SSI – stage shift index) [13] в пересчете на 1 ч сна в абсолютных единицах. Для оценки числа пробуждений в стадиях nREM подсчитывали количество фактических переходов из N1, N2 и N3 в стадию бодрствования (W) [17] в периоде от засыпания до утреннего пробуждения. Рассчитывали нормализованную частоту пробуждений по отношению к сумме всех переходов в W в процентах [16]. Статистическую обработку выполняли с использованием пакета Statistica 6.0. В исследовании применяли непараметрические методы сравнения (Манна-Уитни, Kruskal-Wallis test). Для проверки отличий между двумя группами в случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони [27]. За достоверный принимался уровень

значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медиан (Me) и квартилей (q1; q3) – Me (q1; q2).

Результаты. Показатели, характеризующие макроструктуру ночного сна, приведены в табл. 2. У пациентов из группы А продолжительность TST была статистически значимо [27] снижена по сравнению с группой В, однако эти показатели не различались среди пациентов с фокальными приступами.

Общее время регистрации, латентность сна, время наступления R и структура nREM были сопоставимы в исследуемых группах, однако относительная продолжительность фазы быстрого сна в группах А оказалась статистически значимо меньше, чем в группе В. Длительность R в группе Б была также больше, чем в группе А,

Таблица 1

Клиническая характеристика вошедших в исследование лиц

Показатель	А (n=60)	Б (n=38)	В (n=59)	p K-W test
Возраст (Me (q1; q2), годы)	37.5(26;45)	34(26;50)	29(25;41)	0.2
Пол, ж/м	15/45	10/28	19/40	0.6
Локализация (МРТ) по долям мозга, абс. число (%)				
лобная	27 (45.0)	17 (44.74)		0.7
височная	24 (40.0)	14 (36.84)		
теменная	7 (11.67)	5 (13.16)		
затылочная	2 (3.33)	2 (5.26)		
Примечание. K-W test – Kruskal-Wallis test				

Таблица 2

Общепринятые полисомнографические показатели в исследуемых группах

Показатель	Группа			p K-W test
	А	Б	В	
TIB, мин	397.43 (357.21;433.02)	396.26 (346.32;428.23)	406.26 (365.1;439.89)	pA-B 0.483
TST, мин	333.08 (271.64;380.81)	355.14 (304.4;393.72)	374.92 (321.18;399.68)	pA-B 0.024 pA,B 0.008
SOL, мин	7.67 (3.73;19.68)	6.18 (2.53;20.47)	7.37 (3.38;21.07)	pA-B 0.56
RL, мин	86.57 (66.69;125.77)	85.23 (63.78;119.45)	73.28 (56.2;102.52)	pA-B 0.074
N1, %	21.3 (13.41;28.67)	17.8 (11.79;24.56)	17.02 (13.17;25.17)	pA-B 0.243
N2, %	42.85 (35.85;48.37)	41.02 (33.64;44.94)	43.84 (33.93;49.56)	pA-B 0.681
N3, %	22.56 (15.93;27.24)	24.12 (18.41;30.66)	20.52 (14.66;28)	pA-B 0.166
R, %	13.2 (10.56;15.47)	16.24 (10.95;18.28)	17.37 (16.2;19.9)	pA-B 0.0001 pA,B 0.00001

Примечание. Значения показателей сна приведены в минутах в виде медиан (Me) и квартилей (q1; q3) – Me (q1; q2); K-W test – Kruskal-Wallis test; pA-B – различия между всеми сравниваемыми группами, pA,Б – различия между группами А и Б, pБ,В – различия между группами Б и В, pA,В – различия между группами А и В.

однако различия не достигли уровня достоверных.

Значения SE у пациентов из группы А были статистически значимо ниже значения соответствующего показателя в группах Б и В (рис. 1).

Снижение эффективности сна у обследуемых этой группы сопровождалось достоверным увеличением относительной продолжительности WASO.

У пациентов из группы А наблюдалась более высокая фрагментация сна по сравнению с другими группами (табл. 3). Число спонтанных пробуждений за 1 ч сна у пациентов из группы А также статистически значимо превышало значения соответствующих показателей в остальных группах.

При сравнении числа пробуждений за 1 ч в стадиях медленного сна (рис. 2) было выявлено статистически значимое увеличение этих показателей из стадий [21] медленного сна в группе А по сравнению с группой Б [22], N1, N2 по сравнению с группой В. Относительное число переходов в стадию бодрствования из N3 в группе А превышало значение соответствующих показателей в группах Б и В, однако различия не достигли уровня достоверных.

Обсуждение. Сон – сложный нейродинамический саморегулирующийся процесс и его изменения у пациентов с впервые возникшим ОСП могут быть связаны с субклинической эпилептогенной перестройкой нейронных сетей и, по мнению [23], анализ пациентов с эпилептическими приступами, не принимающих противоэпилептическую терапию, может выявить изменения архитектуры сна, связанные в большей степени с влиянием патогенеза заболевания.

У пациентов с рецидивом ОСП наблюдалось снижение общей длительности и эффективности сна, однако латентность и структура медленного сна в исследуемых группах не различались. В целом эффективность сна – интегральный показатель, зависящий от времени засыпания и продолжительности бодрствования во время сна. В группе пациентов с рецидивом фокальных приступов относительная продолжительность бодрствования внутри сна и общая фрагментация сна были выше, что характеризует нестабильность процессов поддержания сна в этой группе исследуемых. Полученные данные перекликаются с выявленными [9] изменениями макроархитектоники сна у взрослых пациентов с дебютом фокальной эпилепсии и, по мнению авторов, могут объясняться обусловленными эпилептогенезом нейротрансмиттерными нарушениями, при-

Число спонтанных пробуждений в период сна и общая фрагментация сна в исследуемых группах

Показатель (число событий в 1 ч)	Группа			p K-W test	p M-W U Test
	А	Б	В		
SSI	8.55 (6.5;12.71)	6.35 (4.34;9.07)	6.51 (4.27;9.03)	0.002	A>Б* A>В*
NWake	1.75 (0.95;2.94)	0.82 (0.42;1.52)	0.88 (0.37;1.87)	0.001	A1>Б** A>В*

Примечание. Значения показателей сна приведены в виде медиан (Me) и квартилей (q1; q3) – Me (q1; q2); K-W test – Kruskal-Wallis test; M-W U Test – Mann-Whitney U Test; **p<0.001 и *p<0.01 (Mann-Whitney U Test).

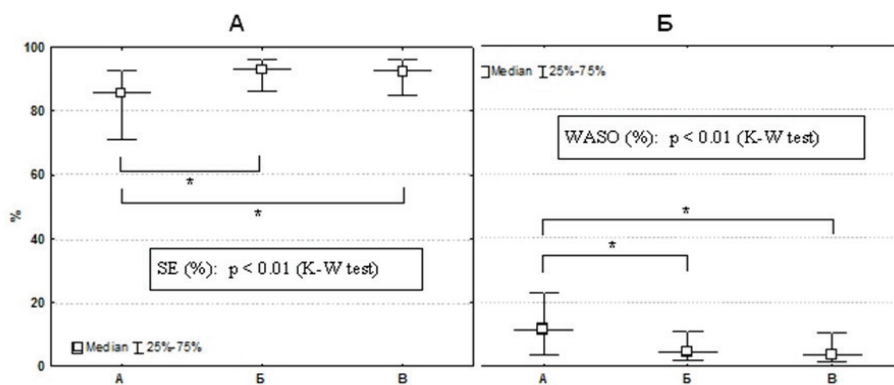


Рис. 1. Эффективность сна и продолжительность бодрствования в период сна в исследуемых группах: KW test – Kruskal-Wallis test; p – уровень достоверности различий; *p < 0,01 (Mann-Whitney Test); А – SE (%): TST /TIB, Б – WASO (%): WASO/(TIB-SOL).

В рис.1-2 значения показателей сна приведены в процентах в виде медиан (Me) и квартилей (q1; q3)

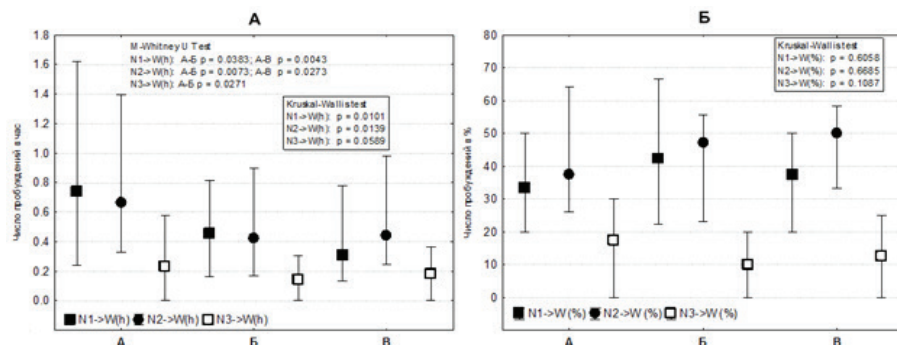


Рис. 2. Абсолютное и относительное число пробуждений в стадиях медленного сна в исследуемых группах: А – число пробуждений за 1 ч: из N1 - >W(h), из N2 - >W(h), из N3 - >W(h); Б – относительное число транзитов в стадию W из определенной стадии медленного сна по отношению к сумме всех пробуждений: из N1->W(%), из N2->W(%), из N3 - >W(%)

водящими к нарушению регуляции сна.

Проведенные к настоящему времени клинические исследования показали, что для пациентов с эпилепсией характерно увеличение времени наступления фазы быстрого сна, а продолжительность этой фазы становится меньше [25].

В когорте пациентов с дебютом фокальной эпилепсии наблюдалась редукция быстрого сна, однако значения латентности фазы в сравниваемых группах не различались.

Ряд исследований демонстрирует вариативность продолжительности быстрого сна в зависимости от медикаментозного контроля приступов и эффективности хирургического лечения фокальной эпилепсии [21, 27]. У пациентов с катamnестически прослеженным рецидивом фокальных приступов продолжительность фазы быстрого сна была меньше в сравнении с пациентами с однократным ОСП, но различия не достигли статистически значимого уровня.

К настоящему времени известно, что нейродинамические процессы, протекающие в медленном сне, могут способствовать пропагации эпилептиформной активности, напротив, фаза быстрого сна – подавлять [22].

Предполагается, что устойчиво выявляемый феномен редукции быстрого сна у пациентов с эпилепсией напрямую патофизиологически не связан с эпилептическим процессом, а вероятно, вторичен по отношению к обусловленному эпилептогенезом нарушению динамики смены и продолжительности стадий медленного сна, что проявляется повышенной фрагментацией и частыми пробуждениями [18].

Общая фрагментация и число спонтанных пробуждений в период сна у пациентов с рецидивом ОСП оказались выше по сравнению с другими группами, что с современных позиций может рассматриваться в качестве потенциального нейрофизиологического маркера повышенного риска возникновения повторного эпилептического припадка в этой группе пациентов с неспровоцированными приступами.

Последние экспериментальные исследования на модели посттравматической эпилепсии у крыс продемонстрировали необходимость стадийной дифференциации при оценке ПСГ-показателей, характеризующих непрерывность сна [6]. По данным авторов, прогностическим маркером посттравматического эпилептогенеза может рассматриваться более высокая частота транзитов из дельта-сна в бодрствование.

У пациентов с рецидивом ОСП абсолютная и относительная частота пробуждений из глубокой стадии медленного сна имела тенденцию к превышению значения соответствующего показателя по сравнению с другими группами.

Согласно современной клинической парадигме, своевременное начало противоэпилептической терапии является необходимым условием достижения ремиссии заболевания [25], а освобождение от припадков коррелирует с нормализацией архитектуры сна [24].

По мнению [20], систематическое изучение двух неразрывно взаимосвязанных нейродинамических процессов сна и эпилепсии является актуальной клинической задачей.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что у пациентов с рецидивом ОСП в большей степени страдает консолидация и непрерывность сна, что проявляется более частыми пробуждениями и фрагментацией сна.

Заключение. Выявленные изменения могут характеризовать сопряженное субклиническому эпилептогенезу нарушение хронобиологической регуляции сна и учитываться при прогностическом консультировании пациентов с отдаленными симптоматическими приступами при оценке прогноза развития заболевания и разработке программ персонализированной профилактики рецидива эпилептических приступов в этой категории больных.

Статья опубликована в рамках выполнения комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», номер госрегистрации 122020200054-8, шифр темы FGWM-2022-0025.

Литература

1. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы / Левин Я. И., Ковров Г. В., Полуэктов М. Г., Коробельникова Е. А., Стрыгин К. Н., Тарасов Б. А., Посохов С. И. М.: Мед-практика-М. 2005. 116 с.
2. Insomnia, modern diagnostic and treatment approaches / Levin Ya.I., Kovrov G.V., Poluektov M.G., Korabelnikova E.A., Strygin K.N., Tarasov B.A., Posokhov S.I. M.: Medpraktika-M, 2005. 116 p.
3. Классификация эпилепсии Международной Противозлептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):6-25.
4. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update / Avakyan G.N., Bliunov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. Epilepsy and Paroxysmal Conditions. 2017;9(1):6-25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>
5. Наумова Г.И. Организация медицинской помощи пациентам с впервые развившимся судорожным припадком // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1 (2):37-41.
6. Naumova G.I. Organization of health care to patients with new-onset convulsive seizure. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2009; 1 (2):37-41. doi.org/10.14412/2074-2711-2009-36
7. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(3):306-310.
8. Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. Epilepsy and Paroxysmal Conditions. 2021;13(3):306-310. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>
9. Феномен фармакодинамической агривации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией / Карлов В.А., Власов П.Н., Азигова А.М., Кожокару А.Б., Орлова А.С. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):43-51.
10. Pharmacodynamic sodium channel blockers-induced seizure aggravation in patients with newly diagnosed focal epilepsy / Karlov

V.A., Vlasov P.N., Azhigova A.M., Kozhokaru A.B., Orlova A.S. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):43-51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-43-51>

6. Andrade P, Lara-Valderrábano L, Manninen E et al. Seizure susceptibility and sleep disturbance as biomarkers of epileptogenesis after experimental TBI. Biomedicines. 2022;10(5):1138. Published 2022 May 14. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051138>

7. Berg Anne T. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. Epilepsia 2008;49(Suppl. 1):13-8.

8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, & Vaughn BV. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017; 13(5), 665-666. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6576>

9. Calvello C, Fernandes M, Lupo C et al. Sleep architecture in drug-naïve adult patients with epilepsy: Comparison between focal and generalized epilepsy. Epilepsia Open. 2023;8(1):165-172. <https://doi.org/10.1002/epi4.12687>

10. Debicki DB. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. Seizure. 2017;49:69-73. doi:10.1016/j.seizure.2017.03.001

11. Delil S, Senel GB, Demiray DY, Yeni N. The role of sleep electroencephalography in patients with new onset epilepsy. Seizure. 2015;31:80-83. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.011>

12. Grigg Damberger M, Foldvary Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. Epilepsy Behav. 2021;116:107735. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107735>

13. Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. An alternative measure of sleep fragmentation in clinical practice: the sleep fragmentation index. Sleep Med. 2004;5(6):577-581. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.06.007>

14. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia. 2008;49 Suppl 1:8-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x>

15. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. Sleep Med Clin. (2016) 11:25–38. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.10.008>

16. Kishi A, Struzik ZR, Natelson BH, Togo F, Yamamoto Y. Dynamics of sleep stage transitions in healthy humans and patients with chronic fatigue syndrome. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008; 294:1980-7.

17. Laffan A, Caffo B, Swihart BJ, Punjabi NM. Utility of sleep stage transitions in a assessing sleep continuity. SLEEP. 2010;33(12):1681-1686.

18. Liguori C, Spanetta M, Fernandes M, Izzi F, Placidi F, Mercuri NB. More than sleep and wake disturbances: An actigraphic study showing the sleep-wake pattern dysregulation in epilepsy. Seizure. 2022;94:95–99.

19. Maksimova M.Yu., Shalimanova E.V., Brutyan A.G. Post-stroke seizures and epilepsy after stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 38–45. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200273>

20. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Comorbidities, and Therapy [published correction appears in Neurotherapeutics. 2021 Apr 13;]. Neurotherapeutics. 2021;18(1):170-180. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01021-w>

21. Serafini A, Kuate C, Gelisse P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. Seizure. 2012;21(4):260–5.

22. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can sup-

press seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(Suppl 2):S9-18.

23. Sudbrack-Oliveira P, Lima Najar L, Foldvary-Schaefer N, da Mota Gomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep Med.* 2019;53:22-27. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.004>.

24. Tork, M.A., Rashed, H.R., Elnabil, L. et al. Sleep pattern in epilepsy patients: a polysomnographic study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neuro-*

surg. 2020; 56, 5. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0141-4>

25. Yeh WC, Lai CL, Wu MN, et al. Rapid eye movement sleep disturbance in patients with refractory epilepsy: A polysomnographic study. *Sleep Med.* 2021;81:101-8.

26. Yeh WC, Lin HJ, Li YS, et al. Rapid eye movement sleep reduction in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2022;96:46-58. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.01.014>

27. Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy - a clinical and polysomnography study. *Seizure.* 2012;21(7):487-90.

28. Zelano J. Recurrence risk after a first remote symptomatic seizure in adults: Epilepsy or not? *Epilepsia Open.* 2021;6(4):634-644. <https://doi.org/10.1002/epi4.12543>

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.05

УДК 616.33-002:053.5/616.054

Т.В. Поливанова, Э.В. Каспаров, В.А. Вшивков ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ШКОЛЬНИКОВ С АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛЬЮ В ОЦЕНКЕ ДЕТЕЙ И ИХ РОДИТЕ- ЛЕЙ В ЭТНИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ ТЫВЫ

Изучены показатели качества жизни у школьников с абдоминальной болью в этнических популяциях Республики Тыва с помощью родительской (CHQ-PF28) и детской (CHQ-PF45) версий опросника Child Health Questionnaire (CHQ). Установлено снижение качества жизни у школьников обеих этнических популяций при наличии абдоминальной боли, по данным оценки как детей, так и родителей. Обращает на себя внимание, что снижение показателей качества жизни, по данным оценки детей, более существенно, чем у родителей, и затрагивает широкий спектр шкал опросника в обеих этнических популяциях школьников. При этом дети с абдоминальной болью сильно ограничены в общении со сверстниками как из-за эмоциональных, так и физических проблем, часто испытывают постоянное чувство тревоги и депрессии. Последнее не находит должного отражения в результатах анализа родительских опросников качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, CHQ, абдоминальная боль, дети, этнос, Тыва.

The quality of life indicators of schoolchildren with abdominal pain in ethnic populations of the Republic of Tuva were studied using the parental (CHQ-PF28) and child (CHQ-PF45) versions of the Child Health Questionnaire (CHQ). A decrease in the quality of life was found in schoolchildren of both ethnic populations in the presence of abdominal pain, according to the assessment of both children and parents. It is noteworthy that the decrease in quality of life indicators, according to the assessment of children, is more significant than that of parents, and affects a wide range of questionnaire scales in both ethnic populations of schoolchildren. At the same time, children with abdominal pain are severely limited in communication with peers due to both emotional and physical problems, and often experience a constant feeling of anxiety and depression. The latter is not properly reflected in the results of the analysis of parental quality of life questionnaires.

Keywords: quality of life, CHQ, abdominal pain, children, ethnic group, Tuva.

Боли в животе являются острой проблемой в педиатрической практике в связи с их широкой распространенностью, достигающей 13,5% [10]. В детском возрасте доминируют абдоминальные боли, имеющие различную локализацию и относящиеся в большинстве своем к различным нозологическим формам функциональной патологии желудочно-кишечного тракта: синдром функциональной боли в животе, функциональная диспепсия (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК) и т.д. [10, 14, 15].

Имеются убедительные доказательства связи появления абдоминальных болей с различными причинами, что характеризует мультифакториальность их

формирования. К факторам с наиболее выраженным негативным влиянием на развитие абдоминальных болей у детей относят психотравмирующие факторы, психологические расстройства, погрешности в диете и др. [10, 14, 16]. Нередко боль в животе, присутствующая в детском возрасте, трансформируется в хроническую боль. Данное обстоятельство диктует особое внимание к проблеме [10].

В свою очередь, абдоминальная боль является фактором с выраженным негативным влиянием на качество жизни детей. Качество жизни является многомерным отражением физического и психического здоровья, а также социального функционирования индивидуума [6, 10]. При этом у детей с абдоминальной болью снижение качества жизни может быть обусловлено как непосредственной проблемой в здоровье, так и психосоциальным дистрессом, по отношению к которому болевой синдром является вторичным. Недавний метаанализ указал на еще одну проблему, существующую у детей с хронической абдоминальной болью, которая трактуется как катастрофи-

зация боли [10]. Данное состояние особо тесно связано со снижением качества жизни ребенка. При этом для него характерны предсказание и ожидание чего-то плохого, наличие ощущения беспомощности [5, 6]. Значение имеет уровень стрессоустойчивости, обусловленный физиологическими особенностями регуляторных процессов организма с генетической основой. Это влияет как на распространенность абдоминальных болей у детей, так и на их катастрофизацию.

При этом каждое заболевание может вызывать уникальные и специфические для человека проблемы. Многие исследователи сходятся во мнении, что мониторинг качества жизни в педиатрической практике не только способен верифицировать эффективность профилактических, лечебных и реабилитационных программ, но и позволяет разрабатывать обоснованные рекомендации по совершенствованию системы оказания медико-социальной помощи детям [12, 17].

Цель: изучить и сравнить показатели качества жизни у школьников с абдоминальной болью в этнических популяциях Республики Тыва.

ФИЦ КНЦ СО РАН – НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск: **ПОЛИВАНОВА Тамара Владимировна** – д.м.н., гл.н.с., tamara-polivanova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3842-9147, **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор, ORCID: 0000-0002-5988-1688, **ВШИВКОВ Виталий Алексеевич** – к.м.н., с.н.с., vitalii1983@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1410-8747.

Материалы и методы. Одномоментно поперечным методом обследованы школьники в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва (монголоиды – тувинцы и европеоиды). Возраст детей составил от 7 до 18 лет. Всего обследовано 448 детей: коренное население (монголоиды - тувинцы) – 312 школьников (7-11 лет – 187 и 12-17 лет – 125 чел.; мальчики – 127, девочки – 185 чел.); пришлое население (европеоиды) – 136 школьников (7-11 лет – 58 и 12-17 лет – 78 чел.; мальчики – 62, девочки – 74 чел.). Заполнялись стандартные анкеты с фиксацией гастроэнтерологических жалоб у ребенка и демографической информации: возраст, пол, этническая принадлежность.

Критериями исключения детей из исследования являлись: наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца; хронических заболеваний в стадии обострения; функциональной недостаточности органов и систем организма; психические, умственные отклонения и языковой барьер у обследуемых.

Для изучения и интерпретации качества жизни и состояния здоровья детей использовались адаптированные российские родительская (CHQ-PF28) и детская (CHQ-PF45) версии опросника Child Health Questionnaire (CHQ) [7, 8], который является утвержденным Межнациональным центром по изучению качества жизни инструментом и рекомендован к применению в научных исследованиях для оценки качества жизни детей [3]. С помощью опросника можно оценить различные сферы жизнедеятельности ребенка. Это «Общая оценка здоровья», «Физическая активность», «Роль эмоциональных и поведенческих проблем в ограничении жизнедеятельности», «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «Большой/Дискомфорт», «Поведение», «Психическое здоровье», «Самооценка», «Изменения в состоянии здоровья», «Эмоциональное воздействие на родителей», «Ограничение свободного времени родителей», «Ограничение свободного времени родителей», «Семейная активность», «Семейная сплоченность». Расчет показателей качества жизни производился по 100-балльной системе. Уменьшение балльных показателей сопряжено с более низким уровнем качества жизни ребенка. Исследование проводилось после подписания родителями информированного согласия. Исследовательская работа одобрена комитетом по этике и выполнена в рамках государственной научной темы ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН («Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»).

Для проведения статистического анализа данных исследования были использованы программы SPSS (version 23.0; IBM, Inc.) и Microsoft Excel 2010. Количественные данные описаны с применением среднеарифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Значимость различий признаков анализировали с

помощью критериев Манна-Уитни для независимых выборок и знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В оценке родителей школьников-европеоидов с абдоминальной болью показатели качества жизни были снижены по сравнению с родителями детей без жалоб (табл. 1). В частности установлено снижение показателей по шкалам «общая оценка здоровья» ($p=0,001$) и «боль или дискомфорт» ($p=0,001$). Это свидетельствует, что наличие сильной или частой абдоминальной боли является фактором, который вызывает выраженное беспокойство родителей. Помимо этого, у детей с болями в животе, по данным родительского опросника, отмечено снижение показателей по шкалам «поведение», заключающееся в незрелом, порой агрессивном поведении

ребенка ($p=0,008$), «психическое здоровье», а также «семейная сплоченность» ($p=0,003$), что указывает на отсутствие в семье умения ладить друг с другом, договариваться.

При этом в оценке самих школьников с абдоминальной болью в европеоидной популяции отмечены более существенные негативные отклонения показателей по шкалам опросника качества жизни CHQ для детей относительно детей без жалоб. Это касалось таких шкал, как «общая оценка здоровья» ($p=0,001$), «боль и дискомфорт» ($p=0,001$), «поведение» ($p=0,001$), «психическое здоровье» ($p=0,001$) и «семейная сплоченность» ($p=0,086$), по которым в их оценке, как и у родителей, наблюдалось снижение показателей. Но, помимо этого, у детей с болями при оценке качества жизни были получены более низкие показатели, чем у детей без жалоб, по такой шкале, как «семейные мероприятия» ($p=0,008$).

Таблица 1

Показатели качества жизни у школьников с абдоминальной болью в европеоидной популяции Тывы в оценке детей и их родителей по шкалам опросника Child Health Questionnaire

Версия CHQ	Шкалы CHQ	С абдоминальными болями (n=66)		Без абдоминальных болей (n=70)		P
		M	SD	M	SD	
Родительская версия	1. Общая оценка здоровья	44,3	17,4	60,7	22,8	0,001
	2. Физическая активность	91,1	19,0	93,9	16,0	0,371
	3. Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	81,5	27,3	87,7	23,3	0,166
	4. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	87,1	25,3	90,7	21,4	0,401
	5. Боль/Дискомфорт	60,6	18,6	79,3	14,8	0,001
	6. Поведение	61,3	16,4	69,3	13,5	0,008
	7. Психическое здоровье	78,5	26,3	87,0	22,5	0,029
	8. Общее восприятие здоровья	56,2	24,9	57,3	22,7	0,970
	9. Изменения в состоянии здоровья	61,7	23,7	62,3	19,9	0,819
	10. Эмоциональное воздействие на родителей	43,4	32,0	51,3	30,8	0,144
	11. Ограничение свободного времени	82,5	25,5	81,6	27,6	0,838
	12. Семейная сплоченность	76,4	18,4	85,2	20,2	0,003
Детская версия	13. Общая оценка здоровья	48,1	21,6	64,3	25,0	0,001
	14. Физическая активность	89,7	19,0	91,8	16,7	0,318
	15. Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	71,9	25,6	78,6	20,5	0,177
	16. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	79,7	28,0	85,1	26,1	0,224
	17. Боль/Дискомфорт	58,3	23,8	77,5	19,6	0,001
	18. Поведение	66,8	11,8	74,2	9,3	0,001
	19. Психическое здоровье	66,9	14,9	75,0	11,3	0,001
	20. Самооценка	73,1	20,5	78,3	19,0	0,119
	21. Общее восприятие здоровья	65,6	24,3	73,5	19,5	0,087
	22. Изменения в состоянии здоровья	60,8	23,0	63,8	20,8	0,391
	23. Семейные мероприятия	69,7	16,4	77,3	20,2	0,008
	24. Семейная сплоченность	78,5	20,8	84,3	19,4	0,086
P1-13		0,085		0,200		
P2-14		0,302		0,171		
P3-15		0,010		0,013		
P4-16		0,022		0,059		
P5-17		0,363		0,330		
P6-18		0,006		0,002		
P7-19		0,001		0,001		
P8-21		0,023		0,001		
P9-22		0,648		0,378		
P12-24		0,572		0,527		

Следует также подчеркнуть, что у детей с абдоминальными болями дополнительно имелась выраженная тенденция к снижению по шкале «общее восприятие здоровья» ($p=0,087$).

При сравнении показателей по шкалам родительских вопросников CHQ получены более низкие показатели по шкале «общее восприятие здоровья», чем в оценке самих детей ($p=0,023$). Кроме того, родители чаще обращали внимание на незрелое, порой агрессивное поведение своих детей, о чем свидетельствовали более низкие показатели по шкале «поведение» ($p=0,006$). В оценке качества жизни самих детей с болями в животе, в отличие от родителей, имелось снижение показателей по шкалам «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p=0,022$), «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p=0,01$) и «психическое здоровье» ($p=0,001$). Все это свидетельствует о наличии проблем у детей в общении со сверстниками, что отражается на их поведении и сопровождается агрессией и незрелым, порой преступным поведением.

В тувинской популяции в оценке родителей качества жизни школьников с абдоминальными болями наблюдаются преимущественно отклонения по аналогичным шкалам, что и в европеоидной популяции (табл. 2). Это касалось шкал: «общая оценка здоровья» ($p=0,001$), «боль/дискомфорт» ($p=0,001$), «поведение» ($p=0,019$), «семейная сплоченность» ($p=0,008$). Дополнительно в оценке родителями качества жизни своих детей в тувинской популяции, в отличие от европеоидной, отмечено снижение по шкалам «физическая активность» ($p=0,001$), «общее восприятие здоровья» ($p=0,054$) и «изменения в состоянии здоровья» ($p=0,001$).

При этом в тувинской популяции в оценке самих школьников с абдоминальными болями отмечено существенное снижение качества жизни. Практически по всем шкалам детского опросника CHQ у них имелось снижение показателей в сравнении с детьми без абдоминальной боли. Снижение показателей касалось практически всех шкал. Это шкалы: «общая оценка здоровья» ($p=0,001$), «физическая активность» ($p=0,004$), «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p=0,047$), «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p=0,004$), «боль/дискомфорт» ($p=0,001$), «поведение» ($p=0,001$), «психическое здоровье» ($p=0,021$), «изменения в состоянии здоровья» ($p=0,001$), «семейные мероприятия» ($p=0,001$), «семейная сплоченность» ($p=0,002$). Кроме того, у них наблюдалась тенденция к снижению по шкале «самооценка» ($p=0,062$).

При этом в оценке родителей, по сравнению с оценкой школьников, в тувинской популяции снижение показателей отмечено по шкалам, затрагива-

ющим лишь общие вопросы состояния здоровья детей. Это шкалы «общая оценка здоровья» ($p=0,053$) и «общее восприятие здоровья» ($p=0,001$). Тогда как в популяции при оценке школьниками своего качества жизни, в отличие от родителей, снижение отмечено по шкалам, касающимся показателей психического и физического здоровья. Это шкалы «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p=0,053$), «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p=0,001$), «психическое здоровье» ($p=0,001$). Все это указывает на то, что дети с абдоминальными болями сильно ограничены в общении со сверстниками как из-за эмоциональных, так и физических проблем. При этом дети часто испытывают постоянное чувство тревоги и депрессии.

Таким образом, в Республике Тыва у школьников с абдоминальным болевым синдромом как в своей оценке, так и родителей наблюдается снижение

качества жизни. Изучение последнего дает возможность анализировать все-сторонние аспекты жизнедеятельности ребенка. Результаты свидетельствуют, что снижение качества жизни у детей с жалобами на боли в животе касается общего состояния здоровья, в частности состояния физического, психического здоровья, а также эмоциональной сферы. Установлено, что у них имеется существенное ограничение в общении со сверстниками как из-за эмоциональных, так и физических проблем. Обращает на себя внимание, что снижение показателей качества жизни в оценке детей более существенно, чем в оценке родителей, и затрагивает более широкий спектр шкал опросника CHQ в обеих этнических популяциях школьников Тывы. При этом дети с абдоминальной болью часто испытывали постоянное чувство тревоги и депрессии. Последнее не находит должного отражения в результатах анализа родительских опросников качества жизни.

Таблица 2

Показатели качества жизни у школьников с абдоминальной болью в тувинской популяции Тывы в оценке детей и их родителей по шкалам опросника Child Health Questionnaire

Версия CHQ	Шкалы CHQ	С абдоминальными болями (n=181)		Без абдоминальных болей (n=131)		p
		M	SD	M	SD	
Родительская версия	1. Общая оценка здоровья	49,3	20,3	64,7	23,0	0,001
	2. Физическая активность	86,1	25,6	92,6	19,5	0,001
	3. Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	84,6	23,7	84,8	23,1	0,991
	4. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	89,6	21,0	89,5	21,4	0,978
	5. Боль/Дискомфорт	67,5	20,3	80,6	17,4	0,001
	6. Поведение	71,6	15,8	76,1	15,3	0,019
	7. Психическое здоровье	92,0	16,2	89,7	21,1	0,982
	8. Общее восприятие здоровья	52,6	26,7	58,8	25,7	0,054
	9. Изменения в состоянии здоровья	62,1	24,5	73,4	24,0	0,001
	10. Эмоциональное воздействие на родителей	47,4	30,5	48,0	33,9	0,807
	11. Ограничение свободного времени	75,7	31,3	77,8	30,2	0,487
	12. Семейная сплоченность	78,2	18,2	83,9	17,2	0,008
Детская версия	13. Общая оценка здоровья	52,1	20,6	63,9	24,6	0,001
	14. Физическая активность	83,5	25,4	89,8	21,2	0,004
	15. Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	79,4	23,0	84,5	20,6	0,047
	16. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	76,9	30,7	86,0	27,6	0,004
	17. Боль/Дискомфорт	66,9	22,7	80,9	20,0	0,001
	18. Поведение	71,9	12,2	76,9	10,5	0,001
	19. Психическое здоровье	70,6	13,5	74,3	14,1	0,021
	20. Самооценка	80,4	20,2	84,9	17,7	0,062
	21. Общее восприятие здоровья	62,3	19,7	66,1	22,7	0,114
	22. Изменения в состоянии здоровья	61,9	23,5	72,8	23,7	0,001
	23. Семейные мероприятия	70,6	21,0	81,6	20,1	0,001
	24. Семейная сплоченность	77,0	20,2	83,7	20,5	0,002
P1-13		0,053		0,899		
P2-14		0,084		0,014		
P3-15		0,053		0,926		
P4-16		0,001		0,083		
P5-17		0,787		0,826		
P6-18		0,681		0,704		
P7-19		0,001		0,001		
P8-21		0,001		0,055		
P9-22		0,943		0,862		
P12-24		0,504		0,901		

Вероятно, это указывает на отсутствие должного внимания к проблемам ребенка или наличие негативного психоэмоционального климата в семье. Этот фактор может выступать в качестве провоцирующего абдоминальную боль у ребенка, являясь результатом психосоциального дистресса, который, как установлено, тесным образом связан с функциональными расстройствами в организме [5, 6]. Так, в подавляющем большинстве случаев абдоминальный болевой синдром среди школьников Тывы обусловлен функциональными нарушениями [1]. При этом под маской абдоминальной боли у них часто присутствуют психосоматические заболевания (до 65,0%), которые нуждаются в консультации психолога и психиатра [5]. Также установлено, что психосоциальный дистресс более тесно связан со снижением качества жизни, чем физические (органические) проблемы здоровья [6].

Боли в животе у детей нередко пропективно связаны с ее катастрофизацией (соматизацией) и сопряжены с возникновением психоэмоциональных отклонений. В данной ситуации у детей наблюдается повышенная мнительность, чувство беззащитности, тревога, депрессия [6, 12, 13]. В связи с этим у детей Тывы вырисовывается другая проблема. Проблема эта – депрессивные состояния, которая в республике характеризуется особой остротой по причине наиболее негативных показателей детского суицида по Российской Федерации [4].

При этом установлено, что в тувинской популяции оценочные показатели качества жизни у школьников с абдоминальной болью затрагивают большее количество шкал, по которым имеется снижение показателей. В определенной мере это может обеспечиваться участием генетического влияния (функциональные особенности органов пищеварения, нервной системы – формирующей уровень стрессоустойчивости, уровень адаптированности к экологическим условиям проживания) [10, 11]. Так, у коренных подростков северных регионов имеются особенности эмоциональной сферы, заключающиеся в склонности к унынию, повышенной мнительности и чувстве незащищенности [4].

Большая роль в возникновении функциональных нарушений в организме отводится психологическому климату в семье. В этнических популяциях может быть своеобразие влияния факторов, формирующих психологический климат в семье. Это образование родителей, количественный состав семьи, санитарно-гигиенический уровень жизни семьи, специфика отношений и поведенческих реакций в семье, особенности питания и т.д., во многом связанные с этнокультурными особенностями популяций [2, 9]. Все это, несомненно, отражается на уровне устойчивости к различным видам стресса.

Есть точка зрения о высокой эффек-

тивности применения интегративных оценок качества жизни в анализе результатов лечения, течения и прогноза конкретных патологических состояний [17]. Представляется, что сравнительная оценка показателей качества жизни по шкалам опросника CHQ позволяет получить данные о психологическом и коммуникативном взаимоотношении членов семьи. Это, в свою очередь, дает возможность в большинстве осмысливать причину появления хронической боли в животе, а также позволяет выработать стратегию и тактику ведения таких пациентов путем устранения или смягчения влияния негативных внутрисемейных факторов. К лечению детей с абдоминальным болевым синдромом необходимо чаще привлекать психологов и психиатров для вычленения вклада психосоциального дистресса и соматического компонента в возникновении жалоб.

Заключение. Таким образом, у школьников Тывы наличие абдоминального болевого синдрома сопряжено со снижением качества жизни как в оценке самих детей, так и их родителей. Более низкие показатели качества жизни установлены по оценке самих детей, особенно коренных школьников, которые затрагивают практически все шкалы опросника CHQ. У тувинцев имеются крайне выраженные различия в показателях качества жизни при оценке родителями и детьми. При этом у тувинцев с абдоминальной болью наблюдаются депрессивные проявления, которые нередко маскируются под поведенческими нарушениями ребенка.

Оценка качества жизни является информативным инструментом в оценке как соматической, так и психической компоненты в формировании абдоминальной боли и может быть рекомендована для более широкого использования в практике.

Литература

1. Вшивков В.А. Распространенность, клиническое течение синдрома диспепсии и характеристика ассоциированной с ним гастроудуоденальной патологии у школьников Тывы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2013. 23 с.
2. Vshivkov V.A. Prevalence, clinical course of dyspepsia syndrome and characteristics of gastroduodenal pathology associated with it in Tuva schoolchildren: abstr. of the diss... of the cand. of med. sciences. Krasnoyarsk, 2013. 23 p.
3. Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Взаимосвязь семейной предрасположенности к патологии желудка с эрозивно-язвенными поражениями гастроудуоденальной зоны и ГЭРБ у школьников Сибири // Якутский медицинский журнал. 2020. Т.70, №2. С.88-92.
4. Polyvanova T.V., Vshivkov V.A. Relationship of family predisposition for gastric pathology with GERD and erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in schoolchildren in Siberia // Yakut medical journal. 2020. V.70. №2. P.88-92. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.26
5. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами / Н.Н. Кузьмина [и др.] // Научно-практическая ревматология. 2002. №1. С.40-44.

The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaires (CHAQ) and the Child Health Questionnaires (CAQ) / N.N. Kuzmina [et al.] // Rheumatology Science and Practice. 2002. №1. P.40-44.

4. Семенова Н.Б. Особенности эмоциональной сферы коренной молодежи севера как фактор риска суицидального поведения // Суицидология. 2011. Т.2, №3. С.11-13.

Semyonova N.B. Features of emotional of native youth of the north as a risk factor for suicide // Suicidology. 2011. V.2. №3. P.11-13.

5. Семенова Н.Б. Пограничные расстройства в педиатрической практике: рецидивирующие боли в животе у детей // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т.11, №4. С.60-64.

Semenova N.B. Borderline conditions in paediatrics: relapsing abdominal pain in children // Current Pediatrics (Moscow). 2012. V.11. №4. P.60-64.

6. Associations of Abdominal Pain and Psychosocial Distress Measures With Health-Related Quality-of-Life in Pediatric Healthy Controls and Irritable Bowel Syndrome / J.M. Hollier [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2021. V.55. №5. P.422-428. doi: 10.1097/MCG.0000000000001373

7. CHQ: Child Health Questionnaire [Электронный ресурс]. URL: <https://www.healthactchq.com/survey/chq> (Accessed February 21, 2023).

8. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology / N. Ruperto [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. 2001. V.19. P.1-9.

9. Differences in Mexican Americans' Prevalence of Chronic Pain and Co-Occurring Analgesic Medication and Substance Use Relative to Non-Hispanic White and Black Americans: Results from NHANES 1999-2004 / N.A. Hollingshead [et al.] // Pain Medicine. 2016. V.17. №6. P.1001-9. doi:10.1093/pm/pnv003

10. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis / J.J. Korterink, K. Diederik, M.A. Benninga, M.M. Tabbers // PLoS One. 2015. V.10. P.e0126982. doi: 10.1371/journal.pone.0126982

11. Ilardo M. Nielsen R. Human adaptation to extreme environmental conditions // Curr. Opin. Genet. Dev. 2018. V.53. P.77-82. doi:10.1016/j.gde.2018.07.003

12. Quality of Life and Work Productivity Improvements with Upadacitinib: Phase 2b Evidence from Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease / L. Peyrin-Biroulet [et al.] // Adv. Ther. 2021. V.38. №5. P.2339-2352. doi:10.1007/s12325-021-01660-7

13. Quality of Life in People with Coeliac Disease: Psychological and Socio-Economic Aspects / M.I. Martínez-Martínez, A. Alegre-Martínez, J. García-Ibáñez, O. Cauli // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2019. V.19. №2. P.116-120. doi:10.2174/1871530318666180723100003

14. Recurrent abdominal pain among adolescents: trends and social inequality 1991-2018 / B.E. Holstein [et al.] // Scand. J. Pain. 2020. V.21. №1. P.95-102. doi:10.1515/sjpain-2020-0062

15. Shelby G.D., Shirkey K.C., Sherman A.L. Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders // Pediatrics. 2013. V.132. №3. P.475-82. doi: 10.1542/peds.2012-2191

16. The relationship between abdominal pain and emotional wellbeing in children and adolescents in the Raine Study / O.T. Ayonrinde [et al.] // Sci. Rep. 2020. №10. P.1646. doi:10.1038/s41598-020-58543-0

17. Thongsing A., Likasitwattanukul S., Samaneechai O. Reliability and validity of the Thai version of the Pediatric Quality of Life inventory™ 3.0 Duchenne Muscular Dystrophy module in Thai children with Duchenne Muscular Dystrophy // Health Qual Life Outcomes. 2019. V.17. №1. P.76. doi:10.1186/s12955-019-1140-y

Е.В. Томтосова, Е.К. Румянцев, В.М. Николаев,
Н.К. Чирикова

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНЫХ И СПИРТОВЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ *VACCINIUM VITIS-IDAEAE L. in vitro*

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.06

УДК 615.322

Биологически активные вещества, содержащиеся в листьях брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaeae L.*), обладают антиоксидантными свойствами. В данном исследовании подобран оптимальный способ экстрагирования для получения экстрактов с высоким содержанием биологически активных компонентов, обладающих антиоксидантной активностью, из листьев *Vaccinium vitis-idaeae*, произрастающей в Якутии. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что биологически активные вещества, выделенные спиртовой экстракцией из листьев *Vaccinium vitis-idaeae*, могут быть использованы в медицине для поиска подходов к регулированию прооксидантных процессов в организме человека при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: брусника обыкновенная, биологически активные вещества, гравиметрический метод, модельная система.

Biologically active substances contained in lingonberry leaves (*Vaccinium vitis-idaeae L.*) have antioxidant properties. In this study, the optimal extraction method was selected to obtain extracts with a high content of biologically active components with antioxidant activity from the leaves of *Vaccinium vitis-idaeae*, growing in Yakutia. The data obtained allow us to conclude that biologically active substances isolated by alcoholic extraction from the leaves of *Vaccinium vitis-idaeae* can be used in medicine to find approaches to regulating pro-oxidant processes in the human body under various pathological conditions.

Keywords: lingonberry, biologically active substances, gravimetric method, model system.

Введение. На сегодняшний день идет поиск лекарственных и профилактических препаратов с высоким содержанием биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения в связи с их безопасностью, доступностью и возобновлением биологических ресурсов. Количественное и качественное содержание БАВ растительного сырья зависит от природных условий [6]. Например, на накопление БАВ растениями могут оказывать влияние следующие факторы: условия региона произрастания, способ выращивания, погодные условия, стадии созревания, почва и метод извлечения [4, 5]. Так, суровые и уникальные абiotические факторы среды произрастания растений на территории Якутии способствуют активному накоплению биологически активных соединений в

растениях за относительно короткий вегетационный период.

В фармацевтической практике наибольший интерес представляют лекарственные растения, содержащие фенольные соединения с выраженными антиоксидантными свойствами.

Брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaeae L.*) – многолетний кустарничек, относится к семейству Вересковые (*Ericaceae*). *Vaccinium vitis-idaeae* растет в хвойных и смешанных лесах, горных и равнинных тундрах, иногда на торфяниках. В качестве лекарственного сырья используют всю надземную часть *Vaccinium vitis-idaeae*: побеги, листья и ягоды. В 2018 г. брусника обыкновенная была включена в государственную фармакопею Российской Федерации (XIV издание). В медицине листья *Vaccinium vitis-idaeae* используются в комплексной терапии воспалительных заболеваний мочевого пузыря и мочевыводящих путей, таких как цистит и уретрит, в связи с противовоспалительным, бактерицидным и диуретическим действием данного растения.

По литературным данным, компоненты *Vaccinium vitis-idaeae* проявляют противовоспалительные, нейрорепроторные, гипогликемические, антиоксидантные и противоопухолевые свойства, что определяется наличием биологически активных веществ различной природы [7, 8, 9]. Как было показано, листья *Vaccinium vitis-idaeae*

содержат фенольные гликозиды – арбутин, метиларбутин, вакцинин, гидрохинон, органические кислоты, среди которых галловые, винные, эллаговые, хинные, урсоловые кислоты и флавоноиды, представленные кверцетином, кверцитрином, изокверцитрином и кверцетин-3-арабинозидом, в том числе танины и катехины [11].

В связи с вышесказанным брусника является ценным растительным сырьем для поиска биологически активных веществ (БАВ), обладающих антиоксидантными свойствами.

Цель исследования – поиск оптимального способа экстрагирования для получения экстрактов с высоким содержанием биологически активных компонентов, обладающих антиоксидантной активностью, из листьев *Vaccinium vitis-idaeae*, произрастающей в Якутии.

Материал и методы. Работа была проведена в лаборатории прекаncerогенеза и злокачественных опухолей отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБНУ «ЯНЦ КМП» в рамках НИР «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии».

В данном исследовании были использованы этиловые и водные экстракты листьев *Vaccinium vitis-idaeae*.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ТОМТОСОВА Евгения Викторовна** – м.н.с., ytomtsova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9037-9266>, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9843-3098>, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaev1126@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>.

ЧИРИКОВА Надежда Константиновна – д.фарм.н., проф. Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, hofnung@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1130-3253>.

Растительное сырье было собрано в фазу плодоношения (август-сентябрь) в Намском районе Республики Саха (Якутия). Листья были высушены естественным способом при комнатной температуре, без доступа прямых солнечных лучей. После этапа сушки растительный материал подвергали измельчению на вибрационной шаровой мельнице «GT-200» («GRINDER»). Экстракцию проводили методом однократной мацерации в течение 60 мин при температуре 60 °С. Для экстрагирования использовали дистиллированную воду и этиловый спирт в разных концентрациях от 20 до 95% с шагом 10%. По массе соотношение высушенного сырья листьев *Vaccinium vitis-idaeae* и водного/спиртового экстрагента составило 1:10. Полученные извлечения центрифугировали, затем растворимую фракцию экстракта пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 м («Membrane Solutions»).

Для общего количественного анализа экстрактивных веществ и выявления условий, обладающих максимумом извлечения, определяли количество биологически активных компонентов и балластных веществ в зависимости от типа используемого экстрагента.

Количественное определение содержания экстрактивных веществ проводили гравиметрическим способом по методу, описанному в государственной фармакопее «ОФС.1.5.3.000615», с применением лиофилизации. После этапа экстрагирования этиловые и водные экстракты переносили в точно взвешенные емкости для сушки. Лиофилизацию экстрагируемых веществ проводили на лиофильной сушилке «FreeZone» («Labconco») (150Па, -52 °С) до полной сублимации растворителя. Для определения всей массы экстрагируемых веществ измеряли вес экстракта до и после лиофилизации.

Содержание экстрактивных веществ вычисляли по формуле, указанной в методике «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Для оценки антиоксидантной активности (АОА) исследуемых экстрактов использовали стандартную методику перекисного окисления липидов (ПОЛ) на модельной системе желточных липопротеидов (ЖЛП) [2]. Окисление ненасыщенных жирных кислот инициировали добавлением серноокислого железа (II). Оптическую плотность измеряли при длине волны 530 нм на спектрофотометре «Сару 100 UV-Vis»

(«Agilent Technologies»). Антиоксидантную активность (X) рассчитывали в процентах по формуле:

$$X = \frac{E_k - E_0}{E_k} \times 100,$$

где E_k – показатель оптической плотности в контрольной пробе без экстракта листьев *Vaccinium vitis-idaeae*; E_0 – показатель оптической плотности в опытной пробе.

В данном исследовании статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения «SPSS Statistics» (версия 27.0.1). Проверку нормальности распределения совокупности полученных данных осуществляли с помощью критерия Колмогорова. Совокупности данных с нормальным распределением сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента, данные, отличавшиеся от нормального распределения, сравнивались с помощью статистического U-критерия Манна – Уитни. Уровень значимости для принятия нулевой гипотезы принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В исследовании Vijor et al. методом оценки антиоксидантной активности по способности исследуемых объектов восстанавливать стабильный радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) было показано, что антиоксидантные свойства БАВ спиртовых экстрактов, выделенных из листьев, выше, чем из плодов *Vaccinium vitis-idaeae* [10]. Данное исследование позволяет предположить, что именно листья *Vaccinium vitis-idaeae* являются ценным биологическим сырьем, имеющим уникальный качественный и количественный состав БАВ. В связи с этим в данной работе были исследованы антиоксидантные свойства водных и спиртовых экстрактов листьев *Vaccinium vitis-idaeae*.

Определение содержания экстрагируемых веществ после фильтрации через мембрану с размером пор 0,22 м водных и спиртовых экстрактов листьев *Vaccinium vitis-idaeae* показало, что с увеличением концентрации этилового спирта в экстрагенте уменьшается выход суммарного содержания действующих и балластных веществ. Согласно литературным данным, в листьях *Vaccinium vitis-idaeae* Центральной Якутии содержится до 9,5% арбутина, до 35% дубильных веществ и аскорбиновой кислоты – 27% [1]. Результаты исследования по определению содержания экстрагируемых веществ подтверждают, что экстрагируемые вещества листьев *Vaccinium vitis-idaeae* представлены в основном водорастворимыми соединениями: простыми фенолами, углеводами, дубильными веществами и органическими кислотами (рис. 1).

Исследование антиоксидантной активности экстрактов листьев *Vaccinium vitis-idaeae* проводилось на модельной системе желточных липопротеидов. Модельная система имеет постоянный липидный состав и содержит два типа липидно-белковых комплексов, которые соответствуют липидному и белковому составу плазмы крови человека очень низкой и низкой плотности [2]. При разведении в фосфатном буфере фосфолипиды яичного желтка образуют двухслойные мицеллы – липосомы. В этой системе окисление происходит на поверхности липосом, несущих заряд на полярных головках фосфолипидов. Введение серноокислого железа (II) в систему сопровождается ускорением процессов свободнорадикального окисления, при этом спонтанное

исследование антиоксидантной активности экстрактов листьев *Vaccinium vitis-idaeae* проводилось на модельной системе желточных липопротеидов. Модельная система имеет постоянный липидный состав и содержит два типа липидно-белковых комплексов, которые соответствуют липидному и белковому составу плазмы крови человека очень низкой и низкой плотности [2]. При разведении в фосфатном буфере фосфолипиды яичного желтка образуют двухслойные мицеллы – липосомы. В этой системе окисление происходит на поверхности липосом, несущих заряд на полярных головках фосфолипидов. Введение серноокислого железа (II) в систему сопровождается ускорением процессов свободнорадикального окисления, при этом спонтанное

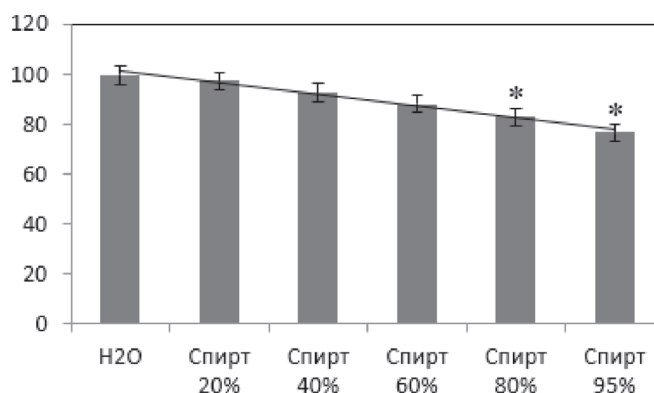


Рис. 1. Содержание экстрактивных веществ в водных и этиловых экстрактах листьев *V. vitis-idaeae*: на оси ординат указано содержание экстрактивных веществ, выраженное в процентах, на оси абсцисс - тип используемого экстрагента; * - $p < 0,05$

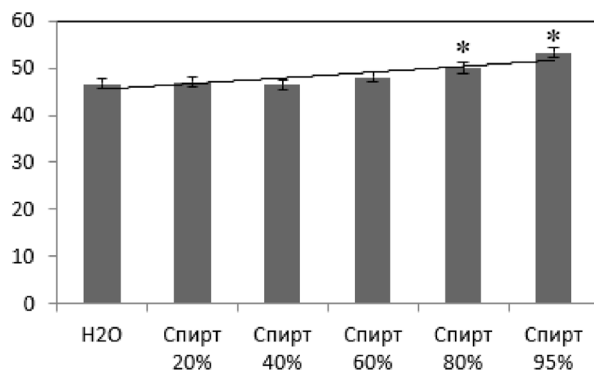


Рис. 2. Общая антиоксидантная активность водных и этиловых экстрактов листьев *V. vitis-idaea* в модельной системе желточных липопротеидов: на оси ординат указана антиоксидантная активность, выраженная в процентах, на оси абсцисс - тип используемого экстрагента; * - $p < 0,05$

окисление плазмы крови и липосом яичного желтка крайне незначительно. Следовательно, модельная система желточных липопротеинов может служить для поиска биологических антиоксидантов, компенсирующих недостаток эндогенных антиоксидантов или активирующих ферменты перекисной защиты.

Результаты нашего исследования показали, что антиоксидантные свойства экстрактов имеют тенденцию к увеличению в зависимости от повышения концентрации этилового спирта. Было отмечено, что увеличение антиоксидантных свойств экстрактов начинается с 60%-ного спиртового экстракта и далее (рис. 2).

Спиртовая экстракция листьев *Vaccinium vitis-idaea* позволяет более интенсивно выделить активные вещества (фенолы, флавоноиды и катехины) из объекта исследования. Интересными являются работы, проведенные Raudone et al., где авторами показано, что спиртовые экстракты листьев *Vaccinium vitis-idaea* отличаются высоким содержанием фенольных веществ и от их состава зависит антиоксидантная активность экстрактов [3].

Предварительные данные позволяют сделать вывод о том, что уникальные биологически активные компоненты, выделенные спиртовой экстракцией из листьев *Vaccinium vitis-idaea*, могут быть использованы в медицине для поиска подходов к регулированию прооксидантных процессов в организме человека при различных патологических состояниях.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что извлечение биологически активных фенольных соединений из листьев *Vaccinium vitis-idaea* происходит интенсивнее в 95%-ном этиловом спирте по сравнению с водным и другими водно-спиртовыми растворами, о чем свидетельствует повышение общей антиоксидантной активности, проведенной на модели желточных липопротеидов.

Литература

1. Борисова Н.И., Тимофеев П.А. Запасы листьев брусники в лесах Якутии. Тезисы докладов конференции II(X) съезду Русского ботанического общества «Проблемы ботаники на рубеже XX-XXI веков» 1. Санкт-Петербург, 333. 1988.

Borisova N.I., Timofeev P.A. Stocks of lingon-

berry leaves in the forests of Yakutia // Abstracts of reports of the conference II (X) Congress of the Russian Botanical Society "Problems of botany at the turn of the XX-XXI centuries" 1. St. Petersburg, 333. 1988.

2. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов [и др.] // Лабораторное дело 5, 59-62. 1988.

Assessment of the antioxidant activity of blood plasma using yolk lipoproteins / Klebanov, G.I. [et al.] // Laboratory Science. 5, 59-62. 1988.

3. Antioxidant Activities of *Vaccinium vitis-idaea* L. Leaves within Cultivars and Their Phenolic Compounds / Raudone L. [et al.] // Molecules 24(5), 844. 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24050844>

4. Chemical Composition and Biological Activities of the Nord-West Romanian Wild Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Leaves / Ștefănescu B.E. [et al.] // Antioxidants 9(6), 495. 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9060495>

5. Comprehensive phytochemical analysis of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) from different regions of China and their potential antioxidant and antiproliferative activities / Xu J. [et al.] // RSC advances 13(42), 29438–29449. 2023. <https://doi.org/10.1039/d3ra05698h>

6. Effects of ecological factors on the antioxidant potential and total phenol content of *Scrophularia striata* Boiss / Zargoosh Z. [et al.] // Sci. Rep. 9, 16021. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52605-8>

7. Inhibitory effects of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) fruit extract on obesity-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages / Kowalska K. [et al.] // English. Journal of Functional Foods 54, 371–380, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.01.040>

8. Lingonberry Extract Provides Neuroprotection by Regulating the Purinergic System and Reducing Oxidative Stress in Diabetic Rats / Reichert K.P. [et al.] // Molecular nutrition & food research 62(16), e1800050. 2018. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800050>

9. Nutritional and Physicochemical Properties of Wild Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.)-Effects of Geographic Origin / Urbonaviciene D. [et al.] // Molecules 28, 4589. 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28124589>

10. Phenolic compounds and antioxidant activity of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) leaf, stem and fruit at different harvest periods / Bujor O. [et al.] // Food chemistry 252, 356–365. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.052>

11. Vilkičkyte G., Raudone L., Petrikaite V. Phenolic Fractions from *Vaccinium vitis-idaea* L. and Their Antioxidant and Anticancer Activities Assessment // Antioxidants 9(12), 1261. 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9121261>

А.М. Чердонова, Т.В. Борисова, Ф.М. Терютин,
В.Г. Пшенникова, А.В. Соловьев, Г.П. Романов,
С.А. Федорова, Н.А. Барашков

РЕДКИЙ ВАРИАНТ с.7636С>Т р.(Gln2546*) ГЕНА MYO15A У ДВОИХ ПАЦИЕНТОВ ИЗ БУРЯТИИ С СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ГЛУХОТОЙ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.07

УДК 575.1

Роль патогенных вариантов гена *MYO15A* в этиологии потери слуха в мире слабо изучена, поскольку относительно крупный размер гена (66 экзонов) предполагает поиск каузативных вариантов с использованием NGS технологий, которые пока в недостаточной степени используются в рутинной практике. Целью данной работы является описание редкого варианта с.7636С>Т р.(Gln2546*) гена *MYO15A*, обнаруженного в гомозиготном состоянии у двоих сибсов с прелингвальной глубокой сенсоневральной потерей слуха из бурятской семьи. Ранее этот вариант был найден только у одного пациента в компаунд-гетерозиготном состоянии с другим нонсенс-вариантом гена *MYO15A* в Бразилии и описан как патогенный. Идентификация варианта с.7636С>Т р.(Gln2546*) в гомозиготном состоянии у бурятских сибсов может свидетельствовать либо о редком случае эндогамного брака, либо о более широком распространении данного варианта в регионе озера Байкал.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивная глухота (DFNB3), ген *MYO15A*, вариант с.7636С>Т р.(Gln2546*), Республика Бурятия.

The role of pathogenic variants of the *MYO15A* gene in the etiology of hearing loss has not been sufficiently studied in the world, since the larger size of the gene (66 exons, 71 kb) suggests the search for pathogenic variants using NGS technologies, which are not yet sufficiently used in routine practice. In this regard, it is relevant to study the role of pathogenic variants of the *MYO15A* gene in the etiology of non-syndromic forms of hearing impairments. The purpose of this work is to describe the rare pathogenic variant с.7636С>Т р.(Gln2546*) in the *MYO15A* gene, found in a homozygous state in two siblings with prelingual profound sensorineural hearing loss from a Buryat family. Previously, this variant was found only in one patient in a compound-heterozygous state with another nonsense variant in the *MYO15A* gene in Brazil and described as pathogenic. Detection of variant с.7636С>Т р.(Gln2546*) in a homozygous state in Buryat siblings may indicate either a rare case of endogamous marriage or a wider distribution of this variant in the Lake Baikal region.

Keywords: autosomal recessive deafness (DFNB3), *MYO15A* gene, variant с.7636С>Т р.(Gln2546*), Republic of Buryatia.

Введение. В России, по результатам аудиологического скрининга новорожденных, за 2013 г. диагноз тугоухости был подтвержден у 3 из 1000 новорожденных, из них глухота выявлена в 0,6 случая на 1000 новорожденных [1].

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, cherdonovasasha96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4168-9516, **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovav96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0914-3609, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – к.б.н., н.с., gpromanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2936-5818, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6952-3868.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8659-0886, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934.

Считается, что половина всех случаев нарушений слуха имеет наследственную этиологию и из них большая часть (70%) является несиндромальной. В настоящее время с несиндромальной формой потери слуха ассоциировано более 120 генов, из которых около 70 генов связаны с аутосомно-рецессивными формами [8]. Одними из первых генов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными нарушениями слуха, были *GJB2* (DFNB1A, OMIM #121011), *MYO7A* (DFNB2, OMIM #276903) и *MYO15A* (DFNB3, OMIM #602666). Однако в настоящее время из этих трех генов наиболее хорошо изученными являются ген *GJB2* (2 экзона) - при несиндромальных формах [7] и ген *MYO7A* (56 экзонов) – при синдроме Ушера [6]. Поскольку ген *MYO15A* ассоциирован с несиндромальной формой потери слуха (менее специфичный фенотип, чем синдром Ушера) и имеет достаточно крупный размер (66 экзонов), его роль в этиологии потери слуха в мире изучена в меньшей степени. В настоящее время большинство патогенных вариантов в гене *MYO15A* обнаруживаются с использованием NGS технологий. Ген *MYO15A* локализован на 7-й хромо-

соме (17p11.2) и кодирует нетрадиционный миозин 15A, состоящий из 3530 аминокислотных остатков [8]. Миозин 15A экспрессируется на кончиках стереоцилий волосковых клеток улитки [2] и необходим для их удлинения, а также для доставки молекул к кончикам стереоцилий [17].

В России среди 226 *GJB2*-негативных пациентов с нарушениями слуха у одного пациента в гене *MYO15A* в компаунд-гетерозиготном состоянии было обнаружено два каузативных варианта с.6046+1G>A (донорный сайт сплайсинга) и с.8910del р.(Val2971fs*63) [15]. Мутационный вклад гена *MYO15A* среди российских пациентов составил менее 1% [15]. Однако недавно у одного пациента из Северной Осетии были обнаружены еще два каузативных варианта с.3576G>A р.(Trp1192Ter) и с.5192T>C р.(Phe1731Ser) в гене *MYO15A* [12].

Таким образом, актуальным является молекулярно-генетический поиск каузативных вариантов гена *MYO15A* в когортах пациентов с несиндромальными формами тугоухости и глухоты, что будет способствовать развитию нашего понимания о роли данного гена в этиологии потери слуха. В свя-

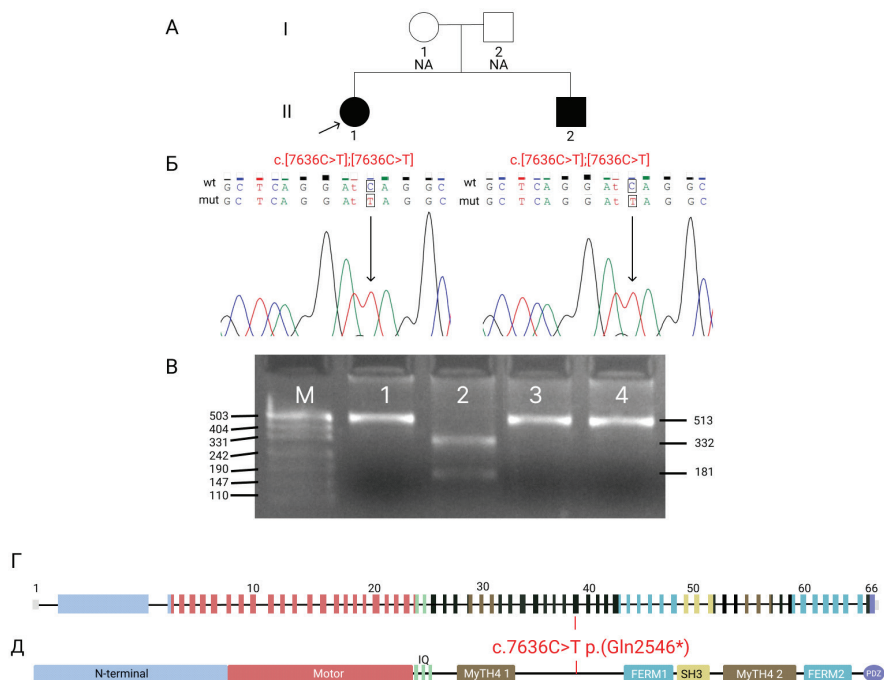
зи с этим целью данной работы является описание варианта с.7636C>T p.(Gln2546*) в гене *MYO15A*, обнаруженного в гомозиготном состоянии у двоих сибсов из бурятской семьи.

Материалы и методы. Было исследовано двое разнополых сибсов с нарушениями слуха из одной бурятской семьи, возраст которых на момент исследования составил 69 и 65 лет. Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

Исследование слуха проведено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания) по воздушному и костному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в РДЧ_{0,5;1,0;2,0;4,0} кГц по классификации, принятой ВОЗ: I степень - 26-40 дБ, II степень - 41-55, III степень - 56-70, IV степень - 71-90, глухота - >90 дБ.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенольно-хлороформным методом. Массовое параллельное секвенирование (МПС) было проведено у одного *GJB2*-негативного пациента с отягощенным наследственным анамнезом (пробанд – женщина 69 лет). МПС участков геномной ДНК, соответствующих эксонам и сайтам сплайсинга генов, ассоциированных с наследственной тугоухостью (158 генов), было проведено на секвенаторе HiSeq 1500, Illumina с реактивами HiSeq Rapid SBS Kit v2. Медианное покрытие экзона составило 110х. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание чтений на референсную последовательность генома человека (GRCh37/hg19).

Поиск патогенного варианта с.7636C>T p.(Gln2546*) в 39 экзоне гена *MYO15A* был проведен у брата пробанда (сибс, 65 лет) с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Для амплификации фрагментов в 39 экзоне гена *MYO15A* (513 п.н.) были использованы праймеры (F) 5'-CCTGTTCTCCACAGAAACCC-3' и (R) 5'-AACCCAGTAAGCTGGTGGGC-3', подобранные с помощью программы Primer BLAST. Для рестрикции использована эндонуклеаза *AclWI* с сайтом рестрикции GGATC(N)4↑.



Идентификация патогенного варианта с.7636C>T p.(Gln2546*) гена *MYO15A* в бурятской семье и структура гена *MYO15A*: А – фрагмент родословной бурятской семьи; Б – хроматограммы результатов секвенирования 39 экзона гена *MYO15A* с вариантом с.7636C>T p.(Gln2546*) в гомозиготном состоянии у пробанда (указан стрелкой, II-1) и сибса (II-2). NA – генотип не выяснен; В – электрофореграммы результатов ПЦР-ПДРФ анализа: М – маркер молекулярного веса *pUC 19/Msp I*, 1 – образец, не обработанный эндонуклеазой *AclWI* (513 п.н.), 2 – контрольный образец без варианта с.7636C>T (сохранный сайт рестрикции для *AclWI* – 332 п.н. и 181 п.н.), генотип - с.[wt];[wt], 3 и 4 – образцы с вариантом с.7636C>T в гомозиготном состоянии у пробанда и сибса (потерян сайт рестрикции для *AclWI* – 513 п.н.); Г – структурная организация гена *MYO15A*: 66 экзонов представлены в виде прямоугольников; Д – расположение доменов белка миозина 15А [13]

Верификация результатов ПЦР-ПДРФ анализов была проведена секвенированием по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Массовое параллельное секвенирование проведено у одного пациента с выявленным отягощенным наследственным анамнезом (слышащие родители, глухой сибс), у которого не было обнаружено каузативных вариантов в гене *GJB2*. В результате был выявлен нонсенс-вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) (rs765936685) в 39 экзоне гена *MYO15A* в гомозиготном состоянии, ранее известный как патогенный (рисунок). Данный вариант приводит к замене аминокислоты глутамин на стоп-кодон в 2546-м аминокислотном положении, что вызывает преждевременную терминацию трансляции полипептидной цепи миозина 15А. Наличие данного варианта было верифицировано с помощью ПЦР-ПДРФ с последующим секвенированием по Сэнгеру. Данный вариант также был обнаружен в гомозиготном состоянии и у брата пробанда.

Вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) в

базе данных Deafness Variation Database (DVD) представлен как патогенный (https://deafnessvariationdatabase.org/gene/MYO15A_17:18054586:C>T). В этой базе аннотировано всего 12666 вариантов, из которых 375 являются патогенными / вероятно патогенными [18]. В базах данных ClinVar и gnomAD вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) на момент исследования не был представлен, вероятно, из-за отсутствия фенотипического описания.

В настоящей работе вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) в гене *MYO15A* идентифицирован в гомозиготном состоянии впервые. Ранее данный вариант был обнаружен только у одного пациента с двусторонним нарушением слуха в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.9319G>T p.(Glu3107*) в Бразилии [16]. Однако описание характера и степени и тяжести потери слуха в данном исследовании не приводится [16]. В нашем случае аудиологический анализ порогов слуха у пробанда и ее сибса выявил сенсоневральную глубокую потерю слуха (двусторонняя глухота). Дебют

нарушения слуха, вероятнее всего, приходится либо на ранний детский возраст, либо является врожденным. Оба сибса учились в школе слабослышащих и глухих и в быту используют только жестовый язык. Нарушений в других органах и системах не обнаружено.

Ранее патогенный вариант с.2674A>T p.(Ile892Phe) гена *MYO15A* (DFNB3, 600316) в гомозиготном состоянии с высокой частотой был обнаружен на острове Бали (Индонезия), где 2,2% популяции имели тяжелую/глубокую потерю слуха [3, 5]. Однако в последующих работах при изучении спектра и частоты каузативных вариантов в гене *MYO15A* среди пациентов с нарушениями слуха в разных регионах мира было показано, что на Ближнем Востоке также наблюдается большее количество вариантов в гомозиготном состоянии [10]. Напротив, в Европе среди пациентов с нарушениями слуха наблюдается преобладание компаунд-гетерозиготных вариантов в гене *MYO15A* [10]. Авторы предполагают, что на такое накопление гомозиготных вариантов на Ближнем Востоке оказывает влияние обычай кровнородственных браков [10]. Кроме того, известно, что в данном регионе мира показано наличие эффекта основателя в распространении отдельных вариантов гена *MYO15A* (с.5807_5813delCCCGTGGG и с.9995_10002dupGCCGGCCC в Турции, с.1171_1177dupGCCATCT в Омане) [4, 14], в то время как в Европе до настоящего времени не описаны случаи эффекта основателя по вариантам гена *MYO15A* [11]. В нашем случае в Бурятии мы обнаружили вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) гена *MYO15A* в гомозиготном состоянии, что может свидетельствовать либо о редком случае эндогамного брака, либо о более широком распространении данного варианта в регионе озера Байкал. В связи с этим требуются дальнейшие исследования по оценке вклада этого варианта в этиологию нарушений слуха в Республике Бурятия.

Заключение. В данной работе ред-

кий патогенный вариант с.7636C>T p.(Gln2546*) впервые обнаружен в гомозиготном состоянии у двоих пациентов с врожденной глубокой потерей слуха. Обнаружение данного варианта в гомозиготном состоянии у двоих сибсов из бурятской семьи может свидетельствовать либо о редком случае эндогамного брака, либо о более широком распространении данного варианта в регионе озера Байкал, что требует дальнейших исследований по оценке вклада этого варианта в этиологию нарушений слуха в Республике Бурятия.

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. Российский и международный опыт реализации программ универсального аудиологического скрининга новорожденных / Г.А. Таваркиладзе, Т.Г. Маркова, С.С. Чибисова [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2016. №81(2). С.7-12.
2. The Russian and international experience with the implementation of the programs of universal audiological screening of the newborn infants / G.A. Tavartkiladze, T.G. Markova, S.S. Chibisova [et al.] // Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2016. №81(2). P.7-12. <https://doi.org/10.17116/otorino20168127-12>
3. Belyantseva, I.A., Boger, E.T., Friedman, T.B. Myosin XVa localizes to the tips of inner ear sensory cell stereocilia and is essential for staircase formation of the hair bundle / I.A. Belyantseva, E.T. Boger, T.B. Friedman // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. - №100(24). – P.13958-63. doi: 10.1073/pnas.2334417100.
4. A gene for congenital, recessive deafness DFNB3 maps to the pericentromeric region of chromosome 17 / T.B. Friedman, Y. Liang, J.L. Weber [et al.] // Nat Genet. – 1995. - №9(1). – P.86-91. doi: 10.1038/ng0195-86.
5. A novel founder MYO15A frameshift duplication is the major cause of genetic hearing loss in Oman / F. Palombo, N. Al-Wardy, G.A. Ruscone [et al.] // J Hum Genet. – 2017. - №62(2). P.259-264. doi: 10.1038/jhg.2016.120.
6. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3 / A. Wang, Y. Liang, R.A. Fridell [et al.] // Science. – 1998. – №280. – P.1447–1451. - doi: 10.1126/science.280.5368.1447.
7. Castiglione A., Möller C. Usher Syndrome. / A. Castiglione, C. Möller // Audiol Res. – 2022. - №12(1). – P.42-65. doi: 10.3390/audiolres12010005.
8. Chan D.K., Chang K.W. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype / D.K. Chan, K.W. Chang // Laryngoscope. – 2014. – №124(2). - E34-53. doi: 10.1002/lary.24332.
9. Characterization of the human and mouse unconventional myosin XV genes responsible for hereditary deafness DFNB3 and shaker 2 / Y. Liang, A. Wang, I.A. Belyantseva [et al.] // Genomics. – 1999. - №61(3). – P.243-58. doi: 10.1006/geno.1999.5976.
10. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe / I. Del Castillo, M. Morín, M. Domínguez-Ruiz [et al.] // Hum Genet. – 2022. - №141(3-4) – P.683-696. doi: 10.1007/s00439-021-02425-6.
11. Genotype-phenotype correlation analysis of MYO15A variants in autosomal recessive non-syndromic hearing loss / Zhang J, Guan J, Wang H [et al.] // BMC Med Genet. – 2019. - №20(1). P.60. doi: 10.1186/s12881-019-0790-2.
12. Global Distribution of Founder Variants Associated with Non-Syndromic Hearing Impairment / E.T. Aboagye, S.M. Adadey, E. Wonkam-Tingang [et al.] // Genes. – 2023. - №14(2). - P-399. <https://doi.org/10.3390/genes14020399>
13. Hereditary etiology of non-syndromic sensorineural hearing loss in the Republic of North Ossetia-Alania / N. Petrova, I. Tebieva, V. Kadyshchev [et al.] // PeerJ. – 2023 - №11:e14514. doi: 10.7717/peerj.14514.
14. Mutational Spectrum of MYO15A and the Molecular Mechanisms of DFNB3 Human Deafness / A.U. Rehman, J.E. Bird, R. Faridi [et al.] // Hum Mutat. – 2016. - №37(10). – P.991-1003. doi: 10.1002/humu.23042.
15. Recurrent and private MYO15A mutations are associated with deafness in the Turkish population / F.B. Cengiz, D. Duman, A. Sirmaci, [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2010. - №14. – P.543–550. doi: 10.1089/gtmb.2010.0039.
16. Spectrum of Genes for Non-GJB2-Related Non-Syndromic Hearing Loss in the Russian Population Revealed by a Targeted Deafness Gene Panel / O. Shatokhina, N. Galeeva, A. Stepanova [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. - №23(24). – P.15748. doi: 10.3390/ijms232415748.
17. Targeted Resequencing of Deafness Genes Reveals a Founder MYO15A Variant in Northeastern Brazil / G.N. Manzoli, G. Bademci, A.X. Acosta [et al.] // Ann Hum Genet. – 2016. - №80(6). – P.327-331. doi: 10.1111/ahg.12177.
18. The 133-kDa N-terminal domain enables myosin 15 to maintain mechanotransducing stereocilia and is essential for hearing / Q. Fang, A.A. Indzhukulian, M. Mustapha [et al.] // Elife. – 2015. - №24;4:e08627. doi: 10.7554/eLife.08627.
19. Van Camp, G., Smith, R.J.H. Hereditary Hearing Loss Homepage. <https://hereditaryhearingloss.org>.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А.А. Шевченко, Е.Е. Кобзев, К.П. Топалов, Е.А. Кашкаров,
Е.В. Россейкин, Н.Г. Жила, И.А. Карпов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ СТЕРНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КАР- ДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.08

УДК 616.27-002-02:616.713-089.168.1-06

Авторами проведен анализ клинической эффективности использования системы профилактики стерналиных инфекционных осложнений при кардиохирургических операциях в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии в г. Хабаровске. В результате отмечено уменьшение поверхностных воспалительных осложнений в 2,7 раза и значимое уменьшение частоты развития послеоперационного стерномедиастинита. Также проведен анализ соматической патологии у изучаемых пациентов.

Ключевые слова: кардиохирургические операции, инфекционные осложнения, послеоперационные стерномедиастиниты, торакальная хирургия.

An analysis of clinical efficiency of using the system for the prevention of sternal infectious complications during cardiac surgery at the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Khabarovsk was carried out. As a result, there was a 2.7-fold decrease in superficial inflammatory complications and a significant decrease in the incidence of postoperative sternomediastinitis. An analysis of somatic pathology in the studied patients was carried out as well.

Keywords: cardiac surgery, infectious complications, postoperative sternomediastinitis, thoracic surgery.

Введение. Проблема послеоперационного стерномедиастинита и остеомиелита грудины актуальна во всех странах мира, где выполняются кардиохирургические операции. Инфекционные осложнения передних отделов грудной клетки после данного вида операций составляют от 0,3 до 6,9% [1, 8]. Послеоперационный стерномедиастинит не является кратковременным осложнением, а значительно ухудшает течение клинического случая [7, 9], повышает раннюю внутрибольничную смертность до 7% в сравнении с пациентами, не имеющими воспалитель-

ных изменений грудины (1,8%) [4, 5].

Стоимость лечения глубокой послеоперационной инфекции грудины чрезмерно высока, [6], достигает 500 000 долл. в специализированных центрах США [10], что даже при частоте инфекции менее 1% составляет довольно внушительные затраты для любого государства.

Факторы риска развития послеоперационного стерномедиастинита различные и разделяются на пред-, интра- и послеоперационные [2]. Профилактика данных осложнений позволяет снизить частоту развития послеоперационного стерномедиастинита у рассматриваемых больных [3].

Цель исследования – изучить эффективность внедренной системы инфекционной профилактики при кардиохирургических операциях в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии в г. Хабаровске.

Материалы и методы исследования. Сплошным методом проведен анализ лечения двух групп кардиохирургических больных, оперированных стернотомным срединным доступом в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (ФЦССХ) в г. Хабаровске: первая – 2 712 пациентов, оперированных до внедрения системной профилактики послеоперационных осложнений (2016-2018 гг.); вторая – 2 991 пациент, оперированные после внедрения системной профилактики (2019-2021 гг.). В первой группе оперированных боль-

ных сопутствующая соматическая патология была представлена сахарным диабетом (472 чел.), хронической обструктивной болезнью легких (141), ожирением (678), фибрилляцией предсердий (224), хронической болезнью почек (115 чел.). Во второй группе оперированных больных сопутствующая соматическая патология оказалась соответственно: 408; 307; 735; 255 и 159 чел. Статистическая обработка материала осуществлялась дисперсионным анализом с вычислением показателя сопряженности (хи-квадрата) (табл.1).

Для качественных показателей в 2 изучаемых группах статистическая значимость определялась нами по значению хи-квадрата (χ^2) с учетом парности строк и столбцов; для количественных – по критерию Стьюдента соответственно. Статистически значимыми считались результаты качественных показателей на основании таблиц сопряженности, для количественных – при p менее 0,05.

Для анализа соматической патологии в двух изучаемых группах оперированных больных трансстернальным продольным доступом был использован прямой метод стандартизации.

Для объективизации сопоставления двух изучаемых групп больных в целом, имеющих различную структуру сопутствующей соматической патологии, был дополнительно применен критерий Фишера.

Возраст пациентов первой и вто-

ШЕВЧЕНКО Александр Александрович – к.м.н., доцент Дальневосточного ГМУ; врач торакальный хирург высшей квалиф. категории, Краевая клинич. б-ца №1, aleshev2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3096-038X>; **КОБЗЕВ Евгений Евгеньевич** – врач сердечно-сосудистый хирург, зав. отд., Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Хабаровск), <https://orcid.org/0000-0002-3628-1743>; **ТОПАЛОВ Климентин Петрович** – к.м.н., доцент, Ин-т повышения квалиф. спец-ов здравоохранения, руковод. отд., ККБ №1; **КАШКАРОВ Евгений Александрович** – врач высшей квалиф. категории, зав. отд. ККБ №1; **РОС-СЕЙКИН Евгений Владимирович** – д.м.н., гл. врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; н.с. ДГМУ; **ЖИЛА Николай Григорьевич** – д.м.н., проф., Санкт-Петербургский гос. педиатрич. медицин. ун-т МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8427-7346>; **КАРПОВ Илья Андреевич** – клинич. ординатор, ДГМУ.

Таблица 1

Сравнительная характеристика сопутствующей соматической патологии у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам

Показатель	Оперированные до внедрения системной профилактики послеоперационных осложнений (n=2 712)	Оперированные после внедрения системной профилактики послеоперационных осложнений (n=2 991)	Показатель сопряженности (χ^2)
Сопутствующая патология в целом	1630	1864	3,72
1-я группа патологии:	472	408	15,58
сахарный диабет	472	408	15,58
2-я группа патологии:	1158	1456	20,47
обструктивная болезнь лёгких	141	307	50,38
ожирение	678	735	0,14
хроническая болезнь почек	115	159	3,52
фибрилляция предсердий	224	255	0,14

Таблица 2

Частота инфекционных осложнений в зависимости от наличия сопутствующей соматической патологии у больных после кардиохирургических операций

Показатель	Больные с осложнениями до внедрения системной профилактики (n=74)	Больные с осложнениями после внедрения системной профилактики (n=45)	Показатель сопряженности (χ^2)
Сопутствующая патология в целом:	74	45	37,65
1-я группа патологии:	18	9	12,17
сахарный диабет	18	9	12,17
2-я группа патологии:	56	36	58,93
обструктивная болезнь лёгких	8	4	94,55
ожирение	21	14	6,34
хроническая болезнь почек	19	14	14,27
фибрилляция предсердий	8	4	5,56

рой групп был сопоставим – 62,8±7,4 и 62,8±8,7 года соответственно.

С целью снижения послеоперационных осложнений инфекционного характера после кардиохирургических операций трансстернальным доступом была создана системная профилактика, в основу которой были положены принципы, предложенные Vogt P.R. [14].

Ведущими факторами системной профилактики развития послеоперационных осложнений стали: исключение йодсодержащих растворов, сохранение связи мечевидного отростка с окружающими мягкими тканями, исключение воска для остановки кровотечения, проведение скелетизации внутренней грудной артерии при формировании шунта, ушивание грудины Z-образными швами из монопроволоки USP7 (Steelex Sternum Set), ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде. При этом опериро-

ванным кардиологическим пациентам применялась системная антибиотико-профилактика (первая доза до операции; если операция длилась более 6 ч – вводилась вторая доза).

Группы исследования были проанализированы в сплошном хронологическом порядке, в группы вошли все пациенты, оперированные последовательно в два изучаемых трехлетних

Таблица 3

Послеоперационные осложнения у наблюдаемых больных при кардиохирургических операциях до и после внедрения системной профилактики

Показатель	Осложнение		Статистическая значимость показателей
	До внедрения системной профилактики (n=2 712)	После внедрения системной профилактики (n=2 991)	
Послеоперационные осложнения, в том числе:	1,73±0,25%	0,67±0,15%	t=3,65, p<0,05
расхождение краев раны, некроз кожи, остеомиелит грудины	1,18±0,21 %	0,43±0,12 %	t=3,11, p<0,05
стерномедиастинит	0,55±0,14%	0,23±0,09%	t=1,90, p>0,05

периода. При этом особый акцент был сделан на бимаммарное шунтирование, выполнение которого в последние три года увеличилось в 10 раз – с 57 до 582 хирургических вмешательств.

В хирургическое торакальное отделение Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.И. Сергеева в 2016-2018 гг. на лечение с инфекционными осложнениями после кардиологических операций, выполненных в ФЦССХ в г. Хабаровске, поступило 47 пациентов, в 2019-2021 гг. – 20. Анализ сопутствующей соматической патологии у поступивших больных показал, что в первой исследуемой группе на каждого больного приходилось 1,57 случая соматических заболеваний, во второй группе – 2,25 случая.

Частота инфекционных послеоперационных осложнений в зависимости от соматической патологии представлена в табл. 2.

Обсуждение и результаты. В первой изучаемой группе больных статистически значимо чаще (на 27%) встречался сахарный диабет, который обладает повышенным риском формирования инфекционных осложнений: $17,40 \pm 0,73\%$ против $13,64 \pm 0,63\%$, $p < 0,001$. Вторая группа соматической патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий), приводящая к развитию гипоксии в органах и тканях, преобладала у пациентов второй группы, $p < 0,001$. При этом среди больных со второй группой соматической патологии отмечается достоверное ($p < 0,001$) увеличение, почти в 2 раза, количества больных с хронической обструктивной болезнью легких - $10,28 \pm 0,55\%$ против $5,20 \pm 0,43\%$ соответственно. Удельный вес больных с хронической болезнью почек во второй изучаемой группе оперированных больных был выше, чем в первой изучаемой группе ($t=1,91$): $5,32 \pm 0,41$ и $4,24 \pm 0,39\%$ соответственно, $p > 0,05$. Другие факторы риска развития осложнений за счет сопутствующей патологии в обеих группах пациентов оказались несущественными: ожирение – $24,57 \pm 0,79$ и $25,00 \pm 0,83\%$ и фибрилляция предсердий – $8,53 \pm 0,51$ и $8,26 \pm 0,53\%$ соответственно.

Вместе с тем после проведения стандартизации прямым методом было установлено, что различия в частоте соматической патологии в сравниваемых группах не повлияли на уровень послеоперационных осложнений: в первой группе больных стандартизованный показатель осложнений со-

ставлял 4,7%, во второй группе – 2,4 %.

Определенную настороженность вызывает изменение структуры соматической патологии среди пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями, поступивших в ККБ № 1. Частота сахарного диабета в 2019-2021 гг. по сравнению с 2016-2018 гг. достоверно не изменилась – 38,3 и 45,0% соответственно ($p > 0,05$). В последние три года исследования (2019-2021) послеоперационные осложнения чаще встречались у пациентов с хроническими болезнями почек, ожирением ($p < 0,05$), по сравнению с 2016-2018 гг. Хроническая обструктивная болезнь легких, кардиогенная патология в виде фибрилляции предсердий в обеих группах больных, поступивших в ККБ № 1 с послеоперационными инфекционными осложнениями, встречались одинаково и сохранялись практически на одном уровне – 17,02% и 20,00% соответственно.

Частота воспалительных осложнений после кардиохирургических операций, выполненных стернотомным доступом, во второй исследуемой группе больных уменьшилась на 80%, до $2,41 \pm 0,36\%$ ($p < 0,001$), против такового показателя в первой группе пациентов – $4,54 \pm 0,52\%$. Такая динамика особенно касается больных, имеющих вторую группу соматической патологии ($p < 0,001$), и не изменилась у больных с сахарным диабетом.

Внедрение метода системной профилактики при кардиохирургических операциях, на наш взгляд, оказалось существенным фактором снижения частоты послеоперационных осложнений при оперативном лечении рассматриваемой категории больных и не зависит от характера отмеченной соматической патологии: критерий Фишера равен 37,65, что выше значимого показателя согласно критическим значениям χ^2 при $p < 0,001$ (10,83).

В результате внедрения системной профилактики осложнений при кардиохирургических операциях в ФЦССХ (г. Хабаровск) число последствий в виде инфекционных осложнений в области стернотомного срединного доступа достоверно в 2,6 раза снизилось – с $1,73 \pm 0,25$ до $0,67 \pm 0,15\%$ ($p < 0,001$). Количество поверхностных осложнений, таких как расхождение краев раны, некроз кожи, остеомиелит грудины, уменьшилось в 2,7 раза – с $1,18 \pm 0,21$ до $0,43 \pm 0,12\%$ ($t=3,11$, $p < 0,001$). Отмечена тенденция к снижению глубоких инфекционных осложнений ($t=1,92$; $p > 0,05$), а именно стерномедиастинита – с $0,55 \pm 0,14$ до $0,23 \pm 0,09\%$. (табл. 3).

Необходимо отметить, что выделение внутренней грудной артерии без окружающих ретрохондральных тканей (костальная плевра, межреберная мышца и эндоторакальная фасция) сохраняет коллатеральное кровоснабжение грудины, в отличие от традиционной техники, что более важно при двусторонней трансплантации и признано ведущим принципом аортокоронарного шунтирования [12] с целью снижения инфекционных осложнений [15]. Такая методика забора при бимаммарном шунтировании, в наших наблюдениях, позволила в определенной степени снизить частоту инфекционных осложнений с $8,77 \pm 3,75$ до $1,72 \pm 0,54\%$ ($t=1,86$, $p > 0,05$), очевидно, за счет сохранения коллатерального кровоснабжения грудины. Без учета бимаммарного шунтирования частота послеоперационных инфекционных осложнений за три года (2019-2021) достоверно снизилась в 3,8 раза – до $0,42 \pm 0,13\%$, против $1,58 \pm 0,24\%$ в 2016-2018 гг., $p < 0,001$.

Одним из факторов, способствующих росту послеоперационных инфекционных осложнений, является применение воска с целью гемостаза, обусловленного механической закупоркой лакун костного мозга. При этом внедрение воска в костную ткань угнетает активность остеобластов и костную регенерацию [13]. В то же время костный воск ведет себя как инородное тело и предотвращает формирование костной мозоли [11]. В первой группе пациентов с осложнениями применение воска имело место в $91,52 \pm 4,07\%$ случаев. Во второй группе больных воск не применялся, при необходимости выполнения гемостаза использовалась паста с ванкомицином (смешивание 3 г препарата с 3 мл физиологического раствора до получения гомогенной воскообразной массы).

Заключение. Внедрение в клиническую практику Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии в г. Хабаровске системной профилактики осложнений после стернотомного срединного доступа при кардиохирургических операциях позволило снизить частоту развития поверхностных осложнений в 2,7 раза – с $1,18 \pm 0,21$ до $0,43 \pm 0,12\%$, $p < 0,001$, а также уменьшить уровень послеоперационного стерномедиастинита с $0,55 \pm 0,14$ до $0,23 \pm 0,09\%$ ($t=1,90$, $p > 0,05$), что указывает на целесообразность более широкого внедрения в клиническую практику вышеуказанных системных профилактических мероприятий.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия / П.К. Яблонский [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 160 с.

National clinical guidelines. Thoracic surgery / P.K. Iyablonskiy [et al]. Moscow : GEOTAR-Media, 2014:160.

2. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер: методич. рекомендации для врачей / В.А. Порханов, А.А. Печетов, В.А. Митиш [и др]. Краснодар - Москва, 2014. – 25с.

Clinical recommendations for surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs: Methodological recommendations for doctors / V.A. Porhanov, A.A. Pechetov., V.A. Mitish [et al.]. Krasnodar - Moscow, 2014. – 25 p.

3. Al-Ebrahim K, Al-Ebrahim E Prevention, Classification and Management Review of Deep Sternal Wound Infection Heart. The Heart Surgery Forum. 2020 Sep;14;23(5):E652-E657. doi: 10.1532/hsf.3153.

4. Colombier S, Kessler U, Ferrari E, von Segesser LK, Berdajs DA. Influence of deep sternal wound infection on long-term survival after cardiac surgery. Medical Science Monitor. 2013 Aug;14;19:668-73. doi: 10.12659/MSM.889191.

5. Gatti G, Benussi B, Brunetti D, Ceschia A,

Porcari A, Biondi F, Castaldi G, Luzzati R, Sinagra G, Pappalardo A. The fate of patients having deep sternal infection after bilateral internal thoracic artery grafting in the negative pressure wound therapy era. International Journal of Cardiology. 2018 Oct;15;269:67-74. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.090.

6. Hawkins RB, Mehaffey JH, Charles EJ, Krebs ED, Smith JG, Kern JA, Wanchek T, Teman NR. Cost-Effectiveness of Negative Pressure Incision Management System in Cardiac Surgery. J Surg Res. 2019 Aug;240:227-235. doi: 10.1016/j.jss.2019.02.046. Epub 2019 Apr 15.

7. Hernandez R, Lehr E.J. Mortality following deep sternal wound infection-not just a short-term complication? Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Apr;11;ezab156. doi: 10.1093/ejcts/ezab156. Online ahead of print.

8. Lazar HL, Salm TV, Engelman R, Orgill D, Gordon S. Prevention and management of sternal wound infections. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016 Oct;152(4):962-72. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.060.

9. Lee G.S., Bisleri G, Tam D.Y. Deep Sternal Wound Infections: One Bad Cut, a Lifetime of Trouble Ann Thorac Surg. 2023 Jan;115(1):280-281. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.05.044. Epub 2022 Jun 11.

10. Kirmani BH, Jones SG, Datta S, McLaughlin EK, Hoschitzky AJ. A meta-analysis of platelet gel for prevention of sternal wound infections following cardiac surgery. Blood Transfus. 2017

Jan;15(1):57-65. doi: 10.2450/2016.0231-15. Epub 2016 Apr 28.

11. Pradeep A, Rangasamy J, Varma PK, Recent developments in controlling sternal wound infection after cardiac surgery and measures to enhance sternal healing. Medicinal Research Reviews. 2021 Mar;41(2):709-724. doi: 10.1002/med.21758.

12. Schwann TA, Gaudino MFL, Engelman DT, Sedrakyan A, Li D, Tranbaugh RF, Habib RH. Effect of Skeletonization of Bilateral Internal Thoracic Arteries on Deep Sternal Wound Infections. The Annals of Thoracic Surgery. 2021 Feb;111(2):600-606. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.044.

13. Vestergaard RF, Bruel A, Thomsen JS, Bruel A, Hauge EM, Sobale K, Hasenkam JM. The influence of hemostatic agents on bone healing after sternotomy in a porcine model. The Annals of Thoracic Surgery. 2015 (99):1005-1011.

14. Vogt PR, Berdat PA, Santoro G, Schmidlin D, Khubulava GG, Marchenko S, Andreas M, Laufer G, Tabori E, Darrel A. Significant Reduction of Sternal Wound Infection in Cardiac Surgical Patients. American Journal of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2019 2(2):1035

15. Zhou P, Zhu P, Nie Z, Zheng S. Is the era of bilateral internal thoracic artery grafting coming for diabetic patients? An updated meta-analysis. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019 Dec;158(6):1559-1570. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.129.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ МЕТОДОМ ИММУНОБЛОТТИНГА ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.09

УДК 616.72

Целью исследования было изучение иммунологической характеристики пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Шегрена (СШ) путем определения антинуклеарных антител методом иммуноблоттинга. В группах пациентов с СКВ и СШ достоверно чаще наблюдались анти-SS-A native, антитела к гистонам достоверно чаще выявлялись в группе пациентов с СКВ. Наиболее специфичными тестами для диагностики СКВ являются антитела к антигенам RNP/Sm, SS-A native, антитела к гистонам, для СШ - анти-SS-A native, анти-Ro-52 recombinant, анти-RIB. С помощью дополнительных методов статистического анализа подтверждены рассчитанные чувствительность и специфичность определения анти-SS-A native для диагностики СКВ и анти-Ro-52 – для СШ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, синдром Шегрена, иммуноблоттинг, антинуклеарные антитела.

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

The aim of the study was to study the immunological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome by determining antinuclear antibodies using immunoblotting. In the groups of patients with SLE and SS, anti-SS-A native was observed significantly more often. Antibodies to histones were significantly more often detected in the group of patients with SLE. The most specific tests for diagnosing SLE are antibodies to the antigens RNP/Sm, SS-Anative, antibodies to histones, for SS - anti-SS-Anative, anti-Ro-52 recombinant, anti-RIB. Using additional methods of statistical analysis, the calculated sensitivity and specificity of anti-SS-Anative for diagnosing SLE and anti-Ro-52 for SS were confirmed.

Keywords: systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, immunoblotting, antinuclear antibodies.

Введение. Ревматические заболевания являются огромным социально-экономическим бременем и, по рекомендации ВОЗ, изучение их распространенности, заболеваемости, смертности и профилактики должно быть составной частью национальных программ сохранения здоровья населения и основой планирования медицинской помощи [1]. Патогенез ревматических заболеваний основан на взаимодействии средовых и генетических факторов. Наиболее изученными генетическими факторами являются человеческие лейкоцитарные антигены (HLA), специфические гаплотипы которых достоверно ассоциируются с конкретным диагнозом. Так, гаплотипы HLA-DRB1*03:01 и *15:01 являются генетическими факторами риска системной красной волчанки (СКВ) в европейской популяции, а RTPN22 встречается не только при СКВ, но и при других ревматических заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите (РА) [8]. Системные ревматические заболевания имеют гетерогенный клинический фенотип, что затрудняет их клиническую диагностику и требует активного использования лабораторных и инструментальных методов исследования. Эксперты подчеркивают необходимость ранней диагностики СКВ, но недавние исследования подтверждают, что пациенты с СКВ по-прежнему сталкиваются с поздней диагностикой заболевания (в среднем 2 года от появления симптомов) [4].

Преимуществами лабораторных методов исследования являются объективность получаемых данных о характере иммунопатологического процесса и аутоиммунных заболеваниях, возможность их использования для диагностики, оценки активности болезни, определения прогноза, выявления поражения отдельных органов, выбора метода лечения и мониторинга эффективности проводимой терапии [2, 9].

Основой диагностики нозологического диагноза системных ревматических заболеваний являются иммунологические исследования. Иммунофлюоресцентное определение антинуклеарных антител (АНА) – это стандарт лабораторного обследования больных с системными ревматическими заболеваниями. АНА это класс антител, которые связываются с клеточными компонентами в ядрах, ДНК, РНК и комплексами нуклеиновых кислот с белками [9]. Традиционными методами исследования АНА являются скрининговые методы, оценивающие наличие АНА в сыворотке

крови, без уточнения специфики (метод непрямой иммунофлюоресценции на срезах тканей крыс или мышей). В последние годы появились новые методы, позволяющие определить тип АНА, имеющийся у пациента. К ним относят метод ИФА, используемый для определения большого количества аутоантител, требующий одномоментного применения нескольких тест-систем (до 20) [1, 5].

Одним из наиболее распространенных методов является определение всего профиля АНА одномоментно с помощью иммуноблоттинга. Этот метод позволяет выявлять антитела к аутоантигенам: Sm, RNP/Sm, SS-A(60 кДа), SS-A(52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, RibP, AMA-M2 и Jo-1. Считается, что метод можно использовать для скрининга АНА [10], однако ценность данного метода изучена недостаточно и требует уточнения.

Цель исследования: изучить иммунологическую характеристику пациентов с системной красной волчанкой и синдромом Шегрена путем определения антинуклеарных антител методом иммуноблоттинга.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград. Под нашим наблюдением находилось 69 пациентов, средний

возраст которых составил 38,9 года [23,2-62,9], из них 63 (91,30%) женщины и 6 (8,69%) мужчин. ИМТ составил 27,3 кг/м² [21,8-49,2]. Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, наличие достоверного диагноза.

Для изучения диагностической ценности определения профиля АНА больные были разделены на 3 группы: 1-я – 15 пациентов (14 (93,3%) женщин, 1 (6,7%) мужчина) с системной красной волчанкой, 2-я – 21 больной (19 (90%) женщин и 2 (10%) мужчины) с болезнью и синдромом Шегрена (СШ), 3-я (контрольная) группа – 33 пациента (30 (91%) женщин и 3 (9%) мужчины) с остеоартритом. Все группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Диагнозы ставились на основании общепринятых клинических рекомендаций [3, 6, 7].

При выполнении работы был использован набор реагентов для определения антител IgG к ядерным антигенам методом иммуноблоттинга (EUROLINEANAProfile 3 (IgG), кат № DL 1590-1601-3), с помощью которого определялись следующие виды антител:

- RNP - антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида U-1-РНК;
- Sm - антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам;
- SS-A native- антитела к бел-

Таблица 1

Частота выявления антинуклеарных антител при ревматических заболеваниях, %

Антитело	Группа пациентов согласно основному диагнозу			Достоверность, F-exact; p
	1-я с СКВ (n=15)	2-я с СШ (n=21)	3-я с остеоартрозом (n=33)	
RNP/Sm	5(30)	0(0)	0(0)	13,2; p<0,0001
Sm	5(30)	6(28,6)	0(0)	14,0; p=0,001
SS-A native	8(53,3)	11(52,4)	0(0)	28,19; p<0,0001
Ro-52 recombinant	2(13,33)	12(57,1)	0(0)	25,81; p<0,0001
SS-B	2(13,33)	4(19,0)	0(0)	6,88; p=0,017
Scl-70	0(0)	0(0)	0(0)	-
PM-Scl100	0(0)	2(9,52)	0(0)	3,28; p=0,134
Jo-1	0(0)	3(14,3)	0(0)	5,02; p=0,034
Centromere B	0(0)	0(0)	0(0)	-
PCNA	0(0)	0(0)	0(0)	-
dsDNA	5(30)	6(28,6)	0	13,97; p=0,001
Nucleosomes(NUC)	3(20)	2(9,52)	0(0)	6,24; p=0,025
HI	5(30)	0(0)	0(0)	13,16; p<0,0001
Ribosomal-P-protein (RIB)	0(0)	6(28,6)	0(0)	11,78; p<0,0001
AMA-M2	0(0)	0(0)	0(0)	-

кам, связанным с РНК Y1-Y5 в сплайсосомах;

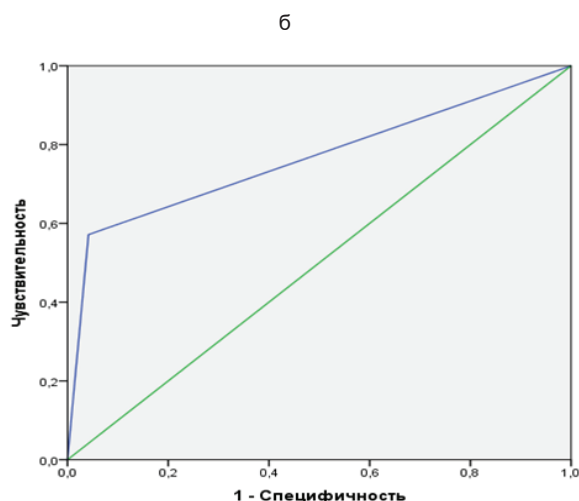
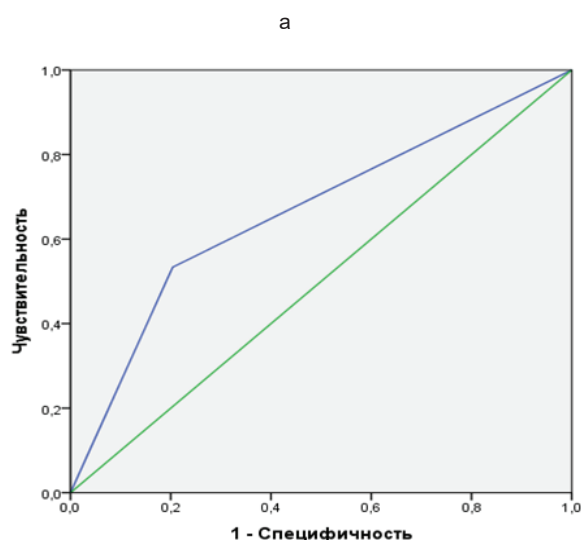
- Ro-52 recombinant – антитела к рекомбинантному антигену (белок 52 кДа);
- SS-B- антитела к белку, связанному с РНК-полимеразой-3
- Scl-70 - антитела к ДНК-топоизомеразе 1;
- PM-Scl100 – антитела к рекомбинантному антигену PM-Scl;
- Jo-1 - антитела к гистидин-тРНК-синтетазе,
- CENPB-антицентромерные антитела B;
- PCNA - антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток ,
- dsDNA- антитела к двухцепочечной ДНК,
- NUC – антитела к нуклеосомам,
- HI – антитела к гистонам,
- RIB – антитела к рибосомальному белку Р,
- AMA-M2 -антимитохондриальные антитела.

Статистические расчёты производились с использованием программы STATISTICA 10.0. Пороговое значение в точке cut-off для выявления СКВ и СШ определялось по определению точки наибольшего значения пересечения чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение. Мы исследовали частоту выявления АНА при ревматических заболеваниях.

Из табл. 1 видно, что аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам RNP/Sm, которые считаются традиционным критерием диагностики СКВ, были выявлены у 30% пациентов с СКВ. Антитела Sm к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам определялись у пациентов с СКВ и СШ. В 1-й и 2-й группах достоверно чаще определялись анти-SS-A native (53,3 и 57,1% соответственно). У половины пациентов с СШ выявлялись рекомбинантные анти-Ro-52. Статистически чаще по сравнению с 3-й группой у пациентов с СШ выявлялись анти-SS-B. У 3 пациентов с СКВ и 2 – с болезнью Шегрена выявлены анти-NUC. Анти-HI выявлялись достоверно чаще (30%) в группе пациентов с СКВ.

Далее мы определили чувствительность и специфичность лабораторных тестов при СКВ и СШ, что позволило выявить наиболее оптимальный метод, максимально подходящий для диагностики конкретной нозологии. Чувствительность теста определяется по формуле, которая показывает долю достоверных диагностических показате-



Рос-кривая, характеризующая диагностическую ценность определения анти-SS-A при СКВ (а) и анти- Ro-52 при СШ (б)

Таблица 2

Чувствительность и специфичность тестов на антитела, %

Антитело	СКВ		СШ	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
RNP/Sm	30	100	0	94
Sm	30	91	28,6	92
SS-A native	53,3	82	52,4	86
Ro-52 recombinant	13,3	82	57,1	96
SS-B	13,3	94	19,0	97
Scl-70	-	100	-	100
PM-Scl100	-	97	9,52	100
Jo-1	0,0	96	14,3	100
CENP B	-	100	-	100
PCNA	-	100	-	100
dsDNA	30	91	28,6	92
NUC	20	97	9,52	95
HI	30	100	28,6	93
RIB	-	91	28,6	100
AMA-M2	-	100	-	100

Таблица 3

Основные описательные характеристики ROC-кривой, характеризующей диагностическую ценность определения анти-SS-A при СКВ и анти- Ro-52 при СШ

	Анти-SS-A при СКВ	Анти- Ro-52 при СШ
Площадь под ROC-кривой	0,665	0,765
Стандартная ошибка	0,084	0,071
Доверительный интервал	0,499 - 0,830	0,65 - 0,905

телей пациентов с данным заболеванием. Специфичность определяется процентным содержанием достоверно отрицательных показателей среди заведомо здоровых лиц (табл. 2).

Наиболее чувствительным антителом для диагностики СКВ оказалась SS-A native (53,3%) при высоком уровне специфичности (82%). Несколько менее чувствительными были анти-RNP/SM, анти-Sm, анти-dsDNA и анти-HI (30%), с уровнем специфичности 91% для анти-dsDNA и анти-Sm и 100% для анти-RNP/Sm и анти-HI.

Наиболее информативными диагностическими тестами при болезни и синдроме Шегрена оказались анти-Ro-52 recombinant (чувствительность 57,1%, специфичность 96%) и анти-SS-A native (чувствительность 52,4%, специфичность 86%). Несколько менее чувствительными (28,6%) были анти-Sm (специфичность 92%), анти-dsDNA (специфичность 92%) и анти-RIB (специфичность 100,0%). Чувствительность менее 20% показали анти-SS-B, PM-Scl100, Jo-1 и NUC.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что изучаемые в данной работе лабораторные тесты высокоспецифичны, что позволяет избежать гипердиагностики аутоиммунных заболеваний и лишнего назначения лекарственной терапии. При этом данные тесты можно охарактеризовать как низкочувствительные, в связи с чем для диагностики аутоиммунных заболеваний следует использовать классификационные критерии, разработанные международным сообществом и одобренные ассоциацией ревматологов России.

С помощью метода анализа ROC-кривых была построена модель, характеризующая вероятность наличия СКВ (рисунок, а) и СШ (рисунок, б) от значений анти-SS-A native и анти-Ro-52 соответственно, в связи с их наиболее высокими специфичностью и чувстви-

тельностью относительно других анти-тел.

Согласно табл. 3, лабораторный тест анти-SS-A при СКВ обладает хорошим качеством (площадь под ROC-кривой – 0,66). Нами было определено пороговое значение cut-off со специфичностью 79,6% и чувствительностью 53,3%.

Лабораторный тест анти-Ro-52 при СШ также обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (>0,7). Оптимальное значение cut-off соответствовало 99,6% специфичности и 57,1% чувствительности.

Таким образом, с использованием дополнительных методов статистического анализа мы смогли подтвердить рассчитанные ранее чувствительность и специфичность определения анти-SS-A native для диагностики СКВ и анти-Ro-52 – для СШ.

Выводы. В нашем исследовании методом иммуноблоттинга были изучены основные маркеры аутоиммунных заболеваний соединительной ткани.

В группах пациентов с СКВ и СШ достоверно чаще наблюдались анти-SS-A native (53,3 и 52,4% соответственно). Антитела к гистонам достоверно чаще выявлялись с частотой 30% в группе пациентов с СКВ. Можно предположить, что экстрагируемые ядерные антигены имеют наибольшее диагностическое значение при СКВ, антитела к антигенам SS-A и Ro-52 - при СКВ и болезни (синдроме) Шегрена, а антиядерные антитела к гистонам более характерны для пациентов с СКВ.

Изученные лабораторные тесты, как правило, обладали высокой специфичностью, но достаточно малой чувствительностью. Наиболее специфичными тестами для диагностики СКВ являются антитела к антигенам RNP/Sm, SS-A native, антитела к гистонам,

для СШ - анти-SS-A native, анти-Ro-52 recombinant, анти-RIB.

Таким образом, данные тесты оптимально использовать для подтверждения конкретного нозологического диагноза у пациента с уже выявленным ревматологическим заболеванием, однако для скрининговых исследований с целью выявления ревматологической патологии в популяции данные тесты использовать нерационально.

Литература

- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Федеральные клинические рекомендации: лабораторная диагностика ревматических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 26 с.
- Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Federal clinical guidelines for laboratory diagnosis of rheumatic diseases M.: GEOTAR-Media. 2015. 26 s.
- Клинические рекомендации по лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний / Лапин С.В. [и др.]. 2014.
- Clinical guidelines for laboratory diagnosis of autoimmune diseases / Lapin S.V. [et al.]. 2014
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. 2013. 18 с.
- All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Sjögren's disease. 2013. 18 p.
- Delayed diagnosis adversely affects outcome in systemic lupus erythematosus: cross sectional analysis of the lula cohort / Kernder A [et al.] // *Lupus* 2021;30:431–8.
- Different indirect immunofluorescence ANA substrate performance in a diagnostic setting of patients with SLE and related disorders: retrospective review and analysis / Choi M. Y [et al.] // *Lupus science & medicine*. 2020;7(1):e000431.
- EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update / Fanouriakis A [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2023;0:1–15. doi:10.1136/ard-2023-224762.
- European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus / Aringer M. [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*, 2019; 78: 1151–1159.
- Genetic Polymorphism of PTPN22 in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review / Tizaoui K [et al.] // *Medicina*. 2022; 58(8):1034. <https://doi.org/10.3390/medicina58081034>.
- International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies / Agmon-Levin N [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):17–23.
- Naghavi-Behzad M. Diagnostic value of Immunoblotting assay for determination of anti nuclear antibody (ANA) concentration in rheumatologic diseases. *Front. Immunol. Conference Abstract: 15th International Congress of Immunology (ICI)*. 2013doi: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00757.

В.В. Савельев, М.М. Винокуров, А.В. Староватов

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА МЕЛЛОРИ-ВЕЙСА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.10

УДК 616.33-005.1-072.1-08-039.73

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка эффективности хирургической лечебной тактики при лечении синдрома Меллори-Вейса (СМВ) в конкретном хирургическом стационаре. В ходе проведенного исследования установлено, что широкое применение в клинической практике многопрофильных хирургических стационаров эндоскопических методов остановки кровотечений при СМВ позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, снизить количество осложнений и уменьшить летальность.

Ключевые слова: синдром Меллори-Вейса, эндоскопический гемостаз, хирургическая лечебная тактика.

The aim of this study was retrospective evaluation of the effectiveness of surgical treatment tactics in the treatment of Mallory-Weiss syndrome in a specific surgical hospital. In the course of the study, it was established that the widespread use in clinical practice of multidisciplinary surgical hospitals of endoscopic methods of stopping bleeding in Mallory-Weiss syndrome allows to improve the immediate results of treatment, reduce the number of complications and reduce mortality.

Keywords: Mallory-Weiss syndrome, endoscopic hemostasis, surgical treatment tactics.

Введение. К одной из наиболее частой патологии, встречающейся в ургентной хирургии, относится «разрывно-геморрагический синдром», или синдром Меллори-Вейса (СМВ). Частота обнаружения среди всех видов кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет, как правило, не менее 15-20% [3] и характеризуется довольно высоким процентом риска повторного кровотечения (не менее 20-25%), а также вероятным развитием тяжелых осложнений (не менее 1-3%) [4]. Летальность при этом может достигать значений в 5-10%, особенно при развитии напряженного пневмоторакса, гнойного медиастинита, тяжелых форм распространенного гнойного перитонита [6]. Вышеописанные показатели наглядно отражают реальную проблему диагностики и лечения СМВ наряду с другими патологиями желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются кровотечением: гастродуоденальные язвы, синдром портальной гипертензии, эзофагиты, аномалии сосудов желудочно-кишечного тракта и др.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев (не менее 75-

80%) начало этого заболевания связывают с повторной или неукротимой рвотой после обильного приема пищи, или после приема алкоголя и его суррогатов [3]. Также развитию СМВ могут способствовать физические нагрузки после обильной еды, упорная икота, тупая травма живота, а также процедура эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у неподготовленных к этому пациентов [1]. Нередки случаи возникновения СМВ вследствие возникшей рвоты на фоне течения ряда заболеваний и патологических состояний, таких как: механическая и динамическая кишечная непроходимость, поражения периферической и центральной нервной системы, вестибулярные нарушения [2].

Непосредственно хирургическая лечебная тактика в отношении больных с СМВ в наши дни включает применение малоинвазивных эндоскопических технологий комбинированного воздействия на очаг кровотечения (химических, физических и механических методов гемостаза). В случаях же безуспешного применения эндоскопических методик принимается взвешенное решение для осуществления традиционной лапаротомии, гастротомии и ушивания возникших повреждений. Одновременно с этим проводится широкий спектр консервативных мероприятий, включающий коррекцию гемостаза, водно-электролитных нарушений, подавление секреторной функции желудка, по необходимости, переливание крови и кровезаменителей [1,4,5]. Не вызывает сомнений,

что успешность всей стратегии лечения заболевания всецело зависит от грамотного использования алгоритма действий по применению наиболее эффективных методов эндоскопического гемостаза с учетом прогноза рецидива кровотечения, наличия или отсутствия коморбидной патологии, динамического контроля над общим состоянием и многого другого.

Цель исследования – ретроспективно оценить эффективность хирургической лечебной тактики при лечении синдрома Меллори-Вейса в конкретном хирургическом стационаре.

Материал и методы исследования. Представленный материал основан на клиническом анализе результатов лечения 73 больных с синдромом Меллори-Вейса, прошедших лечение в хирургических стационарах Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи (РБ №2-ЦЭМП) Республики Саха (Якутия) в период с 2019 по 2023 г. Диагноз СМВ установлен на основании стандартного клинического обследования. Средний возраст пациентов составил $36,7 \pm 2,1$ года, мужчин было 51 чел. (69,9%), женщин – 22 чел. (30,1%). Для оценки глубины повреждения стенок пищевода и желудка нами использовалась клиничко-анатомическая классификация Ш.В. Тиммербулатова [6]. Для прогноза риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта применялась классификация J.A. Forrest [7]. Лечебно-диагностическая процедура ЭГДС проводилась нами по стандартной методике и со-

Медицинский институт Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич** – д.м.н., доцент, проф., vvsaveliev@mail.ru; **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой; **СТАРОВАТОВ Артем Васильевич** – врач хирург Республикан. б-цы №2-Центра экстренной медицинской помощи (г. Якутск).

Таблица 1

Структура и характеристика кровотечений по J.A. Forrest [7]

Тип	Абс. число	%
Тип F-I-активное кровотечение (n=45)		
I a (пульсирующей струей)	14	19,2
I b (подтекание крови)	31	42,5
Тип F-II-признаки недавнего кровотечения (n=28)		
II a (видимый некровоточащий сосуд)	7	9,6
II b (фиксированный тромб-сгусток)	15	20,5
II c (плоское черное пятно, черное дно дефекта)	6	8,2
Итого	73	100

Таблица 2

Структура и характеристика стадий СМВ по Ш.В. Тимербулатову [6]

Стадия	Абс.	%
I (разрыв захватывает только слизистую оболочку)	21	28,7
II (разрыв захватывает подслизистый слой)	38	52,1
III (в зону разрыва вовлекается мышечный слой)	14	19,2
Итого	73	100

гласно разработанным общепринятым техническим приемам с помощью видеогастроскопа GIF-2T160 фирмы «Olympus» (Япония). Всех пациентов с подозрением на кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта немедленно помещали в палату протившоковой терапии, располагающуюся непосредственно в приемном покое РБ№2-ЦЭМП. Все эндоскопические исследования выполнялись в течение первых 2 ч нахождения пациентов в клинике после проведения необходимой подготовки (стабилизация общего состояния, промывание желудка, консультация специалистов смежных специальностей) под контролем врача анестезиолога-реаниматолога. В случаях массивных кровотечений ЭГДС производилась в условиях развернутой операционной и в присутствии бригады хирургов.

Результаты и обсуждение. По нашим наблюдениям, средний срок от начала кровотечения и до поступления в клинику составлял: от 1 ч до 3 ч - 37 (50,7%) больных, от 3 до 6 - 25 (34,2), от 6 до 12 - 7 (9,6) и более 12 ч - 4 (5,5%) больных. В результате первичной ЭГДС обнаружить источник кровотечения удалось у 86,7% больных. В остальных случаях потребовалось дополнительное время для подготовки верхних отделов желудочно-кишечного тракта к исследованию. Обусловлено это было экстренностью поступающих больных и возможной наполненностью желудка пищевыми массами.

По нашим наблюдениям, непосредственной причиной СМВ стали: прием алкоголя и его суррогатов - 59 (80,8%) больных, обильный прием пищи - 10 (13,7), кишечная непроходимость - 4 (5,5%) больных. Наличие продолжающегося кровотечения зафиксировано у 45 (61,7%) больных СМВ, его отсутствие - у 28 (38,3%). Данные, полученные при оценке признаков кровотечения по классификации J.A. Forrest, представлены в табл. 1.

Глубина выявленных дефектов отличалась вариабельностью. В табл. 2. представлена характеристика стадий СМВ согласно классификации Ш.В. Тимербулатова.

В наших наблюдениях IV стадии СМВ - разрыв пищевода с осложнениями в виде пневмомедиастинума, пневмоторакса, пневмоперитонеума - не наблюдалось. Преимущественной локализацией разрыва был кардиоэзофагеальный переход - 61 (83,6%) больной, реже были изолированная желудочная и пищеводная локализации дефекта - 9 (12,3%) и 3 (4,1%) больных.

По нашим наблюдениям, во всех случаях при продолжающихся кровотечениях из зон повреждения, обусловленных СМВ, удалось достигнуть остановки кровотечения с применением эндоскопических методов гемостаза. Анализ наблюдений показал, что наиболее эффективным методом остановки кровотечения при его струйном характере был механический - наложение эндоскопических клипс. Данный вид гемостаза применен у 10 (22,2%) больных, ни одного случая рецидива кровотечения отмечено не было. Комбинированный метод эндоскопического гемостаза, (как правило, это использование химических и физических методов воздействия (инъекции раствора адреналина и диатермокоагуляции или аргоноплазменной коагуляции), был применен у 35 (77,8%) больных. Рецидив кровотечения отмечен лишь у 3 (8,5%) больных. Чаще всего рецидив был связан с нарушениями коагуляции вследствие тяжелой эндогенной интоксикации, развитием синдрома печеночно-почечной недостаточности. В тех же клинических случаях, когда активного кровотечения не наблюдалось, выполнялись профилактические мероприятия в виде инъекций сосудосуживающих препаратов, диатермокоагуляции, орошения ε-аминокапроновой кислотой. При отсутствии признаков кровотечения контрольные эндоскопические исследования проводили на 3-и и 5-е сут нахождения больного в хирургическом стационаре. В последующем большая часть пациентов (не менее 75,5%) была переведена в стационары терапевтического профиля, преимущественно гастроэнтерологические отделения. Средний срок пребывания больных с синдромом Меллори-Вейса в хирургическом стационаре, как правило, не превышал 5,5±2,0 сут.

В заключение следует отметить, что проблема эффективности применения различного рода эндоскопических методов гемостаза, в том числе и при СМВ, активно разрабатывается в течение последних 25-30 лет. Для гемостаза и профилактики рецидива кровотечений в настоящее время применяются различные по своему спектру воздействия, эффективности и безопасности методы. Немаловажным моментом успешного осуществления остановки кровотечения являются подготовительные мероприятия и, прежде всего, подготовка поверхности желудочно-кишечного тракта и источника

вающих препаратов, диатермокоагуляции, орошения ε-аминокапроновой кислотой. При отсутствии признаков кровотечения контрольные эндоскопические исследования проводили на 3-и и 5-е сут нахождения больного в хирургическом стационаре. В последующем большая часть пациентов (не менее 75,5%) была переведена в стационары терапевтического профиля, преимущественно гастроэнтерологические отделения. Средний срок пребывания больных с синдромом Меллори-Вейса в хирургическом стационаре, как правило, не превышал 5,5±2,0 сут.

кровотечения [4]. Так, помимо промывания желудка и пищевода, назначения прокинетиков и премедикации, достаточно эффективным оказалось орошение области источника кровотечения хлорэтилом или эфирами. Применение этилов и эфиров способствует охлаждению и высушиванию ткани, что создает предпосылки к временному гемостазу и более эффективному использованию в дальнейшем физических и иных методов воздействия на источник кровотечения [3]. Касаемо частоты и эффективности применения тех или иных методов гемостаза, можно сказать с уверенностью, что все зависит от конкретной клинической ситуации (источник и интенсивность кровотечения, состояние пациента, наличие необходимого эндоскопического оборудования и подготовки персонала). Несомненно, то лечебное учреждение, которое в своем арсенале имеет весь спектр передовых технологий, будет иметь возможность более эффективно справляться с поставленными задачами. По данным мировой литературы [1, 4, 7], эффективность применения эндоскопических методов гемостаза должна составлять не менее 85%, а риск развития осложнений не должен превышать 0,7-1,0%. Все это создает предпосылки для поиска более эффективных и безопасных методов эндоскопического гемостаза, а также совершенствования организационных

мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Таким образом, можно сделать следующие **выводы**, что приоритетным и достаточно эффективным направлением в хирургической лечебной тактике при СМВ остается применение эндоскопических технологий. Более широкое внедрение эндоскопических технологий при СМВ способствует снижению количества осложнений и уровня летальности, а также случаев применения традиционных инвазивных методов лечения. В случаях рецидива кровотечения после проведения эндоскопического гемостаза методом выбора остается применение традиционной лапаротомии, гастротомии и остановки кровотечения путем прошивания участков разрывов. При этом эндоскопические технологии помогают добиться временного контролируемого гемостаза с целью последующего адекватного проведения предоперационной подготовки у больных с СМВ.

Литература

1. Богданович А.В., Шилинок В.Н., Зельдин Э.Я. Структура и тактика лечения кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Вестник ВГМУ. 2016. № 3. С. 40-46.
Bogdanovich A.V., Shilinok V.N., Zeldin E.Y. Structure and tactics of treatment of bleeding from the upper gastrointestinal tract // Bulletin of VGMU. 2016. № 3. P. 40-46. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.3.40>.
2. Гома Т.В., Козлова Н.М., Быков Ю.Н. Син-

дром Меллори-Вейса у больной с COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 192 (8). С. 175-180.

Goma T.V., Kozlova N.M., Bykov Y.N. Mallory-Weiss syndrome in a patient with COVID-19 // Experimental and clinical gastroenterology. 2021. № 192 (8). P. 175-180. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-175-180>.

3. Мельник И.В., Гуломов Ф.К. Современные аспекты диагностики и лечения кровотечений при синдроме Меллори-Вейса // Вестник экстренной медицины. 2012. № 4. С. 85-89.

Melnik I.V., Gulomov F.K. Modern aspects of diagnosis and treatment of bleeding in Mallory-Weiss syndrome // Bulletin of emergency medicine. 2012. № 4. P. 85-89.

4. Назаров Ш.К., Мухаммадзода Р., Мавджудов М.М. Этиология, патогенез, диагностика и лечение синдрома Меллори-Вейса // Вестник Авиценны. 2013. № 3. С. 95-100.

Nazarov S.K., Muhammadzoda R., Mavdzhudov M.M. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome // Avicenna Bulletin. 2013. № 3. P. 95-100.

5. Стяжкина С.Н., Токарева В.Ю., Гильфанов А.М. Клинический случай синдрома Меллори-Вейса // Modern science. 2020. № 3. С. 322-324.

Styazhkina S.N., Tokareva V.Y., Gilfanov A.M. Clinical case of Mallory-Weiss syndrome // Modern science. 2020. № 3. P. 322-324.

6. Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б., Ямалов Р.А. Хирургическая тактика при синдроме Меллори-Вейса // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2010. № 5. С. 39-43.

Timerbulatov Sh.V., Sagitov R.B., Yamalov R.A. Surgical tactics for Mallory-Weiss syndrome // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named N.I. Pirogov. 2010. № 5. P. 39-43.

7. Forrest J.A., Finlayson N.D., Sherman D.J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding // Lancet. 1974. Vol. 2. (7887) P. 394-397.



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Е.Е. Зеленковская, Р.А. Даукаев, Т.К. Ларионова,
Д.Э. Мусабилов, Г.Р. Аллаярова, Э.А. Аухадиева,
Г.Ф. Адиева

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ СРЕДНЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/УМЖ.2024.85.11

УДК 613.2

Изучены особенности фактического питания учеников среднего школьного возраста, проживающих на территории Республики Башкортостан. Выявлено, что питание респондентов соответствует нормам по энергетической ценности, потреблению белков и жиров. Количество поступающих с пищей углеводов снижено относительно норм физиологических потребностей на 28%, но при этом доля поступления моно- и дисахаридов превышает норму. Ежедневный рацион школьников в достаточной степени обеспечен витаминами. Анализ режима питания выявил сниженную долю калорийности завтрака и обеда.

Основные нарушения в питании детей среднего школьного возраста выражаются в повышенном потреблении насыщенных жирных кислот, простых углеводов и добавленной соли. В сочетании с дефицитом кальция и избытком натрия такой дисбаланс в дальнейшем может вызвать риск развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Ключевые слова: питание, оценка фактического питания, макро- и микронутриенты, средний школьный возраст.

Features of actual nutrition of secondary school students living in the territory of the Republic of Bashkortostan have been studied. It was revealed that the nutrition of respondents corresponds to norms on energy value, protein and fat consumption. The amount of carbohydrates ingested with food is reduced relative to NPN by 28%, but the proportion of intake of mono- and disaccharides exceeds the norm. The daily diet of schoolchildren is sufficiently provided with vitamins. The nutritional analysis revealed a reduced proportion of the caloric value of breakfast and lunch.

The main nutritional problems affecting children of secondary school students are the increased consumption of saturated fatty acids, simple carbohydrates and added salt. Combined with a calcium deficiency and a sodium surplus, such an imbalance could eventually lead to the risk of developing nutritional-dependent diseases.

Keywords: food; assessment of actual nutrition; macro- and micronutrients; secondary school students.

Введение. Организация сбалансированного и рационального питания детей и подростков относится к важному социальному фактору, позволяющему поддерживать здоровье, гармоничный рост, психомоторное развитие и высокую работоспособность школьников в процессе обучения [3,4,10].

В возрасте 12-17 лет происходит интенсивное анатомо-физиологическое развитие, изменение роста (пубертатный скачок) и веса, появляются

вторичные половые признаки, возникают трудности в функционировании организма. Все это приводит к быстрой смене физического здоровья подростка, его настроений и эмоций [1,2,6]. Интенсивный рост и высокая скорость метаболизма требуют постоянного поступления с пищей необходимого количества макро- и микронутриентов. Проведенные в последние годы исследования указывают на дефицит поступления с пищей кальция, железа, полиненасыщенных жирных кислот, клетчатки, витаминов А, С, В2 [5,11]. Дисбаланс нутриентов в будущем может стать триггером развития хронических неинфекционных заболеваний [14].

Немаловажную роль для сохранения и укрепления здоровья школьников имеет режим и гигиена питания. Ухудшения в структуре питания школьников в общеобразовательных учреждениях в совокупности с нерациональным и неполноценным питанием в домашних условиях могут привести к риску развития алиментарно-зависимых заболеваний [12, 18].

Цель работы: изучение фактического питания школьников, учащихся 5-9 классов, проживающих в Республике Башкортостан, для оценки и выявления факторов риска развития нарушения здоровья.

Материалы и методы. В работе изучалось фактическое питание детей в учебный и выходной день. Были проанкетированы учащиеся 5-9 классов 16 общеобразовательных учреждений г. Салават, являющегося крупнейшим промышленным центром Республики Башкортостан, в возрасте 11-16 лет. После проведения опроса и формирования выборки анкеты были разделены на группы по дням заполнения: выходной и учебный день. Для анализа оказались доступны 159 анкет за выходной день и 166 анкет за учебный день.

Для установления количества фактически потребленных продуктов и блюд был использован метод 24-часового воспроизведения питания [15]. Поступление с пищей макро- и микронутриентов было сопоставлено с нормами, которые представлены в СанПиН 2.3/2.4.3590-20 [13] и МР 2.3.1.0253-21 [8], а добавленной соли - с величиной, рекомендованной ВОЗ [19].

Анкеты были обработаны с помощью компьютерной программы «Нутри-проф» (разработчики: ФИЦ питания и биотехнологий совместно с СамГМУ). Основу программы составляет справочник химического состава российских пищевых продуктов и блюд, приготовленных из них [17].

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, г. Уфа: **ЗЕЛЕНКОВСКАЯ Евгения Евгеньевна** – м.н.с., evgeniazelenkovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7682-2703>, 8-917-42-274-23, **ДАУКАЕВ Рустем Аскарлович** – к.б.н., зав. отделом, ufa.lab@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0421-4802>, **ЛАРИОНОВА Татьяна Кенсариевна** – к.б.н., доцент, в.н.с., larionovatk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9754-4685>, **МУСАБИЛОВ Дмитрий Эдуардович** – м.н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2042-8162>, **АЛЛАЯРОВА Гузель Римовна** – к.б.н., с.н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6793-6992>, **АДИЕВА Гузелия Фаритовна** – к.б.н., н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/>

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2016 и SPSS Statistics 21. Для анализа полученных данных применялись методы описательной статистики. Для каждого показателя были рассчитаны средние значения (M), величина стандартного отклонения SD (M±SD), медиана (Me).

Результаты и обсуждение. Использование программного комплекса «Нутри-проф» позволяет на основании введенных в базу анкетных данных получить развернутую картину суточного рациона респондента и установить виды употребляемых продуктов, их энергетическую ценность, содержание нутриентов в рационе в количественном (в граммах) и процентном соотношениях.

Кроме того, программа позволяет проанализировать энергетическое распределение приёмов пищи в течение дня.

В табл. 1 представлены средние значения и медианы энергетической ценности и химического состава рациона.

Недостаток метода 24-часового воспроизведения заключается в том, что фактическое поступление энергии, пищевых и биологически активных веществ в нем занижено на 20 %. Поэтому оптимальным является уровень потребления нутриентов при их содержании более 80% от физиологической потребности [6].

Исходя из полученных данных видно, что медианные значения суточной

нормы потребления калорий, белков и жиров в учебный и выходной день у большинства опрошенных значительно не отклонялись от норм физиологических потребностей (НФП). Нарушение принципов рационального питания выявлено в повышенном потреблении насыщенных жирных кислот (НЖК) (13% от калорийности суточного рациона, при норме потребления не более 10%). Избыточное поступление НЖК приводит к повышению уровня холестерина, риска развития диабета 2 типа, ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем [7,16].

Также выявлено снижение поступления с пищей углеводов на 28% относительно рекомендованного значе-

Таблица 1

Суточное потребление энергии и пищевых веществ детьми школьного возраста г. Салават в сравнении с нормами физиологических потребностей

Показатели (в сут)	НФП в энергии и пищевых веществах	Фактический рацион питания изучаемой группы детей 11-16 лет					
		Учебный день			Выходной день		
		M±SD	Me	% от НФП	M±SD	Me	% от НФП
Энергетическая ценность и макронутриенты							
Энергетическая ценность (ккал)**	2720	2383±703	2287	84	2354±734	2312	85
Белки, г**	90	92±39	83	92	85±30	81	88
Белки, % от ккал*	12-15	15±4	14	104	15±3	14	93
Жиры, г**	92	96±35	93	101	101±41	93	101
Жиры, % от ккал*	25-35	36±6	36	120	38±7	38	109
Доля НЖК, % от ккал*	< 10	13±3	13	-	14±3	13	-
Холестерин, мг*	< 300	273±140	255	-	305±179	258	-
Углеводы, г**	383	286±91	274	72	276±91	275	72
Углеводы, % от ккал*	55-60	48±8	49	85	47±8	48	80
Доля простых углеводов, % от ккал*	< 10	21±6	21	-	21±6	20	-
Добавленный сахар, % от ккал*	< 10	10,3±5,2	9,9	-	9,8±5,4	9,9	-
Пищевые волокна, г*	20	31±18	24	120	24±12	22	110
Добавленная соль, г***	5	10±4	9	180	9±3	9	180
Витамины							
Витамин А, мкг рет. экв**	900	866±541	734	82	800±350	768	85
Витамин В ₁ , мг**	1,4	1,3±0,5	1,2	86	1,2±0,5	1,1	79
Витамин В ₂ , мг**	1,6	2,1±1,5	1,6	100	1,8±0,9	1,6	100
Витамин С, мг**	70	106±77	84	120	99±55	87	124
Ниацин (витамин РР), мг*	18-20	22±15	17	85	19±11	17	85
Минеральные вещества							
Кальций, мг**	1200	1117±742	888	74	920±407	829	69
Магний, мг**	300	377±146	362	121	446±297	352	117
Фосфор, мг**	1200	1847±1187	1461	122	1591±728	1429	119
Калий, мг**	1200	3699±1973	3182	265	3793±1833	3381	282
Натрий, мг*	1000	4820±1583	4656	466	4627±1385	4634	463
Железо, мг**	18	16±7	15	83	16±6	15	83

* НФП согласно МР 2.3.1.0253-21; ** НФП согласно СанПиН 2.3/2.4.3590-20; *** НФП согласно рекомендациям ВОЗ.

Таблица 2

Суточный рацион питания детей из г. Салават

Группа продуктов	Учебный день			Выходной день		
	М	SD	Me	М	SD	Me
Молочные продукты, г	376,8	253,2	350,0	379,2	276,3	330,0
Фрукты, ягоды, фруктово-ягодные напитки, г	261,2	192,6	230,0	299,7	208,8	280,0
Каши, крупы, макаронные изделия, г	196,0	160,0	180,0	147,9	141,2	150,0
Хлеб, хлебобулочные изделия, выпечка, г	185,2	121,3	155,0	187,5	137,4	155,0
Мясо, мясные продукты, готовые мясные блюда, г	184,6	134,9	170,0	192,5	134,2	180,0
Овощи, овощные блюда, г	94,5	95,4	100,0	100,4	94,1	100,0
Картофель, блюда картофельные, г	70,5	95,5	0,0	74,5	97,7	0,0
Яичные продукты, г	19,7	50,1	0,0	29,9	57,3	0,0
Рыба, морепродукты, готовые рыбные блюда, г	15,3	41,6	0,0	25,6	54,6	0,0
Конфеты, шоколад, варенье, джемы, г	10,9	27,5	0,0	10,6	21,8	0,0
Жиры и масла, г	2,8	4,6	0,0	2,4	6,1	0,0
Орехи, бобовые, г	1,5	11,1	0,0	3,2	15,0	0,0
Чай, кофе, напитки безалкогольные, г	519,4	337,1	500,0	484,9	292,8	450,0

ния, при этом употребление с пищей простых углеводов (моно- и дисахаридов) превышает норму в 2 раза. Проведенный анализ структуры продуктовых наборов респондентов показал, что потребление сахара в учебный день составляет $55,1 \pm 28,1$ г/сут, в выходной день - $51,1 \pm 29,3$ г/сут (при рекомендованном количестве 35 г/сут) [9].

Оценка поступления пищевых волокон, участвующих в процессах переваривания, усвоения, микробиотина и выведения остатков пищи из организма, показала их достаточное поступление с рационом (24 г/сут в учебный день и 22 г/сут в выходной). Так, потребление фруктов составляет $161,1 \pm 118,7$ г/сут в учебный день и $101,6 \pm 70,8$ г/сут в выходной, что составляет 87 и 54,9% соответственно от рекомендуемой величины. Потребление хлеба составляет 55,0 % от рекомендуемого количества.

Потребление добавленной соли превышает рекомендуемую Всемирной организацией здравоохранения величину в 1,8 раза (9 г при норме 5 г/сут). К этому приводит избыточное употребление продуктов из переработанного мяса и снеков.

Анализ среднесуточного поступления витаминов (А, С, В₁, В₂ и РР) с пищей соответствует оптимальному уровню для детей в возрасте 11-16 лет. По результатам анкетирования было установлено, что дополнительно принимают витамины и микроэлементы 52,5% опрошенных.

Анализ поступления минеральных веществ в организм выявил дефи-

цит кальция (68% от нормы) и избыточное поступление натрия (в 4,7 раза). Нарушено соотношение Са:Мg и Са:Р. Уровень фосфора превышает содержание кальция более чем в 1,6 раза. В совокупности, такой дисбаланс макроэлементов может привести к патологическим изменениям в работе сердечно-сосудистой системы и риску развития артериальной гипертонии.

В табл. 2 отражены результаты количественного потребления детьми школьного возраста различных пищевых продуктов (представлены по снижению уровня потребления).

Больше всего в количественном отношении в рационе респондентов молочных продуктов. Несмотря на то, что молочных продуктов потребляется больше всего, это количество ниже нормы в 1,5 раза (норма 562 г/сут). Этим объясняется существующий дефицит кальция (табл. 1).

Употребление овощных блюд и блюд из картофеля не превышает 100 г в день. Потребление рыбы, морепродуктов, яиц и орехов носит единичный характер, на что указывает значение медианы (0 г).

Качественно важным в рациональном питании является не только качество и количество принимаемой пищи, но и её распределение в течение дня. В табл. 3 представлен вклад отдельных приемов пищи в суточную калорийность рациона детей г. Салават.

При оценке среднестатистических значений для школьников 5-9 классов отмечено, что доля калорийности завтрака в рационе снижена как в учебный, так и в выходной день (19,3 и 19,7% вместо 25%). Вклад второго завтрака составляет 8,0% в учебный день и 9,1% в выходной день (норма 10-15%). В обеденное время с пищей поступает только 27,6% в учебный день и 24,8% в выходной день при

Таблица 3

Вклад отдельных приемов пищи в суточную калорийность рациона детей (г. Салават), %

Прием пищи	Вклад приемов пищи в суточную калорийность, %	
	Учебный день	Выходной день
Завтрак	19,3±9,3	19,7±8,3
Второй завтрак	8,0±10,3	9,1±7,6
Обед	27,6±10,0	24,8±10,4
Полдник	12,8±11,0	13,4±9,2
Ужин	25,5±10,1	25,3±9,9
Второй ужин	6,7±6,8	7,6±6,1

рекомендации энергопотребления 35-40% от суточной калорийности. Вклады полдника и ужина оптимально распределены и составляют 13% и 25% соответственно.

Заключение. На сегодняшний день изучение и анализ фактического питания подростков является важной задачей, так как отражает текущую социально-экономическую ситуацию в отдельном регионе, с учетом всех его особенностей (традиции, климат).

Анализ питания детей среднего школьного возраста в будние и выходные дни по калорийности, нутриентному и продуктовому составу не имеет значительных отличий.

Основные нарушения принципов рационального питания выражаются в дефиците поступления углеводов при избыточном потреблении простых углеводов, повышенном поступлении насыщенных жирных кислот и добавленной соли. В сочетании с дефицитом кальция и избытком натрия такие нарушения в дальнейшем могут стать факторами риска развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Нарушения в структуре питания школьников выражаются в недостаточном потреблении овощей, картофеля, яиц и рыбы при избытке в рационе продуктов с повышенным содержанием сахара.

Важной стратегией в снижении распространенности алиментарно-зависимых болезней и их профилактике является создание постоянно действующей информационно-пропагандистской системы по разъяснению школьникам основных принципов здорового питания, а также совершенствование гигиенического воспитания подрастающего поколения, популяризация здорового образа жизни в общеобразовательных учреждениях.

Литература

1. Батурин А.К., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х. Питание подростков: современные взгляды и практические рекомендации. М., 2006. 54 с.
2. Baturin A.K., Kaganov B.S., Sharafetdinov Kh. Kh. Adolescent nutrition: modern views and practical recommendations. Moscow. 2006. 54 p.
3. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. С. 50
4. Gelashvili O.A., Khisamov R.R., Shalneva I.R. Physical development of children and adolescents // Modern problems of science and education. 2018. No. 3. 50 p.
5. Денисова Н.Н., Кешабянц Э.Э., Мартинчик А.Н. Анализ режима питания и продуктовой структуры суточного рациона детей 3-17 лет в Российской Федерации // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 4. С. 54-63. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-4-54-63
6. Denisova N.N., Keshabyants E.E., Martinchik A.N. Analysis of the diet and food structure of the daily diet of children aged 3-17 years in the Russian Federation. Nutrition issues. 2022. Vol. 91. No. 4. P. 54-63.
7. Изменения в питании лиц мужского пола с подросткового до взрослого возраста: результаты 28-летнего проспективного исследования / О.М. Драпкина [и др.]. // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 73-84. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-73-84
8. Drapkina O.M., Dadaeva V.A., Rozanov V.B., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., Eliashevich S.O., Kotova M.B., Ivanova E.I. Changes in the nutrition of males from adolescence to adulthood: results of a 28-year prospective study. Nutrition issues. 2022. Vol. 91. No. 3. P. 73-84
9. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 5 (12). С. 537-542. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1455
10. Kodentsova V.M., Gromova O.A., Makarova S.G. Micronutrients in the nutrition of children and the use of vitamin-mineral complexes. Pediatric pharmacology 2015. Vol. 5 (12) P. 537-542
11. Лир Д.Н., Перевалов А.Я. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 3. С. 69-77. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10031
12. Lear D.N., Perevalov A.Ya. Analysis of the actual home nutrition of children of preschool and school age living in the city. Nutrition issues. 2019. Vol. 88, No. 3. pp. 69-77. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10031
13. Лир Д.Н., Новоселов В.Г., Мишукова Т.А. Питание детей дошкольного возраста с ожирением: ретроспективное одномоментное исследование // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 3. С. 229-235. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1892
14. Lear D.N., Novoselov V.G., Mishukova T.A. Nutrition of preschool children with obesity: a retrospective cross-sectional study. Questions of modern pediatrics. 2018. Vol. 17. No. 3.P. 229-235. DOI:10.15690/vsp.v17i3.1892
15. Методические рекомендации от 22.07.2021 № 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»
16. Methodological recommendations dated July 22, 2021 № 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation"
17. Методические рекомендации от 18.05.2020 № 2.4.0179-20 «Рекомендации по организации питания обучающихся общеобразовательных организаций»
18. Methodological recommendations dated May 18, 2020 № 2.4.0179-20 "Recommendations for organizing meals for students of general education organizations"
19. О совершенствовании питания обучающихся в общеобразовательных организациях республики Башкортостан в ходе реализации федерального проекта "укрепление общественного здоровья" национального проекта "демография" в 2019-2021 годах / А.А. Казак [и др.] // Научно-практический журнал «Медицина труда и экология человека». 2022. № 3 (31). С. 125-131 DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10311
20. On improving the nutrition of students in educational institutions of the Republic of Bashkortostan in the course of the implementation of the federal project "strengthening public health" of the national project "demography" in 2019-2021. / Kazak A.A. [et al.] // Scientific and practical journal "Occupational Health and Human Ecology" 2022. No. 3 (31). P. 125-131 DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10311
21. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы / В.М. Коденцова [и др.] // Вопросы питания. 2017. Т. 86 №4. С. 113-124 DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067
22. Provision of the population of Russia with micronutrients and the possibility of its correction. State of the problem. Nutrition issues / Kodentsova V.M. [et al.]. 2017. Vol. 86 №4. P. 113-124. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067
23. Особенности питания современных школьников различных возрастных групп / Е.А. Пырьева [и др.] // Фарматека. 2020. № 9. С. 74-80. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.74-80
24. Features of nutrition of modern schoolchildren of various age groups. Pyreva E.A. [et al.]. Farmateka. 2020. No. 9. pp. 74-80. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.74-80
25. Санитарно-эпидемиологические правила и нормы от 27.10.2020 СанПиН 3.2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения»
26. Sanitary and epidemiological rules and regulations of October 27, 2020 SanPiN 3.2.3/2.4.3590-20 "Sanitary and epidemiological requirements for the organization of public catering for the population"
27. Состояние фактического питания детей школьного возраста / С.Н. Филимонов [и др.] // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 7. С. 719-724. DOI: /10.33029/0016-9900-2020-99-7-719-724
28. The state of actual nutrition of school-age children. Hygiene and sanitation. / Filimonov S.N. [et al.] 2020. Vol. 99 No.7 P. 719-724. DOI: /10.33029/0016-9900-2020-99-7-719-724
29. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания: методические рекомендации / Д.Б. Никитюк [и др.]. М.: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», 2016 <http://www.ion.ru> Раздел методические документы.
30. A method for assessing individual food intake by the method of 24-hour (daily) nutrition reproduction. Methodological recommendations of the Federal State Budgetary Institution "Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology" / Nikityuk D. B. [et al.]. Moscow. 2016. <http://www.ion.ru>. Section methodical
31. Связь между избыточной массой тела и фактическим потреблением кондитерских изделий, продуктов быстрого приготовления (fastfood) и сладких безалкогольных газированных напитков (мультицентровое исследование российских школьников) / И.Я. Конь [и др.] // Вопросы питания. 2010. Т. 79, № 1. С. 1-4.
32. Relationship between overweight and actual consumption of confectionery, fast food and sweet soft drinks (a multicenter study of Russian schoolchildren) / Kon I. Ya. [et al.]. Nutrition issues. 2010. Vol. 79, No. 1. P. 1-4.
33. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских пищевых продуктов. М., 2002. 236 с.
34. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Chemical composition of Russian food products. Moscow. 2002. 236 p.
35. Цукарева Е.А., Авчинникова Д.А. Сравнительная характеристика фактиче-

ского питания младших школьников с различными показателями пищевого статуса // Гигиена и санитария. 2021. Т.100, №5. С. 512-518. DOI: /10.47470/0016-9900-2021-100-5-512-518

Tsukareva E.A., Avchinnikova D.A. Com-

parative characteristics of the actual nutrition of younger schoolchildren with different indicators of nutritional status. Hygiene and Sanitation. 2021. Vol.100. No. 5 P. 512-518. DOI: /10.47470/0016-9900-2021-100-5-512-518

19. ВОЗ. Рекомендации: Потребление на-

трия взрослыми и детьми. Опубликовано в 2012 году. <https://www.who.int/publications/item/9789241504836>

WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Published 2012. <https://www.who.int/publications/item/9789241504836>

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

С.Н. Киселев, Л.В. Солохина

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ТЕРРИТОРИЙ ДФО

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.12

УДК 614.2:332.145:314.1(571.56/6)

Проведен анализ показателей, характеризующих качество жизни и здоровья населения в субъектах Дальневосточного федерального округа (ДФО). Установлено, что при имеющемся высоком уровне человеческого развития в большинстве дальневосточных территорий по отдельным показателям, характеризующим социальное благополучие жителей (продолжительность жизни, смертность от отдельных причин, уровень преступности и суицидов и др.), субъекты ДФО значительно уступают российским. В отдельных субъектах ДФО сохраняется высокий уровень смертности от «повреждений с неопределенными намерениями», в составе которой может учитываться часть социально обусловленных и социально значимых инцидентов, качество официальной статистики смертности населения от внешних причин в этих регионах вызывает большие сомнения. Для достижения устойчивого роста благосостояния жителей ДФО необходимо проводить комплексную региональную политику, направленную на реализацию потенциала развития каждого региона, преодоление инфраструктурных и институциональных ограничений, создание равных возможностей и содействие развитию человеческого потенциала.

Ключевые слова: качество жизни, индекс человеческого развития, социальное благополучие населения, смертность, Дальневосточный федеральный округ.

The aim of the study was to analyse the indicators characterizing the quality of life and health of the population in the subjects of the Far Eastern Federal District (FEFD). It was found that despite the fact that most of the Far Eastern territories have a high level of human development, they are significantly inferior to the Russian Federation in terms of some indicators characterising the social well-being of the FEFD residents (life expectancy, mortality from certain causes, crime and suicide rates, etc.). In some constituent entities of the FEFD there is still a high level of mortality from "injuries with uncertain intentions", which may include a part of socially caused and socially significant incidents; the quality of official statistics on mortality from external causes in these territories is highly questionable. In order to achieve sustainable growth in the well-being of the residents of the Far Eastern Federal District, it is necessary to implement a comprehensive regional policy aimed at realizing the development potential of each region, overcoming infrastructural and institutional limitations, creating equal opportunities and promoting human development.

Keywords: quality of life, human development index, social well-being of the population, mortality, Far Eastern Federal District.

Введение. Развитие Дальневосточного федерального округа (ДФО), находящегося под пристальным вниманием Президента России, является одной из приоритетных задач государства.

С первого публичного выступления в качестве Президента В.В. Путин одной из наиболее злободневных тем обозначил демографию. Тема демографического развития Дальнего Востока неоднократно поднималась в ежегодных посланиях Президента Федеральному Собранию, не обошел ее вниманием В.В. Путин и на ВЭФ-2023,

состоявшемся недавно во Владивостоке. Одной из стратегически важных задач для обеспечения социально-экономического развития России в целом и Дальнего Востока в частности является укрепление человеческого потенциала, который находится в неразрывной связи со здоровьем и грамотной демографической политикой. Именно поэтому для реализации поставленных Правительством и Президентом Российской Федерации задач развития Дальнего Востока России решение вопроса формирования и сохранения трудового потенциала населения обретает особую значимость. Разработаны и в настоящее время реализуются ряд государственных программ, направленных на привлечение и удержание человеческого капитала в регионе. Распоряжением Правительства РФ от 20.07.2017 № 1298-р утверждена Концепция демографической политики Дальнего Востока на период до 2025 г., реализуется

национальный проект «Демография». Однако, несмотря на предпринимаемые меры, Дальневосточный регион, самый богатый по наличию природных ресурсов, по сегодняшний день остается малопривлекательным для ресурсов человеческих.

Материалы и методы. Проведен анализ статистических данных, характеризующих качество и уровень жизни населения ДФО, отдельных показателей смертности населения в разрезе территорий округа и в сравнении с российскими показателями.

В качестве источников информации использованы официальные данные Федеральной службы государственной статистики, Аналитического центра при Правительстве Российской Федерации [1, 2]. Исследование проведено с применением статистического, математического методов, а также методов сравнительного анализа. Проанализирована динамика отдельных показателей смертности в ДФО.

ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Хабаровск: **КИСЕЛЕВ Сергей Николаевич** – д.м.н., проф., проректор по учебно-воспитательной работе, зав. кафедрой, progec@mail.fesmu.ru, ORCID 0000-0003-2047-9824, **СОЛОХИНА Людмила Васильевна** – д.м.н., проф., l_solokhina@mail.ru, ORCID 0009-0008-0274-8692.

Результаты и обсуждение. Наиболее важными в демографической ситуации Дальневосточного региона представляются два аспекта: экономический, что находит свое выражение в сокращении прироста трудовых ресурсов и, собственно, демографический.

За период с 1990 по 2018 г. численность населения ДФО уменьшилась на 1892,2 чел.: с 8054,2 до 6165,3 тыс. чел., или на 23,5 %, что соответствует числу жителей Хабаровского края и Сахалинской области, при этом население трудоспособного возраста ДФО сократилось на четверть. Наибольшие потери зарегистрированы в Чукотском автономном округе (в 3 раза), Магаданской области (в 2 раза), Сахалинской области (на 32%). На 1 января 2023 г. численность населения округа составила 7903,9 тыс. чел. после присоединения Республики Бурятия и Забайкальского края, или 5,4% от населения РФ.

Основными причинами снижения численности населения Дальневосточного федерального округа с начала 1990-х гг. являются естественная (до 40%) и механическая убыль населения (до 60%), значительно опережающая по своим темпам Российскую Федерацию.

В последние 10 лет данная тенденция продолжает сохраняться в большинстве субъектов ДФО. В 2022 г. сокращение населения за счет естественной убыли и миграционного оттока было отмечено в Республике Бурятия, Забайкальском, Камчатском, Хабаровском и Приморском краях, Амурской, Магаданской, Сахалинской и Еврейской автономной областях. В Республике Саха (Якутия), Чукотском АО было отмечено сокращение населения за счет превышения миграционного оттока над естественным приростом населения.

Основная причина неблагоприятных демографических тенденций – отставание реального уровня жизни населения от среднероссийских показателей. Качество и уровень жизни одновременно выступают в данном случае и как условие, и как результат развития трудового потенциала [3].

Качество жизни населения – обобщающая социально-экономическая категория, посредством которой оцениваются уровень потребления населением товаров и услуг, возможность удовлетворять интеллектуально-нравственные потребности, а также здоровье населения, продолжительность жизни, условия среды, окружающей человека, морально-психологический климат, душевный комфорт и др.

Доля населения с денежными доходами ниже границы бедности (величины прожиточного минимума) в регионах ДФО остается еще весьма высокой. Если в целом по РФ этот показатель составил в 2022 г. 9,8%, то в Еврейской автономной области – 20,3%, Республике Бурятия – 19,0%, Забайкальском крае – 18,0%, Республике Саха (Якутия) – 15,6%, Камчатском крае – 12,8%, Амурской области 13,3%, Приморском крае – 11,5%, Хабаровском крае – 10,5%. Только в 3 регионах Дальнего Востока (Магаданская, Сахалинская области и Чукотский АО) число жителей с доходами ниже прожиточного минимума было меньше, чем в среднем по России (7,4%, 7,0% и 6,7% соответственно).

В 7 из 11 регионов ДФО уровень безработицы в 2022 г. был выше, чем в среднем по России (3,9%). Самый высокий уровень безработицы наблюдается в Забайкальском крае (8,7%), Республике Бурятия (7,4%), Республике Саха (Якутия) (6,5%), Еврейской автономной области (5,2%).

Для измерения положения населения в мире, оценки уровня и качества жизни регулярно рассчитываются различные индексы и показатели. Одним из наиболее универсальных показателей является индекс человеческого развития (ИЧР), который представляет собой интегральный показатель, характеризующий способность вести долгую и здоровую жизнь, способность получать знания и способности достигать достойного уровня жизни. При расчете ИЧР учитываются такие индикаторы, как средняя продолжительность жизни, душевые показатели дохода и образования. ИЧР может принимать значения от 0 до 1. Считается, что регионы с индексом ниже 0,5 имеют низкий уровень человеческого развития, 0,5–0,8 – средний уровень, 0,8 и больше – высокий уровень развития.

Страной-лидером по уровню человеческого развития сегодня остается Норвегия с индексом 0,957 (данные 2019 г.). Россия занимала 52-е место в рейтинге из 189 стран (ИЧР 0,824), вновь попав в группу стран с «очень высоким уровнем человеческого развития».

В 2019 г. в региональном разрезе отдельных субъектов Российской Федерации лидерами по величине индекса человеческого развития традиционно стали г. Москва (0,940), г. Санкт-Петербург (0,918) и Ханты-Мансийский автономный округ (0,914). Эти регионы лидируют с большим отрывом

от следующего за ними Ямало-Ненецкого автономного округа (0,902) [2]. В Дальневосточном федеральном округе в 2019 г. ИЧР составил 0,846 против 0,870 в Российской Федерации в целом, что соответствовало предпоследнему, 8-му месту среди федеральных округов.

Большинство территорий ДФО в 2019 г. по оценочным критериям имели высокий или средний уровень индекса человеческого развития. Три территории Дальнего Востока имели показатели ИЧР выше или на уровне среднероссийского (Сахалинская область - 0,889, Республика Саха (Якутия) - 0,886 и Магаданская область - 0,871). В число регионов-аутсайдеров по уровню человеческого развития вновь вошла Еврейская автономная область (ИЧР - 0,788), занимая 84-е место из 85.

Если рассматривать место дальневосточных территорий в российском рейтинге ИЧР, то можно отметить положительную динамику для большинства территорий: Республика Саха (Якутия) по уровню ИЧР переместилась с 14-го в 2000 г. на 9-е место в 2019 г., Сахалинская область – с 37-го на 8-е, Магаданская область – с 48-го на 14-е, Чукотский автономный округ – с 75-го на 43-е.

Вместе с тем межрегиональная дифференциация на Дальнем Востоке за последнее десятилетие значительно усилилась, о чем свидетельствует анализ динамики индекса человеческого развития регионов. По итогам 2019 г. только Сахалинская область и Республика Саха (Якутия) вошли в число лидеров рейтинга человеческого развития. Объясняется это просто, поскольку региональная экономика в этих регионах построена вокруг добычи полезных ископаемых с высокой добавленной стоимостью и высоким спросом на мировых рынках. Развитие добычи способствует более высоким темпам роста валового продукта, благодаря чему позиции регионов в рейтинге стабильно высоки.

Несмотря на то, что ВРП на душу населения в Сахалинской, Магаданской областях, Чукотском АО превосходит ВРП по городам Москве и Санкт-Петербургу, ИЧР в этих регионах тем не менее значительно ниже (рис. 1).

Неслучайно, что концепция человеческого развития возникла именно в годы кардинальных успехов в борьбе со смертностью, ведь здоровье и долголетие являются не только составляющими и следствием, но и важнейшей предпосылкой развития человеческого

потенциала. Так, снижение смертности открывает возможность к накоплению знаний как на основе личного более длительного жизненного опыта, так и в ходе взаимодействия поколений. Значительно более надежной становится трансляция культурных ценностей от поколения к поколению, ускоряется развитие науки. Кроме того, здоровье – важное условие получения образования в молодости и дальнейшего его совершенствования.

Очевидна связь здоровья со способностью к более эффективному и производительному труду и увеличению личного и общественного благосостояния. Низкий уровень здоровья, напротив, препятствует развитию экономики, снижая производительность труда, повышая уровень инвалидизации, что приводит к повышению расходов на поддержание жизни.

Долгое время на Дальнем Востоке регистрировались более низкие общие показатели смертности по сравнению с Российской Федерацией. В 2022 г. общий показатель смертности в ДФО превышал средний по России (13,3 и 12,9 на 1000 населения соответственно), хотя долгие годы он не поднимался выше показателей средних по РФ (рис. 2).

Наиболее выраженная естественная убыль населения (выше средней по России) отмечалась в Приморском и Хабаровском краях, Амурской и Еврейской автономной областях.

Стандартизованные показатели смертности у мужчин в ДФО превышают среднероссийские на 19%, у женщин – на 15%. По отдельным классам причин смерти это превышение составляет: 44% и 45% соответственно по болезням органов дыхания, 29% и 47% по болезням органов пищеварения, 20% и 19% по болезням системы кровообращения, 19% и 54% по внешним причинам смертности.

Показатели смертности в трудоспособном возрасте от всех причин в 2020 г. в ДФО превышали средние по РФ на 18%, от внешних причин смертности – на 51% (46% у мужчин и 60% у женщин), от болезней органов пищеварения – на 27% (18% у мужчин и 46% у женщин), от болезней органов дыхания – на 35% (35% у мужчин и 30% у женщин), от болезней системы кровообращения – на 18% (12% у мужчин и 36% у женщин), от новообразований – на 8% (2% у мужчин и 19% у женщин).

Средний возраст смерти от всех причин в 2020 г. составил у мужчин в РФ 66,4 года, по ДФО – 64,0 года (на

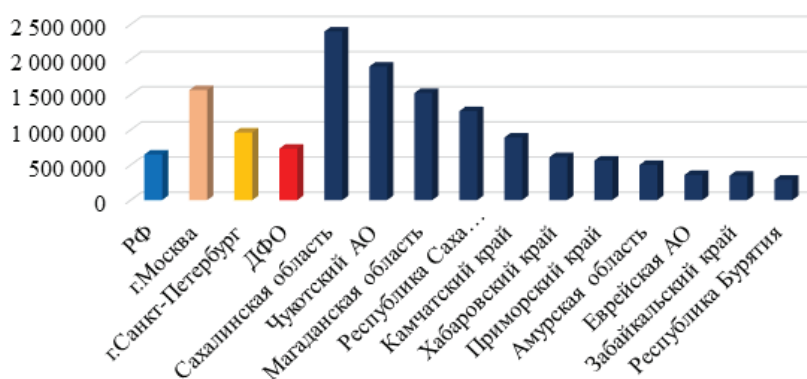


Рис. 1. Валовой региональный продукт на душу населения по РФ и субъектам ДФО в 2019 г. (рублей) [1]

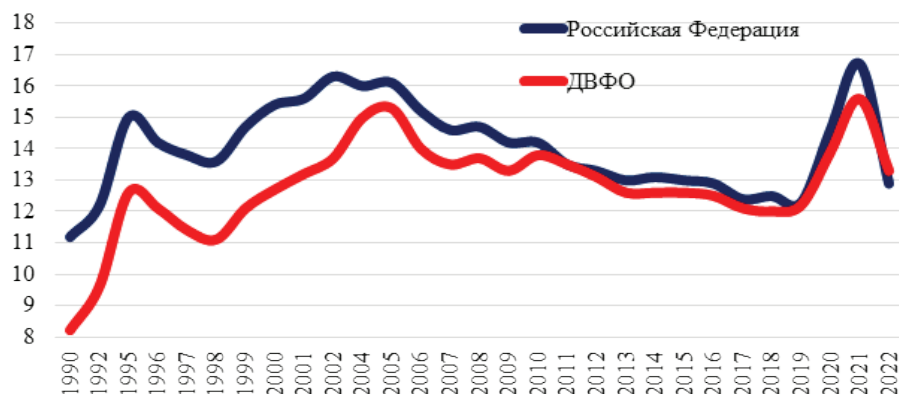


Рис. 2. Динамика показателя смертности в РФ и ДФО в 1990-2022 гг. (на 1000 населения) [1]

2,4 года меньше), у женщин – соответственно 76,3 и 74,4 года (на 1,9 лет меньше). По некоторым территориям у мужчин средний возраст смерти был на 9 лет меньше среднероссийского (Амурская область, Еврейская АО), у женщин – почти на 20 лет меньше (Чукотский АО) (табл. 1).

Сегодня Дальний Восток России значительно отстает от среднего российского уровня по такому важному показателю, как ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) при рождении. Динамика данного показателя повторяет среднероссийскую, но при этом на протяжении многих лет наблюдает-

Таблица 1

Средний возраст смерти от всех причин в 2020 г. (лет) [1]

	Мужчины	Δ	Женщины	Δ
РФ	66,4		76,3	
ДФО	64,0	- 2,4	74,4	- 1,9
Республика Бурятия	65,3	- 1,1	75,0	- 1,3
Республика Саха (Якутия)	66,0	- 0,4	75,9	- 0,4
Забайкальский край	62,9	- 3,5	73,9	- 2,4
Камчатский край	64,0	- 2,4	75,0	- 1,3
Приморский край	64,5	- 1,8	74,7	- 1,6
Хабаровский край	63,2	- 3,2	74,2	- 2,1
Амурская область	57,2	- 9,2	72,8	- 3,5
Магаданская область	63,5	- 2,9	74,9	- 1,4
Сахалинская область	64,6	- 1,8	75,0	- 1,3
Еврейская АО	57,5	- 8,9	72,6	- 3,7
Чукотский АО	62,5	- 3,9	56,5	- 19,8

ся отставание примерно на 3 года. При среднем показателе продолжительности предстоящей жизни в 2022 г. 69,58 года в ДФО, Чукотском АО он составил 66,27 года, в Еврейской АО - 67,74 года при максимальном уровне в Республике Саха (Якутия) – 72,7 года. Средний по РФ показатель ОПЖ в 2022 г. составил 72,76 года. Разность между ОПЖ у женщин и мужчин составляет более 10 лет как в РФ, так и в ДФО. Такой гендерный диспаратит сохраняется уже много лет, свидетельствует о гиперсмертности мужчин в трудоспособном возрасте и является одним из самых больших в мире. Следует ожидать сохранения данной тенденции при дальнейшем росте ожидаемой продолжительности жизни в результате принимаемых мер по совершенствованию социальной сферы.

Поскольку в основе расчета ожидаемой продолжительности предстоящей жизни лежат показатели по возрастной смертности, то существенным резервом для ее повышения является снижение показателя младенческой смертности, который, несмотря на положительную динамику, остается в ДФО пока выше, чем в среднем по России. В 2022 г. он составил 5,2 на 1000 родившихся живыми (РФ – 4,4): от 3,4 в Магаданской области до 15,8 в Чукотском АО.

При анализе структуры младенческой смертности за последние годы можно отметить увеличение удельного веса детей, погибших от внешних причин. С четвертого места этот класс заболеваний в ряде территорий ДФО упорно перемещается на второе-третье, опережая болезни органов дыхания (Республика Бурятия, Еврейская АО, Чукотский АО).

Такая динамика не может не тревожить. Большинство исследований, посвященных анализу младенческой смертности, позволяют сделать вывод, что более половины факторов, определяющих здоровье детей первого года жизни и младенческую смертность, относится к управляемым, устранимым экзогенным факторам – социально-гигиеническим и медико-организационным. Это и жилищные, и материальные условия, и состав семьи, и уход за детьми, и семейный климат, и главное – образ жизни семьи. Всеми этими факторами можно успешно управлять, и именно они составляют оперативный резерв снижения младенческой смертности и увеличения ожидаемой продолжительности жизни.

Серьезным признаком социального неблагополучия дальневосточных



Рис. 3. Число впервые выявленных лиц с синдромом зависимости от алкоголя в 2021 г. (на 100 тыс. населения) [1]

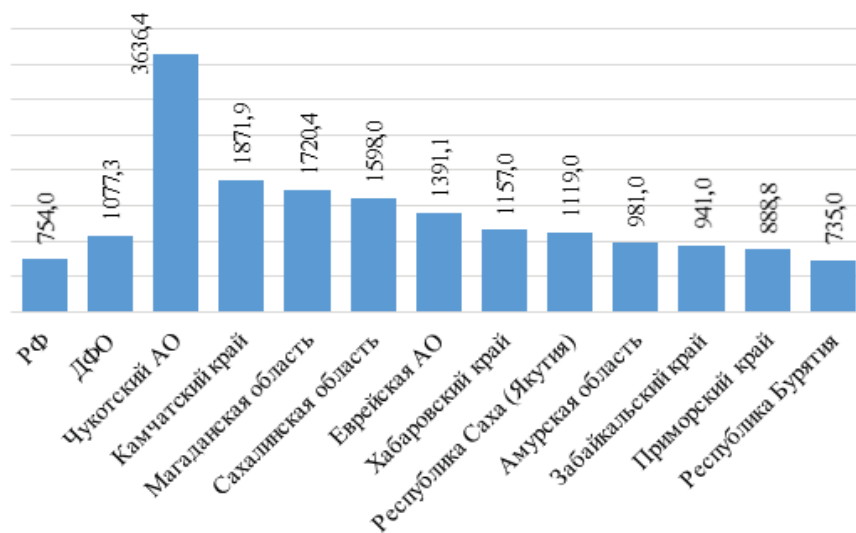


Рис. 4. Лица, состоящие на учете с алкоголизмом и алкогольными психозами в 2021 г. (на 100 тыс. населения) [1]

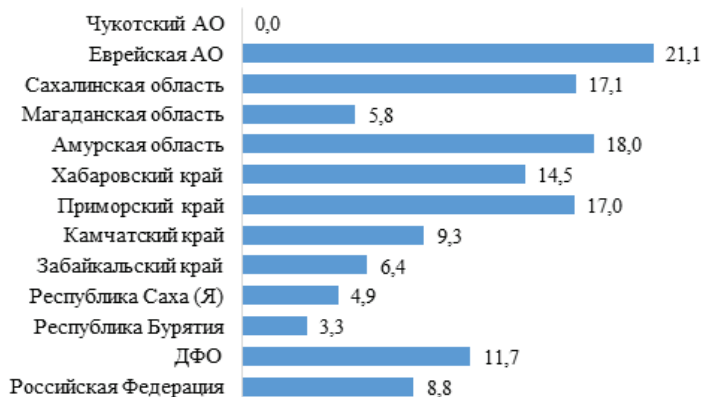


Рис. 5. Число впервые выявленных лиц с синдромом зависимости от наркотических веществ в 2021 г. (на 100 тыс. населения) [1]

территорий следует считать также высокий уровень распространения социально значимых заболеваний - алкоголизма и наркомании, оказывающих существенное влияние на рост смертности. Заболеваемость алкоголизмом на Дальнем Востоке в 1,96 раза превышает среднероссийские показатели, в отдельных регионах (Сахалинская область, Республика Саха (Якутия)) - в 2,8-3,1 раза. На Чукотке показатель заболеваемости алкоголизмом в 2021 г. был выше среднероссийского показателя в 8,4 раза (рис. 3). Контингенты больных алкоголизмом, состоящих на учете, в расчете на 100 тыс. населения в ДФО превышают российские показатели на 40%, в отдельных регионах от 2 (Камчатский край, Магаданская, Сахалинская области) до 5 раз (Чукотский АО) (рис. 4).

В случае с наркоманией ситуация аналогичная, но здесь «лидером» являются Еврейская автономная и Амурская области, от них незначительно отстают Приморский и Хабаровский край, Сахалинская область (рис. 5). Таким образом, задача профилактики и лечения зависимости от психоактивных веществ сохраняет для Дальнего Востока высокую актуальность.

Уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями в целом по ДФО мало отличается от среднего по стране. В ряде территорий (Хабаровский, Камчатский край, Амурская, Сахалинская, Еврейская автономная области) показатели заболеваемости превышают среднероссийские значения на 3,6-12,1%. Вместе с тем коэффициент смертности по причинам смерти от новообразований в ДФО за последние годы вырос, приблизившись к среднероссийским показателям, что может свидетельствовать о снижении качества и доступности оказываемой медицинской помощи. Уровень смертности от новообразований в трудоспособном возрасте превышает средний по стране. Рост смертности от новообразований отмечается в большинстве дальневосточных территорий. Особенно высокие значения показателя в Приморском крае, Амурской, Сахалинской области, Еврейской АО.

Туберкулез как причина смерти регистрировался в ДФО по сравнению с РФ в 2022 г. в 2,2 раза чаще, в Еврейской АО – в 4,6 раза чаще, в Амурской области, Приморском крае – в 3,3 раза чаще.

Смертность от внешних причин в регионах Дальнего Востока на протяжении многих лет остается заметно

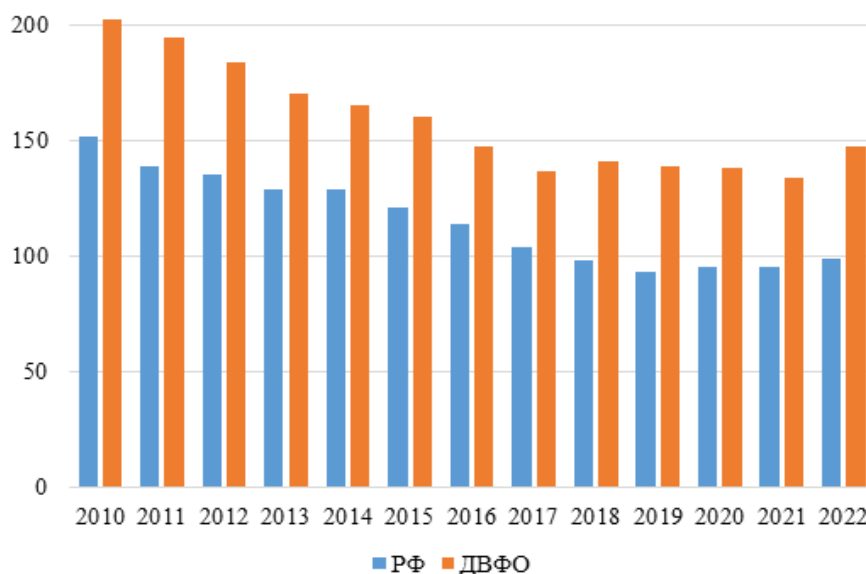


Рис. 6. Динамика показателя смертности от внешних причин в РФ и ДФО в 2010-2022 гг. (на 100 тыс. населения) [1]

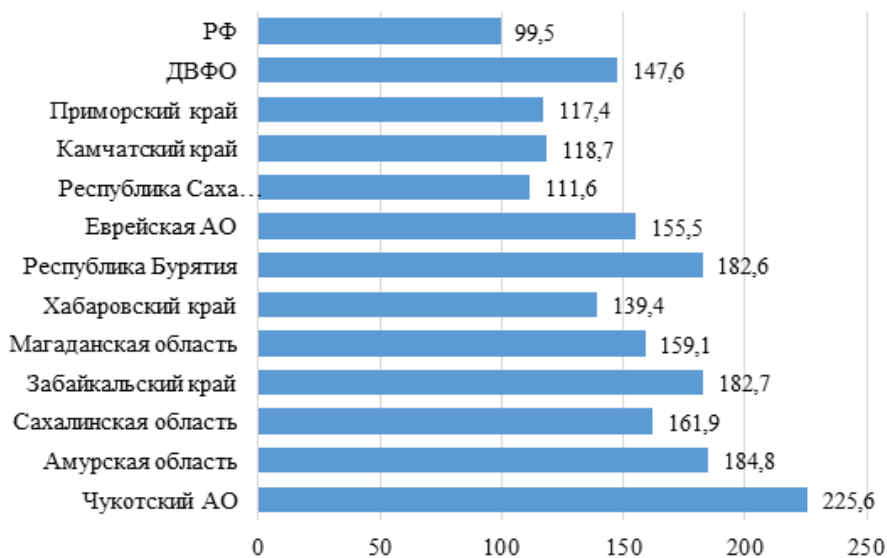


Рис. 7. Уровень показателя смертности от внешних причин в РФ и субъектах ДФО в 2022 г. (на 100 тыс. населения) [1]

более высокой, чем в среднем по России (в 2022 г. – 147,6 и 99,5 на 100 тыс. населения соответственно) (рис. 6). Среди дальневосточных территорий особенно высокие значения данного показателя отмечаются в тех же Чукотском АО (225,6 на 100 тыс. населения), Амурской области (184,8 на 100 тыс. населения), Республике Бурятия и Забайкальском крае (182,7 на 100 тыс. населения) (рис. 7).

В условиях сложной социально-экономической ситуации в стране и мире особого внимания заслуживает анализ смертности от самоубийств. Несмотря на значительное снижение частоты

суицидов в последние годы, ДФО по-прежнему стабильно занимает первое место среди территорий с неблагоприятной суицидальной ситуацией. Считается, что уровень смертности от суицидов во всем мире является одним из наиболее достоверных индикаторов уровня социального и экономического благополучия общества, а также состояния психического здоровья населения.

В целом по округу показатель был выше российского в 1,9 раза, и только три территории ДФО в 2022 г. (как и в предыдущие годы) имели показатели смертности от суицидов значительно

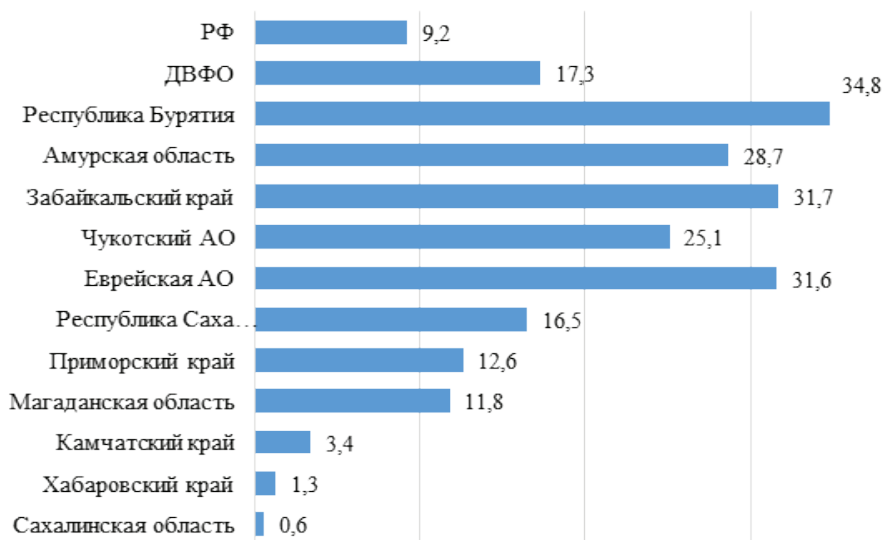


Рис. 8. Уровень показателя смертности от самоубийств в РФ и субъектах ДФО в 2022 г. (на 100 тыс. населения) [1]



Рис. 9. Уровень смертности от убийств по федеральным округам РФ в 2022 г. (на 100 тыс. населения) [1]

ниже, чем в среднем по РФ и ДФО (Хабаровский и Камчатский край, Сахалинская область) (рис. 8). При этом в указанных регионах в последние годы отмечался существенный рост причин смерти, именуемых «повреждениями с неопределенными намерениями» (ПНН), т.е. таких случаев, когда фактически причина смерти оставалась невыясненной. Превышение случаев ПНН над суицидами в указанных регионах может составлять десятки и сотни раз при среднем значении по РФ 3,3, а по ДФО – 2,8 (табл. 2).

Такая ситуация говорит о качестве медицинской статистики, мере ответственности за здоровье населения и может складываться вследствие осознанной или неосознанной деформации структуры причин смертности как из-за недоучета смертности от от-

дельных причин, так и из-за маскирования части смертей от убийств, суицидов и алкогольных отравлений под рубрикой «повреждения с неопределенными намерениями» в стремлении достичь мониторируемых индикаторов социального благополучия территорий. Но реального благополучия это не приносит, а формируемая при этом картина смертности ставит под вопрос реальные масштабы потерь от внешних причин, тенденции смертности как от внешних причин в целом, так и от отдельных причин, в том числе убийств и суицидов, и не позволяет объективно оценивать ситуацию и принимать правильные решения по ее коррекции.

Оценивая уровень смертности населения ДФО от убийств, необходимо помнить, что уровень преступности на

Таблица 2

Соотношение случаев «повреждений с неопределенными намерениями» и суицидов в регионах ДФО, 2022 г. [1]

Регион	ПНН/суицид
РФ	3,3
ДФО	2,8
Республика Бурятия	0,5
Республика Саха (Я)	1,3
Забайкальский край	1,4
Камчатский край	16,7
Приморский край	2,9
Хабаровский край	71,5
Амурская область	1,1
Магаданская область	6,8
Сахалинская область	197,2
ЕАО	0,4
ЧАО	2,9

Дальнем Востоке остается одним из самых высоких в России. В 2022 г. в категории неблагополучных (с высокой и очень высокой выраженностью проблемы) по преступности оказался 21 регион РФ. Половина из них относятся к ДФО. 10 из 11 территорий Дальнего Востока попали в группу неблагополучных, за исключением Республики Саха (Якутия). Самая неблагополучная ситуация в 2022 г. отмечается в Амурской области, Еврейской автономной области, Забайкальском крае. Все эти регионы относятся к наименее безопасным, их объединяют низкая урбанизация, низкий уровень жизни и значительный миграционный отток.

Это подтверждается данными о смертности: в 2022 г., как и в предыдущие годы, ДФО занимал 1-е место по уровню смертности от убийств среди всех федеральных округов (8,6 случая на 100 тыс. населения, в 2,3 раза выше, чем в РФ). В отдельных регионах ДФО показатель смертности от убийств превышал российский от 2 (Хабаровский край) до 5 (Чукотский АО) раз (рис. 9).

Следует помнить, что данный показатель, наряду со многими другими, является индикатором социального климата в обществе и отношения к человеческой жизни в целом, в значительной мере отражает состояние уровня физической безопасности в том или ином регионе.

Заключение. Приведенные данные отражают лишь некоторые социальные индикаторы, характеризующие

щие уровень и качество жизни, здоровье населения. Но даже этот анализ показывает, что, несмотря на то, что большинство дальневосточных территорий относятся сегодня к категории территорий с высоким уровнем человеческого развития, по отдельным позициям они значительно уступают российским. Это является фактором, во многом определяющим стабильный отток населения в западные регионы страны, в ближнее и дальнее зарубежье.

В ближайшей перспективе потребуются значительные усилия, как властей, так и самих граждан для создания лучших возможностей развития в большинстве дальневосточных территорий. Наиболее проблемной составляющей развития человеческого потенциала остается долголетие. В первую очередь необходимо расширить возможности жителей Дальнего Востока прожить долгую и здоровую жизнь. Как показывает прогноз, даже в 2030 г. индекс долголетия в большинстве регионов страны не будет достигать критического значения 0,800, в то время как в странах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) он уже в 2004 г. был равен 0,880. Добиться целей сокращения бедности, снижения смерт-

ности населения, увеличения продолжительности жизни, особенно мужчин, невозможно без технологической перестройки, без перехода к экономике знаний, когда эффективность труда существенно возрастет, и квалифицированный труд будет достойно оплачиваться.

Вопрос повышения качества жизни дальневосточников и преодоление территориальной дифференциации на сегодняшний день остается наиболее приоритетным. Это следует из заявлений Президента РФ В.В. Путина на пленарном заседании 8-го Восточного экономического форума - Дальний Восток для России становится стратегическим приоритетом на весь XXI век и должен стать привлекательным местом не только для работы, но и для жизни.

Для достижения устойчивого роста благосостояния жителей ДФО необходимо проводить комплексную региональную политику, направленную на реализацию потенциала развития каждого региона, преодоление инфраструктурных и институциональных ограничений, создание равных возможностей и содействие развитию человеческого потенциала.

По итогам форума дан ряд поручений Правительству РФ, федеральным

и региональным органам власти, которые в ближайшее время будут реализованы.

Литература

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения 05.10.2023)

Official site of the Federal State Statistics Service. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/> (date of circulation 05.10.2023)

2. Индекс человеческого развития в России: региональные различия. Аналитическая записка. // Аналитический центр при Правительстве Российской Федерации, декабрь, 2021. – 22 с.

Human Development Index in Russia: regional differences. Analytical note. // Analytical Center under the Government of the Russian Federation, December, 2021. - 22 p.

3. Киселев С.Н., Солохина Л.В. Индекс человеческого развития и отдельные показатели, характеризующие социальное благополучие населения Дальневосточного федерального округа // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2017. № 1 (26). С. 1-17. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/voz/20171/2017101.aspx> (дата обращения 05.10.2023)

Kiselev S.N., Solokhina L.V. Human development index and individual indicators characterizing the social well-being of the population of the Far Eastern Federal District // Bulletin of public health and healthcare of the Russian Far East. 2017. No. 1 (26). P. 1-17. Access mode: <http://www.fesmu.ru/voz/20171/2017101.aspx> (access date 10/05/2023)

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

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ОТДЕЛЕНИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-РЕАНИМАЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.13

УДК 616.9(571.56)

Проведен анализ медицинской эвакуации больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и результатов их лечения в специализированном отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Республики Саха (Якутия). Выполнен сравнительный анализ исходов лечения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией из г. Якутска и пациентов, доставленных из центральных районных больниц санитарной авиацией. Установлено, что пациенты, эвакуированные из сельских районов, отличались более молодым возрастом, высоким индексом массы тела и большим объемом поражения легочной ткани. У городских пациентов чаще наблюдались церебральная недостаточность, острое повреждение почек и развитие полиорганной недостаточности. Статистически значимой разницы летальных исходов между городскими и районными больными с COVID-19-ассоциированной пневмонией не выявлено, что свидетельствует об эффективности организации медицинской эвакуации из центральных районных больниц.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, COVID-ассоциированная пневмония, город, село, летальный исход.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., зав. кафедрой, iaa_60@mail.ru, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф., **ЧУЛАКОВА Надежда Александровна** – аспирант, **БУЛАТОВ Алквяд Валентинович** – к.м.н., доцент; **ЧУЛАКОВ Кирилл Викторович** – зав. отд. Якутской респ. клинич. б-цы.

The analysis of the medical evacuation of patients with severe course of the new coronavirus infection COVID-19 and the results of their treatment in the specialized department of intensive care of the Republic of Sakha (Yakutia) was carried out. A comparative analysis of the outcomes

of treatment of COVID-19-associated pneumonia patients from Yakutsk and patients transported from regional hospitals by air ambulance was performed. It was found that patients evacuated from villages were distinguished by a younger age, a high body mass index and a large volume of lung tissue damage. Cerebral insufficiency, acute kidney injury and the development of multiple organ failure were more common in urban patients. There was no statistically significant difference in deaths between urban and district patients with COVID-19-associated pneumonia, which indicates the effectiveness of organizing medical evacuation from central district hospitals.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, COVID-associated pneumonia, city, village, deaths.

Введение. Своевременность оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи играет определяющую роль в исходе болезни. Для обеспечения доступности медицинской помощи в лечебных учреждениях высокого уровня в экстренных ситуациях важная роль отводится медицинской эвакуации. Экстренная медицинская эвакуация требует быстрого и правильного решения организационных и клинических вопросов. Необходимо обоснование эвакуации больного, определение показаний и противопоказаний к транспортировке, выбор оптимального вида санитарного транспорта, а также формирование и оснащение эвакуационной медицинской бригады с учетом особенностей патологии и тяжести состояния пациента.

Особую актуальность медицинская эвакуация приобрела в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19, характерными особенностями которых явились массовый характер заболевания, необходимость соблюдения мер инфекционной безопасности и обеспечения респираторной поддержки во время транспортировки больных. В регионах с большими территориями и слаборазвитой транспортной сетью, к которым относится Республика Саха (Якутия) (РС(Я)), основная нагрузка по транспортировке больных с COVID-19 в профильные отделения легла на службу санитарной авиации.

С началом распространения НКВИ COVID-19 в Республике Саха (Якутия) был принят комплексный план мероприятий по оказанию медицинской помощи больным с тяжелым течением болезни [1].

Для оказания стационарной помощи больным с COVID-19 в республике была развернута 3-уровневая система оказания медицинской помощи: 1-й уровень оказания медицинской помощи выполнялся в центральных районных больницах на выделенных койках для больных с легкой формой COVID-19; 2-й уровень медицинской помощи выполняли медицинские организации, оснащенные ПЦР-лабораторией и оборудованием для

лучевой диагностики (рентгеновской компьютерной томографии (РКТ)); 3-й уровень осуществлялся в Якутской республиканской клинической больнице, где были сформированы специализированные отделения для больных с COVID-19, в том числе отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) на 36 коек [4].

Для обеспечения квалифицированной медицинской помощью жителей всей республики санитарные рейсы Республиканского центра медицины катастроф (РЦМК) выполняли как межрайонные транспортировки, так и транспортировки в лечебные учреждения г. Якутска.

Заметим, что при организации эвакуации пациентов с COVID-19 с целью повышения эпидемиологической безопасности РЦМК был проведен комплекс мероприятий, включающий дополнительные инструктажи для летного и технического персонала, закупку средств индивидуальной защиты и изолирующих транспортных боксов для больных, увеличение запаса медицинского кислорода, заключение дополнительных договоров с организациями, обеспечивающими дезинфекцию воздушного судна после выполнения вылета. Значительное увеличение нагрузки по медицинской эвакуации пациентов из районов республики потребовало привлечения дополнительных ресурсов. Так, на выполнение санитарных рейсов к больным с COVID-19 Распоряжением Главы Республики Саха (Якутия) от 13.11.2020 № 433-РГ из резервного фонда Российской Федерации в рамках подпрограммы «Выравнивание финансовых возможностей бюджетов субъектов РФ и местных бюджетов» госпрограммы РФ «Развитие федеративных отношений и создание условий для эффективного и ответственного управления региональными и муниципальными финансами» было выделено 100 млн. руб. Также в помощь Республиканским медицинским центром «Резерв» были выделены медицинские защитные костюмы, респираторы, защитные экраны, помповые опрыскиватели, изолирующие боксы противэпидемические комплекты. Были сформированы до-

полнительные врачебно-фельдшерские бригады для эвакуации больных с COVID-19. Авиакомпания, обеспечивающая выполнение санитарных рейсов, дополнительно выделили воздушные суда (вертолет МИ-8 и самолет Ан-26), оснащенные изолирующими боксами. Оперативно пересматривались маршрутизации пациентов с COVID-19 для ряда районов для оптимизации нагрузки центральной станции санитарной авиации с учетом заполняемости инфекционных госпиталей в столице.

Безусловно, одним из главных критериев правильной организации и адекватности лечебно-эвакуационных мероприятий является исход лечения больного. Поэтому наряду с изучением особенностей организации медицинской эвакуации при COVID-19 для оценки преемственности и эффективности выполненных мероприятий необходим анализ конечных результатов лечения больных, эвакуированных в специализированное отделение. Вышеуказанное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: анализ особенностей организации медицинской эвакуации больных с тяжелым течением COVID-19 и результатов их лечения в специализированном отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Республики Саха (Якутия).

Материал и методы исследования. Для решения поставленной цели проведен ретроспективный анализ основных показателей деятельности Республиканского Центра медицины катастроф (РЦМК) Министерства здравоохранения РС(Я). Изучены объем и структура выполненных санитарных заданий в период распространения НКВИ COVID-19 по данным журналов регистрации санзаданий и карт транспортировки пациентов за 2019–2022 гг.

Для сравнительной оценки результатов лечения больных, эвакуированных санитарной авиацией, выполнено проспективное обсервационное исследование «случай-контроль» 600 пациентов с COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (мужчин – 281 чел. (46,8%), женщин – 319

(53,2%)), лечившихся в условиях ОАРИТ Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница» (ЯРКБ) в период 2020-2022 гг. Пациенты разделены на группы: поступившие по направлению поликлиник или доставленные бригадами скорой медицинской помощи г. Якутска (городские пациенты, n=451) и доставленные РЦМК из центральных районных больниц (ЦРБ) республики (районные пациенты, n=149).

В качестве исследуемого критерия выбран летальный исход (n=397).

Исследование стационарного этапа выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266, и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. При включении в исследование пациентам была объяснена суть исследования и оформлено информированное добровольное согласие.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, стационарное лечение в условиях ОАРИТ, диагнозы U07.1 «COVID-19, вирус идентифицирован» и U07.2 «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован»; пациенты с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией с поражением легких, по результатам КТ, 50-75% (КТ-3) и 75-100% (КТ-4), наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, отказ больного от участия в исследовании.

При статистической обработке ма-

териала РЦМК использованы методы: аналитический, экспертной оценки и математического анализа. Статистический анализ материала ОАРИТ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 26.0. Проверка показателей на нормальность распределения была проведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при n>50) и критерия Шапиро-Уилка (при n<50), при p-value>0,05 – нормальное распределение. У всех измеренных количественных показателей установлено распределение, отличное от нормального, и далее использованы непараметрические методы статистики. Для описательной статистики количественных данных вычислены медианы (Me) и межквартильный интервал (IQR), для категориальных данных вычислены абсолютные числа с процентами. Сравнительный непараметрический анализ количественных данных проведен с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ номинальных бинарных данных выполнен методом построения четырехпольной таблицы с расчетом точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона в зависимости от предполагаемого минимального числа, с расчетом отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом.

Результаты исследования. Ана-

лиз выполненных санитарных заданий показал, что в период 2019-2022 гг. основными причинами эвакуации пациентов явились острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тяжелые травмы, беременность и роды, число которых имеет тенденцию к росту. С марта 2020 г. изменения в структуре санитарных заданий внесли пациенты с НКВИ COVID-19, максимальное количество которых наблюдалось в 2021 г. – 1511 больных, что превысило число пациентов вышеуказанных профилей более чем в 3 раза (табл. 1).

Распределение санитарных заданий по группам районов республики представлено в табл.2.

Наибольшее число больных эвакуировано из арктической группы районов (2020 г. – 141, 2021 – 459, 2022 г. – 134). На втором месте заречная группа районов – 8 (2020 г. – 121, 2021 – 246, 2022 – 87), на третьем месте вилюйская группа – (2020 г. – 91, 2021 – 437, 2022 г. – 75) (табл. 2).

Все больные с тяжелой формой течения COVID-19 в период нахождения в условиях центральной районной больницы перед эвакуацией были консультированы врачами Регионального центра телемедицинских консультаций, сформированного на базе ЯРКБ на основании приказов Министерства

Таблица 1

Распределение эвакуированных пациентов по некоторым нозологическим формам в 2019-2022 гг. (абс. число)

Название заболевания	2019	2020	2021	2022
Острый коронарный синдром	378	443	462	532
Острое нарушение мозгового кровообращения	355	385	389	502
Травма	416	396	497	606
Беременность, роды и послеродовый период	362	356	338	364
COVID-19		503	1511	398

Таблица 2

Количество санитарных заданий и эвакуированных больных с COVID-19 по группам районов

Группа районов	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	Число сан.зад.	Число больных	Число сан.зад.	Число больных	Число сан.зад.	Число больных
Арктическая	81	141	230	459	97	134
Северная	22	25	51	117	38	65
Юго-Западная	63	98	144	232	30	35
Заречная	82	121	165	246	65	87
Вилюйская	73	91	198	437	52	75
Центральная	15	27	16	20	2	2
ИТОГО	336	503	804	1511	284	398

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с COVID-19 в группах исследования

Показатель	Городские пациенты, n=451		Районные пациенты, n=149		p-value
	Me [IRQ]	Min;Max	Me [IRQ]	Min;Max	p
Возраст, лет	68 [60; 76]	18-94	63 [57; 70]	20-100	0,002
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25,8;33,0]	14,69-52,1	31,2 [27,9;36,2]	20,0-57,46	0,001
SaO ₂ смешанной крови при поступлении в ОАРИТ, %	84 [78;89]	40-99	80 [76;88]	52-94	0,003
Индекс оксигенации, мм рт.ст.	267 [169;333]	58-450	218 [140;333]	70-430	0,011
APACHE II, балл	16 [14;18]	5-44	17 [14;18]	8-49	0,972
SOFA, балл	6 [5;8]	1-23	6 [4;8]	2-18	0,05
Длительность лечения в ОАРИТ, койко-день	6 [3;10,5]	0-56	7 [4;11]	1-40	0,112

здравоохранения Республики Саха (Якутия) № 01-07/437 от 09.04.2020 г. «О дистанционных консультативных центрах анестезиологии и реанимации по вопросам диагностики и лечения инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом штамма COVID-19, и пневмоний» [2] и №213 от 18.04.2020 г. «Об организации телемедицинских консультаций по COVID-19» [3].

Наряду с изучением особенностей организации медицинской эвакуации при COVID-19, в соответствии с целью исследования для изучения эффективности выполненных санитарных заданий нами выполнен сравнительный анализ результатов лечения наиболее тяжелой категории больных, эвакуированных санитарной авиацией, течение болезни которых осложнилось внебольничной пневмонией.

Анализ данных показал, что в группах исследования имелись статистически значимые отличия по возрасту ($p=0,002$), индексу массы тела (ИМТ) ($p=0,001$), сатурации (SaO₂) смешанной крови при поступлении в ОАРИТ ($p=0,003$), индексу оксигенации ($p=0,011$) и тяжести состояния по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Не выявлено значимых отличий по шкале тяжести APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation) и длительности лечения в ОАРИТ (табл.3).

В основном группы не отличались по сопутствующей патологии, среди которой преобладали артериальная гипертензия/гипертоническая болезнь (АГ/ГБ), хроническая болезнь почек и хронические заболевания легких (табл. 4).

Исключение составили заболевания центральной нервной системы (ЦНС) – постинсультная энцефалопатия

Таблица 4

Сопутствующие заболевания пациентов с COVID-19 в группах исследования, абс. число (уд. вес, %)

Показатель	Городские пациенты (n=451)	Районные пациенты (n=149)	p-value
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе АГ	422 (93,6) 407 (90,2)	140 (94,0) 139 (93,3)	0,865 0,260
Хроническая болезнь почек	218 (48,3)	64 (43,0)	0,254
Хронические заболевания легких, в том числе бронхиальная астма	194 (43,0) 29 (6,4)	149 (35,6) 5 (3,7)	0,109 1,159
Сахарный диабет 2-го типа	169 (37,5)	57 (38,3)	0,864
Хронические заболевания ЦНС	166 (36,9)	30 (20,1)	<0,001
Хронические заболевания печени	28 (8,3)	11 (9,6)	0,666
Онкологические заболевания	35 (7,8)	9 (6,0)	0,485
Ревматологические заболевания	6 (1,3)	6 (4,0)	0,082

Таблица 5

Клинико-лабораторная характеристика больных, абс.число (уд. вес, %)

Показатель	Городские пациенты (n=451)	Районные пациенты (n=149)	p-value
Тотальное поражение легких (КТ 4)	253 (56,1)	101 (67,8)	0,012
Вазопрессорная поддержка	77 (17,1)	18 (12,1)	0,145
Острая церебральная недостаточность	144 (31,9)	33 (22,1)	0,023
Острый коронарный синдром	17 (5,1)	2 (1,8)	0,129
Неинвазивная ИВЛ в первые сутки	308 (68,4)	106 (71,1)	0,537
Инвазивная ИВЛ в первые сутки	8,9% (40)	7,4% (11)	0,586
Острое повреждение почек	210 (46,6)	36 (24,2)	<0,001
Острая печеночная недостаточность	100 (22,2)	37 (24,8)	0,511
Синдром полиорганной недостаточности (СПОН)	316 (70,1)	85 (57,0)	0,003
Умерло больных	299 (66,3)	98 (65,8)	0,906

тия, деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, посттравматическая энцефалопатия, которые чаще встречались у городских пациентов. Данным фактором обусловлено и более частое наличие в данной группы больных острой церебральной недостаточности ($p=0,023$). Кроме того, у городских больных чаще наблюдали острое повреждение почек ($p=0,001$) и развитие синдрома полиорганной недостаточности. При этом у больных, эвакуированных из ЦРБ, по данным КТ органов грудной клетки было чаще выявлено тотальное поражение легких (более 75% легочной ткани), что свидетельствовало о тяжести их состояния, наличии выраженной дыхательной недостаточности и обоснованности их госпитализации в специализированное реанимационное отделение (табл. 5).

Всем пациентам в ОАРИТ в группах исследования проводилась базовая терапия согласно актуальным на период их лечения Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Летальных исходов во время транспортировки больных из ЦРБ не отмечено. Летальность больных с тяжелой COVID-ассоциированной внебольничной пневмонией, эвакуированных из ЦРБ в ОАРИТ ЯРКБ, составила 65,8%, городских больных – 66,3%, статистически значимых различий не установлено ($p=0,906$).

Заключение. В Республике Саха (Якутия) важное значение в обеспечении доступности, своевременности и полноценности экстренной медицинской помощи имеет деятельность санитарной авиации. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что в период пандемии COVID-19 общее число вызовов санитарной авиации повысилось по сравнению с 2019 г. в среднем на 32,3%, а в 2021 г. медицинская эвакуация пациентов с тяжелым течением COVID-19 в специализированное отделение г. Якутска заняла первое место в структуре санитарных заданий. Анализ результатов лечения больных, транспортированных санитарной авиацией в профильное отделение г. Якутска, показал обоснованность и своевременность их эвакуации. Во время транспортировки больных из районов республики не отмечено летальных исходов, результаты их лечения в специализированном ОАРИТ для больных с НКВИ COVID-19 не отличались от исходов лечения пациентов г. Якутска, которые не имели ограничений в доступности полноценной медицинской помощи.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) №01-07/496 от 17 апреля 2020 г. «О совершенствовании схемы маршрутизации пациентов в период действия временного перепрофилирования стацио-

наров при оказании медицинской помощи больным с внебольничными пневмониями, подозрением на коронавирусную инфекцию Covid-19».

Order of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) No. 01-07/496 dated April 17, 2020. "On improving the patient routing scheme during the period of temporary hospital conversion in providing medical care to patients with community-acquired pneumonia suspected of Covid-19 coronavirus infection" (In Russ.).

2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) №01-07/437 от 09.04.2020 г. «О дистанционных консультативных центрах анестезиологии и реаниматологии по вопросам диагностики и лечения инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом штамма COVID-19, и пневмоний»

Order of the Ministry of Health of the Sakha Republic (Yakutia) No. 01-07/437 of 09 April 2020 "On remote advisory centers of anesthesiology and resuscitation for the diagnosis and treatment of infectious diseases caused by coronavirus strain COVID-19 and pneumonia" (In Russ.).

3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) от 18.04.2020 г. №213 «Об организации телемедицинских консультаций по COVID-19»

Order of the Ministry of Health of the Sakha Republic (Yakutia) of 18 April 2020 No. 213 "On the organization of telemedicine consultations on COVID-19" (In Russ.).]

4. Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Чулаков К.В., Иванова А.А. Особенности и результаты деятельности специализированного отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для больных с COVID-19 в РС(Я). //Якутский медицинский журнал. – 2022.- №3-С.46-52.

Chulakova N.A., Potapov A.F., Chulakov K.V., Ivanova A.A. The features and results of treatment of the specialized anesthesiology, resuscitation and intensive care unit for COVID-19 patients in the Sakha Republic (Yakutia)// Yakut medical journal. 2022. 3. P. 46-52.



Е.Д. Савилов, С.С. Слепцова, С.И. Малов, О.Б. Огарков,
В.В. Синьков, Н.Н. Чемезова, В.К. Семенова, И.В. Малов

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) В ПЕРИОД ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ЭЛИМИНАЦИИ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.14

УДК 616.36-002-036.22(571.56)

Проведена оценка основных проявлений эпидемического процесса хронического гепатита С на территории Республики Саха (Якутия) на этапе реализации национальной программы элиминации вирусных гепатитов с 2000 по 2019 г. Снижение интенсивности заболеваемости острым и хроническим гепатита С в России имело однонаправленный характер с достаточно близким проявлением их многолетнего движения. В отличие от этого в Республике Саха (Якутия) имело место значительно менее выраженное снижение заболеваемости острым гепатитом С (в 4,9 раза, Тпр -6,2%), а заболеваемость хроническим гепатитом С в целом за весь анализируемый период носила циклический характер и имела выраженную тенденцию к росту (рост в 2,4 раза, Тпр +2,6%). Показано, что имеются статистически значимые различия между медианными значениями заболеваемости хроническим гепатитом С и злокачественными заболеваниями печени между Российской Федерацией и Республикой Саха (Якутия). Для достижения соответствующих целевых показателей элиминации гепатита С в стране необходимо учитывать специфические природно-климатические, социальные и этнические особенности Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: эпидемиология, заболеваемость, гепатит С, рак печени, Республика Саха (Якутия).

САВИЛОВ Евгений Дмитриевич – д.м.н., проф., гл.н.с. Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, зав. кафедрой Иркутской гос. мед. академии последипломного образования, savilov47@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9217-6876; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, sssleptsova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0103-4750; **МАЛОВ Сергей Игоревич** – к.м.н., проректор по научной работе, доцент Иркутского государственного медицинского университета, malovsergeii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3135-4616; **ОГАРКОВ Олег Борисович** – д.м.н., гл.н.с., зам. директора Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, obogarkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3168-1983; **СИНЬКОВ Вячеслав Владимирович** – к.м.н., руковод. группы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, vsinkov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3396-9590; **ЧЕМЕЗОВА Наталья Николаевна** – к.м.н., доцент Иркутской гос. мед. академии последипломного образования, chemezova_nataly@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5375-7785; **СЕМЕНОВА Валентина Климовна** – ст. преподаватель Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, svk.valia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1477-3592; **МАЛОВ Игорь Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Иркутского государственного медицинского университета, igmumalov@gmail.com, ORCID:0000-0002-0122-4618.

An assessment of the main causes of the epidemic process of chronic hepatitis C in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) at the stage of implementation of the national program for the elimination of viral hepatitis C was conducted. The decrease in the intensity of the incidence of acute and chronic hepatitis C in Russia was unidirectional in nature with a fairly close manifestation of their long-term movement. In contrast, in the Republic of Sakha (Yakutia) there was a significantly less pronounced decrease in the incidence of acute hepatitis C (4.9 times, rate of increase -6.2%), and the incidence of chronic hepatitis C in general for the entire analyzed period was cyclical and had a pronounced upward trend (2.4 times growth, rate of increase +2.6%). It was shown that there are statistically significant differences ($p < 0.01$) between the median incidence rates of chronic hepatitis C and malignant liver diseases between the Russian Federation and the Republic of Sakha (Yakutia). To achieve the appropriate targets for hepatitis C elimination in the country, it is necessary to take into account the specific natural, climatic, social and ethnic characteristics of the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: epidemiology, morbidity; hepatitis C; liver cancer; The Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Парентеральные вирусные гепатиты В (ГВ) и С (ГС) являются мировой медико-социальной проблемой, в связи с чем в мае 2016 г. на 69-й Всемирной ассамблее здравоохранения была принята первая глобальная стратегия по борьбе с указанными заболеваниями, а в сентябре 2016 г. аналогичный долгосрочный план действий был утвержден Европейским региональным бюро ВОЗ [8]. В Российской Федерации работа по организации и исполнению региональных программ по снижению бремени ГВ и ГС в формате документов ВОЗ активизировалась только в последнее время. Проводимые в последние годы в РФ планомерные мероприятия по борьбе с парентеральными вирусными гепатитами способствовали снижению интенсивности эпидемических процессов для обеих нозологических форм, что особенно наглядно про-

явилось при ГВ. В РФ за 2000-2020 гг. снижение заболеваемости острым ГВ произошло в 121 раз, а хроническим - в 3,3 раза. При ГС снижение этих показателей было значительно менее выраженным и составило 32 и 1,3 раза соответственно [2].

Президент РФ в своем послании Федеральному собранию от 21.04.2021 однозначно определил перспективные задачи в этом направлении. «Много молодых жизней уносит и гепатит С. Здесь тоже необходимы решения, которые позволят в горизонте десятилетия свести к минимуму эту опасность для здоровья нации», - отметил Президент. Последовавшее за этим распоряжение Правительства РФ от 02.11.2022 № 3306 определило поэтапный план реализации мероприятий, направленных на борьбу с ГС до 2030 г.

Получение адекватных ответов на проводимые мероприятия (эпидеми-

ологический контроль) достигается в основном при однородных условиях, при которых проявляется развитие эпидемических процессов инфекционных заболеваний на различных территориях. В этой связи следует отметить, что РФ является крупнейшим государственным образованием на нашей планете, что определяет разнообразие природно-климатические и социальные условия на ее отдельных территориальных единицах. Это в свою очередь может способствовать различным проявлениям эпидемических процессов заболеваний близких по их патогенетическим свойствам и/или даже при едином этиологическом агенте, их вызывающем [5]. Понятно, что эти условия должны обязательно учитываться при организации региональных программ.

Убедительным примером высказанного тезиса является положение о том, что РФ по своей сути является в основном северной страной, поскольку более половины ее территории составляют регионы так называемого Крайнего Севера. Это определение (Крайний Север) является собирательным историческим понятием для обозначения суровых по своей природе и климату наиболее дальних северных территорий РФ, расположенных, как правило, за полярным кругом [7]. Основным представителем этой территории является Республика Саха (Якутия) (РС(Я)), площадь которой практически сопоставима со всей европейской частью страны. РС(Я) входит в Дальневосточный федеральный округ и является не только крупнейшим субъектом РФ, но и самой большой административно-территориальной единицей в мире, более 40% территории которой находится за Северным полярным кругом. Вместе с тем численность населения республики, по данным Росстата (2023 г.), составляет 996 243 чел., что определяет один из самых низких показателей плотности населения среди всех субъектов РФ (0,32 чел./км²). Якуты в национальной структуре населения Республики составляют половину населения с численностью городских жителей на 2022 г. 67,1%. Все это в совокупности с природно-климатическими и социальными условиями проживания населения значительно отличает этот регион от других территорий РФ.

Цель настоящего исследования – оценить основные проявления эпидемического процесса хронического вирусного гепатита С на территории Республики Саха (Якутия) на этапе

реализации национальной программы элиминации вирусных гепатитов.

Материалы и методы. Эпидемиологический анализ проведен в основном за период с 2000 по 2019 г. Выбор финальной точки исследования обусловлен последующими за 2019 г. «ковидными» нарушениями противоэпидемических мероприятий, что, по мнению V. Isakov, D. Nikityuk (2022), приводит к искажению статистических показателей при оценке проявлений эпидемического процесса хронического гепатита С (ХГС) [11]. Одним из неблагоприятных исходов ХГС является гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Учитывая, что конкретная статистика по ГЦК отсутствует, заболеваемость этой нозологической формой оценивали по МКБ-10, в которой злокачественные новообразования (ЗНО) печени и внутриспеченочных желчных протоков (ВЖП) сведены под кодом С22. Приемлемость такого подхода обусловлена тем, что 95% всех случаев рака печени представлены ГЦК, что позволяет с небольшой долей погрешности использовать официальную статистическую отчетность.

Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных программ R. Изучение различий распределения показателей заболеваемости между РФ и РС(Я) проводилось методом непараметрической оценки средневзвешенной официальной медианы критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Анализ заболеваемости инфекционными болезнями в Российской Федерации за первые два десятилетия XXI века выявил однонаправленную тенденцию снижения этого показателя у подавляющего большинства всех основных заразных болезней. Повышение мно-

голетней заболеваемости выявлено лишь для инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека и группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [2]. При этом для ОРВИ этот рост был обусловлен преимущественно за счет их совместного учета в 2020 г. с новой коронавирусной инфекцией, которая стала отдельно учитываться в соответствующих формах лишь с 2021 г.

Как уже было отмечено выше, из группы парентеральных вирусных гепатитов наиболее неблагоприятной его составляющей является ХГС за счет значительно меньшей эффективности эпидемиологического контроля при этом заболевании. Следовательно, несмотря на существенные достижения в создании эффективных методов терапии ГС он до сих пор продолжает оставаться одной из ведущих причин ГЦК, находящихся в причинно-следственных связях со смертностью от ХГС [1].

Следует также отметить, что проведенные в настоящее время исследования свидетельствуют, что клинические проявления как ХГС, так и ГЦК, ассоциированной с HCV-инфекцией, не выявили каких-либо отличий в этнических группах европеоидов, монголоидов и тюркоязычного населения Северо-Восточной Азии [3]. Что же касается эпидемиологических проявлений эпидемического процесса ХГС на территории РФ и РС(Я), то здесь отмечаются существенные расхождения при сравнении территориальных показателей движения заболеваемости этой инфекции [9].

Снижение интенсивности заболеваемости острым и хроническим ГС в России имело однонаправленный характер, и проявление их много-

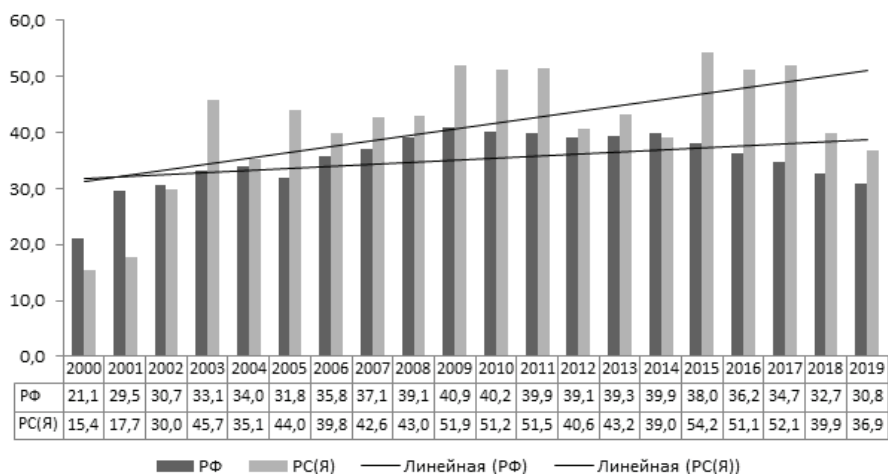


Рис. 1. Показатели заболеваемости ХГС в РФ и РС(Я) в 2000-2019 гг., по данным официальной регистрации (на 100 тыс. населения)

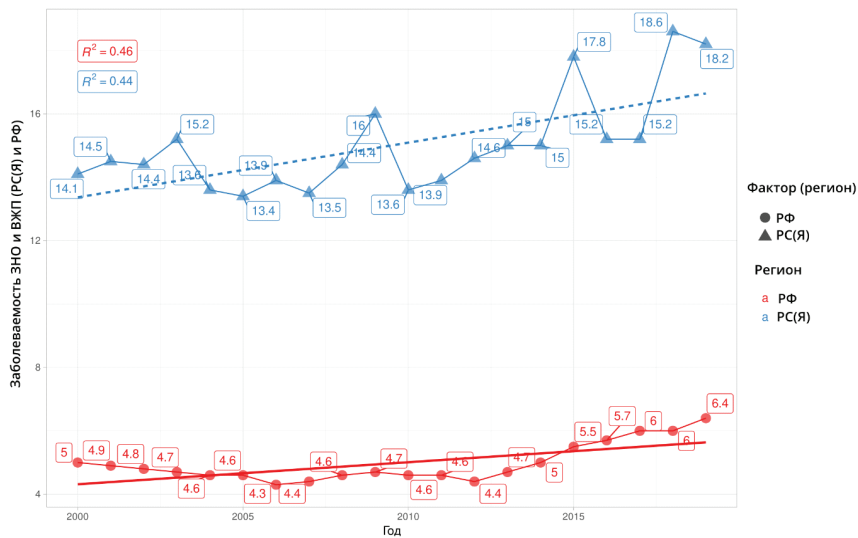


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости ЗНО и ВЖП в РС(Я) и РФ

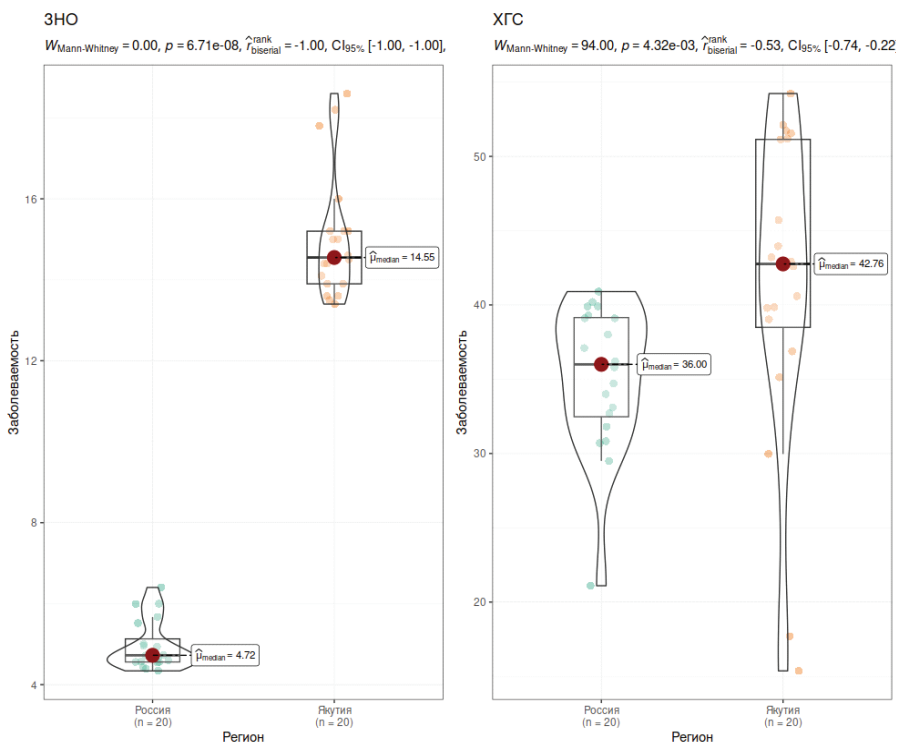


Рис. 3. Сравнительный уровень многолетней заболеваемости ЗНО и ВЖП и ХГС по средневзвешенной медиане критерия Манна-Уитни в РС(Я) и РФ

летнего движения было достаточно близким. В отличие от этого в РС(Я) имело место значительно менее выраженное снижение заболеваемости острым ГС (в 4,9 раза, Тпр – 6,2%), а заболеваемость ХГС в целом за весь анализируемый период носила циклический характер и имела выраженную тенденцию к росту (рост в 2,4 раза, Тпр +2,6%). Минимальное значение имело место в 2000 г. (15,4 на 100 тыс. населения), а максимальное – отмечено

в 2015 г. (54,2 на 100 тыс. населения) при среднемноголетнем показателе в 41,2 0/0000 (рис. 1).

В настоящее время ГЦК находится на втором месте среди онкологических причин, приводящих к смерти [10]. Основной этиологической причиной ГЦК являются вирусы гепатитов В и С, причем в связи с эффективной вакцинопрофилактикой ГВ акцент в этиологической значимости в последние годы смещается в сторону ГС. В связи

с этим, как правило, заболеваемость ГЦК в большей степени коррелирует с распространенностью ХГС, нежели с другими факторами риска.

Для выявления различий в показателях заболеваемости между ХГС и злокачественными новообразованиями печени и внепеченочных желчных протоков в РФ и РС(Я) был использован критерий Манна-Уитни. Многолетняя динамика заболеваемости на обеих территориях имела общий тренд, но с более неблагоприятными тенденциями на территории РС(Я) (рис. 2). Установлено, что имеются существенные статистически значимые различия заболеваемости ХГС ($p=0,0043$) и раком печени ($p<0,00001$) в сравниваемых регионах (рис. 3). Вместе с тем, если уровень заболеваемости ХГС по медиане в РС(Я) выше в 1,2 раза по сравнению с аналогичным показателем в РФ, то касательно ЗНО печени и ВЖП в РС(Я) наблюдается 3-кратное превышение средних многолетних федеральных значений. Существенные отличия в заболеваемости ЗНО печени и ВЖП могут быть связаны с наличием в РС(Я) дополнительных факторов риска. К ним следует отнести широкое распространение в республике вируса гепатита D, ко-инфекции гепатотропными вирусами, сахарного диабета, метаболического синдрома [6].

Таким образом, в настоящее время проявления эпидемического процесса ХГС, ЗНО печени и ВЖП в РС(Я) имеют выраженные неблагоприятные эпидемиологические отличия по сравнению с аналогичными многолетними показателями РФ. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости применения опережающих противоэпидемических мер борьбы с ГС на территории РС(Я). Эти меры должны включать активные действия по выявлению новых случаев ГС и профилактике заражения, совершенствованию системы оказания медицинской помощи и увеличению охвата больных, нуждающихся в противовирусной терапии и ранней диагностики ГЦК. Только в этом случае можно достичь целевых показателей и вписаться в общий тренд элиминации ГС в стране.

Заключение. Для оценки эффективности государственных программ элиминации ГС в РФ необходима сравнительная аналитическая оценка развития эпидемического процесса на отдельных территориях страны с обязательным учетом природно-климатических, социальных и этнических факторов, характерных для того или

иного региона. Такой подход является необходимым условием для получения надежных выводов об успешной реализации и эффективности противоэпидемических мероприятий на различных территориальных образованиях РФ. Снижение заболеваемости ХГС в РС(Я) - необходимое, но недостаточное условие снижения заболеваемости злокачественными новообразованиями печени. В связи с этим внимание к другим факторам риска инфекционной и конституциональной природы должно стать важным элементом в комплексной стратегии борьбы с заболеваниями, ассоциированными с вирусными гепатитами [4, 6].

Литература

1. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н.Н. Пименов [и др.] // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 3. С. 37-45. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
2. Hepatitis C and its outcomes in Russia: Analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination / N.N. Pimenov [et al.] // Infektsionnye Bolezn. 2018. V. 16. No. 3. P. 37-45. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
3. Динамика инфекционной заболеваемости в Российской Федерации за 2000-2020 гг. / Е.П. Какорина [и др.] // Научно-практический

рецензируемый журнал Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. №5. С. 65-93. doi:10.24412/2312-2935-2022-5-65-93

Dynamics of infectious morbidity in the Russian Federation for 2000-2020 / E.P. Kakorina [et al.] // Current problems of health care and medical statistics. 2022. No. 5. P. 65-93. doi:10.24412/2312-2935-2022-5-65-93

3. Малов С.И. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023. 47 с.

Malov S.I. Clinical, pathogenetic and prognostic significance of biomarkers for hepatitis C and associated diseases: thesis doctor of medical sciences M., 2023. 47 p.

4. Результаты прогнозирования эпидемической ситуации по гепатиту С в зависимости от стратегии противовирусной терапии / Н.Д. Ющук [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 60-70. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-60-71

Results of the prognosis on the epidemiological situation with hepatitis C depending on the strategy of antiviral therapy / N.D. Yushchuk [et al.] // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020. V. 9. No. 4. P. 60-71. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-60-71

5. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) / С.И. Колесников [и др.] // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 6. С. 472-481. doi: 10.15690/vramn640

Sanitary-Epidemiological Status of Siberian Population (Medico-Demographical and Epidemiological Characteristics) / S.I. Kolesnikov [et al.]

// Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016. V. 71. No. 6. P. 472-481. doi: 10.15690/vramn640

6. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М., 2017. 208 с.

Sleptsova S.S. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia). M., 2017. 208 p.

7. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера: на примере региона Якутия. Новосибирск: Наука, 2008. 304 с.

Tyrylgin M.A. Problemy okhrany zdorov'ya naseleniya Kraynego Severa (na primere regiona Yakutiya). Novosibirsk: Nauka, 2008. 303 p.

8. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=A50528F553F1960C8BC174E7E2AB5244?sequence=1> (17.10.2023).

9. HCV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль её генотипов в клинических исходах болезни / В.К. Семенова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5. №. 4. С. 45-50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.6

HCV Infection in the Republic of Sakha (Yakutia) and Its Role of Genotypes in Clinical Outcomes of the Disease. / V.K. Semenova [et al.] // Acta Biomedica Scientifica. 2020. V. 5. No. 4. P. 45-50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.6

10. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Where do we stand? / F.P. Russo [et al.] // Int J Mol Sci. 2022. V. 23, No. 1. P. 500. doi: 10.3390/ijms23010500

11. Isakov V., Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. Viruses 2022. V. 14. No. 4. P. 790. doi: 10.3390/v14040790

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.15

УДК 614.2

Л.Н. Афанасьева, А.А. Калининская, А.В. Лазарев,
С.И. Шляфер, А.В. Алехнович, А.А. Смирнов

АНАЛИЗ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) В УСЛОВИЯХ УГРОЗ ЗДОРОВЬЮ В СВЯЗИ С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19

Проведен анализ рождаемости, заболеваемости (первичной и общей) и смертности в Республике Саха (Якутия), в динамике за 10-летний период (2013-2022 гг.). Выявлены различия в структуре заболеваемости в Республике Саха (Якутия) и в Российской Федерации в целом. Определен пик показателей смертности городского и сельского населения Республики Саха (Якутия), обусловленный пандемией COVID-19. Установлены проблемные аспекты здравоохранения села, а также выявлены осложненные пандемией заболевания, требующие реабилитации. Результаты исследования следует учитывать органам и учреждениям здравоохранения для управленческих решений по противодействию вызовам и угрозам здоровью населения Республики Саха (Якутия), вызванным новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: Республика Саха (Якутия), угрозы здоровью, заболеваемость населения, COVID-19, здравоохранение села, COVID-19.

The analysis of fertility, morbidity (primary and general) and mortality in the Republic of Sakha (Yakutia), in dynamics, over a 10-year period (2013-2022) was conducted. Differences in the structure of morbidity in the Republic of Sakha (Yakutia) and in the Russian Federation as a whole were revealed. The peak of mortality rates of the urban and rural population of the Republic of Sakha (Yakutia), caused by the COVID-19 pandemic, has been determined. Problematic aspects of rural health care have been identified, as well as diseases complicated by the pan-

АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна – к.м.н., доцент Медицинского ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, SPIN-код: 5567-4610, AuthorID: 536271 <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>;

Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко: **КАЛИНИНСКАЯ**

Алефтина Александровна – д.м.н., проф., гл.н.с., akalininskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-6536>, SPIN: 3315-1595, Scopus Author. ID: 55791248200, **ЛАЗАРЕВ**

Андрей Владимирович – к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-6574-7875>,

СМИРНОВ Алексей Александрович – лаборант-исследователь, <https://orcid.org/0000-0002-0275-2893> SPIN: 5761-8138;

ШЛЯФЕР София Исааковна – д.м.н., гл.н.с. Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, ORCID 0000-0002-8028-6111;

АЛЕХНОВИЧ Александр Владимирович – д.м.н., проф., зам. начальника по исслед. и научн. работе ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8942-2984>

demic that require rehabilitation. The results of the study should be taken into account by health authorities and institutions for management decisions on countering challenges and threats to the health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) caused by a new coronavirus infection.

Keywords: Republic of Sakha (Yakutia), health threats, morbidity of the population, rural health, COVID-19.

Введение. Геополитическая и демографическая ситуация в России и ее регионах обуславливает необходимость разработки перспективной модели медико-демографической политики [8, 9, 11, 13].

Неравенство в оказании медицинской помощи населению России связано с географическими, климатическими и национальными особенностями, а также с территориальной доступностью медицинской помощи жителям села [5]. Республика Саха (Якутия) (РС(Я)) входит в состав Дальневосточного федерального округа (ДФО), который является самым крупным в Азиатско-Тихоокеанском регионе [6, 12]. Пандемия COVID-19 ухудшила медико-демографическую ситуацию в РФ и в ее регионах, в том числе в ДФО и в РС(Я) [1, 2, 4, 7].

Цель исследования: дать анализ медико-демографической ситуации и впервые выявленной заболеваемости населения, в том числе сельского, в Республике Саха (Якутия) в период пандемии COVID-19 и разработать предложения для управленческих решений в здравоохранении на региональном и муниципальном уровнях.

Материал и методы исследования: статистический и аналитический. Использовались материалы Росстата, данные государственной официальной статистики Министерства здравоохранения России и Республики Саха (Якутия).

Результаты и обсуждение. Республика Саха (Якутия) относится к арктическим территориям Российской Федерации, в числе которых Архангельская область, Красноярский край, Мурманская область, Чукотский, Ненецкий, Ямало-Ненецкий автономные округа, Республики Карелия, Коми. В Арктическую зону Республики Саха (Якутия) входят Анабарский, Абынский, Аллаиховский, Булунский, Верхоянский, Верхнеколымский, Среднеколымский, Эвено-Бытантайский и Усть-Янский национальные улусы, Жиганский, Момский, Нижнеколымский, Оленекский национальные районы. Здесь проживает около 68 тыс. чел. (6,9% общей численности населения республики).

Республика Саха (Якутия) является крупной административной территорией и занимает по площади (более 3

млн км²) 8-е место в мире. При этом в республике в десятки раз ниже, чем в РФ, численность постоянного населения, на 01.01.2023 г. она составила более 997,6 тыс. чел. Доля городского населения 67,2%, сельского 32,8, в РФ доля сельского населения 36,9%.

За 10 лет изучения (2013-2022 гг.) в Республике Саха (Якутия) отмечен рост смертности до 2021 г. с 8,7, до 10,7‰ в связи с COVID-19, в 2022 г. показатель резко снизился и составил 8,3‰. Рождаемость в Республике Саха (Якутия) за 10 лет анализа снизилась с 17,5 до 11,8‰. В Российской Федерации показатель смертности составил в 2022 г. 12,9‰, рождаемости – 8,8‰.

Показатели смертности сельского населения в РС(Я) за все годы анализа значительно выше, чем городского, в 2022 г. показатель составил 9,5, городского – 7,7 на 1000 соответствующего населения (рис. 1). В РФ эти показатели соответственно 13,8 и 12,6‰.

Сравнительный анализ основных причин смертности в РС(Я) и в РФ в 2022 г. показал, что в РС(Я) показатели по всем основным причинам смерти были ниже, чем в РФ. Смертность в Республике Саха (Якутия) ниже, чем в РФ: в связи с болезнями органов пищеварения (на 46%), некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями (на 39), болезнями системы кровообращения (на 36), новообразованиями (на 36), болезнями органов дыхания (на 25%). Смертность от травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин в Республике Саха (Якутия) выше, чем в РФ, на 12%.

Средняя продолжительность предстоящей жизни при рождении (число лет) в Республике Саха (Якутия) в 2022 г. составила для всего населения 72,7 года (мужчины 67,7, женщины 77,6). На селе для мужчин этот показатель низок – 66,7 года.

В процессе исследования был проведен анализ впервые выявленной заболеваемости в Республике Саха (Якутия) в доковидный 2019 г. и последующие, так называемые ковидные, годы (2020-2022 гг.). В ковидном 2020 г. по сравнению с доковидным 2019 г. в РС(Я) первичная заболеваемость снизилась на 12,5%, с 103291,2‰ до 90425,5‰, что явилось результатом снижения профилактической, диспансерной работы в республике, а также с карантинными ограничениями, снизившими обращаемость пациентов.

В последующие 2021-2022 гг. показатели стали расти и в 2022 г. показатель первичной заболеваемости составил 123709,1‰, что выше, чем в доковидном 2019 г. (103291,2‰), на 19,8%. Это свидетельствует об усилении профилактической и диспансерной работы с населением в Республике Саха (Якутия) на региональном и муниципальном уровнях.

В ковидные 2020-2022 гг. в Республике Саха (Якутия) определился рост заболеваемости, осложненной пандемией COVID-19. В 2022 г. в сравнении с доковидным годом (2019) выросла заболеваемость, выявленная впервые, в классе болезней костно-мышечной и соединительной ткани на 21,1% (с 2625,6 до 3178,8‰), это в основном артропатии, детерминирующие дорсопатии, ревматоидный артрит и др.

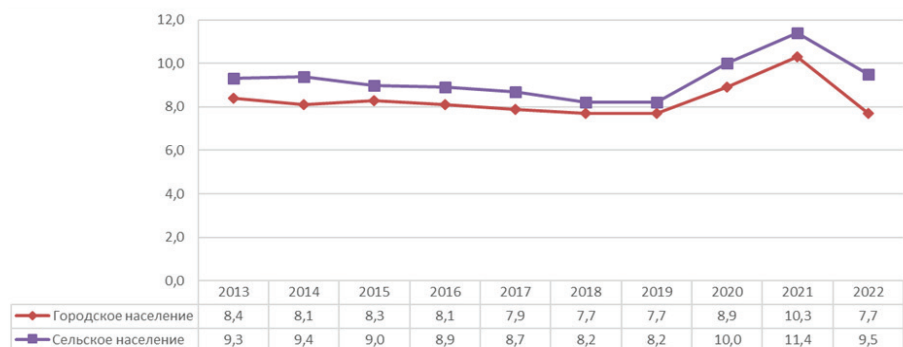
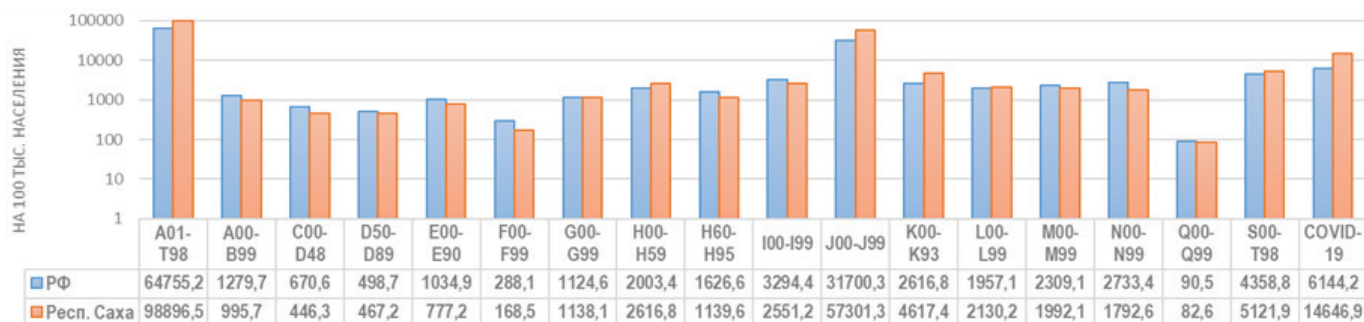


Рис. 1. Показатели смертности городского и сельского населения Республики Саха (Якутия) в 2013-2022 гг. (на 1000 соответствующего населения). Источник: Саха (Якутия) стат.



Наименование и шифр классов болезней по МКБ-10:

A01 - T98. Всего болезней, в том числе: A00-B99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни; C00-D48 Новообразования; D50-D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ; F00-F99 Психические расстройства и расстройства поведения; G00-G99 Болезни нервной системы; H00-H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата; H60-H95 Болезни уха и сосцевидного отростка; I00-I99 Болезни системы кровообращения; J00-J99 Болезни органов дыхания; K00-K93 Болезни органов пищеварения; L00-L99 Болезни кожи и подкожной клетчатки; M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; N00-N99 Болезни мочеполовой системы; Q00-Q99 Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения; S00-T98 Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

Рис. 2. Показатели заболеваемости (первичной) населения села в Российской Федерации и в Республике Саха (Якутия) (2022 г.) в зависимости от класса болезней (МКБ-10) (на 100 000 соответствующего населения) [10]

Пандемия COVID-19 еще более обострила неблагоприятную ситуацию с болезнями органов дыхания в республике, являющейся арктическим регионом с низкой плотностью населения. В классе «болезни органов дыхания» в 2022 г. впервые выявленная заболеваемость возросла по сравнению с 2019 г. на 13,7% – с 57978,5 до 65916,2‰, это в основном было связано с ростом поражений верхних дыхательных путей. При этом коронавирус определил рост клинических проявлений пневмоний, вызванных высокой тропностью вируса SARS-COV-2 к легочной ткани с последующими тяжелыми осложнениями.

Отмеченное увеличение заболеваемости (первичной) за годы нашего анализа в классе «болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (на 4,3%) было связано в основном с анемиями (составили 88% в этом классе болезней) и нарушениями свертываемости крови, пурпура, другими геморрагическими состояниями (2,7%) и др.

Проведенный анализ свидетельствует о необходимости углубленного анализа заболеваемости, осложненной пандемией, на муниципальном и региональном уровнях, а также внедрения программ реабилитации пациентов и разработки управленческих решений по активизации лечебно-оздоровительных мероприятий для населения Республики Саха (Якутия).

Следует отметить, что заболеваемость COVID-19 в Республике Саха (Якутия) в 2020 г. составляла 4806,7‰, в 2021 г. возросла до

9323,1‰, в 2022 г. показатель еще увеличился до 17196,6‰, что выше, чем в 2020 г., в 3,6 раза. В Российской Федерации этот показатель составил соответственно 3391,1; 8063,4 и 8538,0‰.

Колебания заболеваемости COVID-19 составили в субъектах РФ 15,8 раза, от 1089,3‰ в Чеченской Республике до 17195,6 в Республике Карелия. Это в определенной мере является результатом неоднозначности кодирования этой патологии. Следует отметить, что смертность от COVID-19 в Республике Саха (Якутия) была значительно ниже (47,1‰), чем в РФ в целом (94,9‰), что свидетельствует об эффективности реагирования на ситуацию пандемии органов и учреждений здравоохранения в республике.

С учетом климатогеографических особенностей Арктической зоны Республики Саха (Якутия) нами были проанализированы показатели впервые выявленной заболеваемости сельского населения в РС(Я) в сравнении с РФ (2022 г.), что позволило выявить проблемные аспекты оказания медицинской помощи жителям села.

Анализ установил, что в целом первичная заболеваемость сельских жителей в РС(Я) выше, чем в РФ, почти в 1,5 раза (показатель соответственно 98896,5 и 64755,2‰). В Республике Саха (Якутия) отмечены более высокие показатели в следующих классах: «болезни органов дыхания» (выше на 80,8%), «болезни органов пищеварения» (на 76,5), «болезни глаза и его придаточного аппарата» (на 30,6), «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внеш-

них причин» (на 17,5%) и др. (рис. 2).

При этом у жителей села в РС(Я) отмечены меньшие показатели, чем в РФ, первичной заболеваемости в следующих классах: «психические расстройства и расстройства поведения» (на 41,5%), «болезни мочеполовой системы» (на 34,4), «новообразования» (на 33,4), «болезни уха и сосцевидного отростка» (на 29,9), «болезни системы кровообращения» (на 22,6%) и др.

Причинами более низкой впервые выявленной заболеваемости у сельского населения в Республике Саха (Якутия) является плохая территориальная доступность медицинской помощи для жителей сельских поселений, что определяет значимость усиления профилактической и диспансерной работы с этим контингентом заболевших.

Результаты анализа определяют значимость реабилитации сельских жителей с указанной патологией, осуществление диспансерного наблюдения и профилактической работы на селе.

Заключение. За 10 лет нашего изучения (с 2011 по 2022 г.) в Республике Саха (Якутия) отмечается рост смертности с 8,7, до 10,7‰ в связи с COVID-19, в 2022 г. показатель снизился и составил (8,3%). Рождаемость в РС(Я) за 10 лет анализа снизилась с 17,5 до 11,8‰. В РФ показатель смертности составил 12,9‰, рождаемости – 8,8‰. Смертность населения села в Республике Саха (Якутия) значительно выше, чем в городе, показатели составили соответственно: село - 9,5‰ и город - 7,7‰. Заболеваемость COVID-19 в Республике Саха (Якутия) растет

и в 2020 г. составляла 4806,7‰, в 2021 г. - 9323,1, в 2022 г. - 17196,6, что выше, чем в 2020 г., в 3,6 раза. В Российской Федерации показатели составили соответственно 3391,1, 8063,4 и 8538,0‰. В субъектах РФ колебания заболеваемости COVID-19 составили 15,8 раза.

В 2020, ковидном, году по сравнению с доковидным 2019 г. в Республике Саха (Якутия) первичная заболеваемость снизилась на 12,5%, с 103291,7‰ до 90425,6‰. В последние ковидные годы в Республике Саха (Якутия) определился рост заболеваемости, осложненной пандемией COVID-19 и требующей реабилитации, в следующих классах: «болезни органов дыхания», «болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», «болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» и др.

Проведено сравнительное изучение впервые выявленной заболеваемости сельского населения в Российской Федерации и в Республике Саха (Якутия) (2022 г.). Анализ выявил проблемные аспекты сельского здравоохранения. Выявленная впервые заболеваемость у жителей сельских поселений в РС(Я) выше почти в 1,5 раза, чем в РФ. В Республике Саха (Якутия) определены более высокие и более низкие, чем в РФ, показатели впервые выявленной заболеваемости сельских жителей, что определяет необходимость их реабилитации, диспансеризации и профилактической работы в сельских поселениях.

Выводы. Результаты исследования важны и их следует использовать для разработки управленческих решений по противодействию угрозам здоровью населения в Республике Саха (Якутия), вызванным коронавирусной инфекцией.

Литература

1. Возрастные особенности заболеваемости населения в условиях пандемии COVID-19/ Кизеев М.В., Лазарев А.В., Валеев В.В., Калининская А. А. [и др.] // Проблемы со-

циальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022. 30(s1) DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1023-1026>

Age-related features of the incidence of the population in the context of the COVID-19 pandemic / Kizeev M.V., Lazarev A.V., Valeev V.V., Kalininskaya A.A. [et al.] // Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2022. 30(s1)

2. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) // Госпитальная медицина: наука и практика. 2020. № 1. С. 5-8.

Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: first experience in providing medical care and possible solutions to problematic issues (review) // Hospital medicine: science and practice. 2020. No. 1. P. 5-8.

3. Заболеваемость всего населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. – М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2010-2023

Morbidity rate of the entire population of Russia with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. – M.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2010-2023

4. Калининская А.А., Алехнович А.В., Лазарев А.В., Кизеев М.В. Медико-демографическая ситуация и заболеваемость населения Амурской области. Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология // Якутский медицинский журнал. 2022. № 2(78). С. 44-46. DOI 10.25789/YMJ.2022.78.11.

Kalininskaya A.A., Alekhnovich A.V., Lazarev A.V., Kizeev M.V. Medico-demographic situation and morbidity of the population of the Amur region. Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology // Yakut Medical Journal. 2022. No. 2(78). P. 44-46.

5. Калининская А.А., Баянова Н.А. Научное обоснование оценки территориальной доступности первичной врачебной медико-санитарной помощи сельскому населению // Казанский медицинский журнал. 2020. Т.101. № 6. С. 890-896. DOI: 10.17816/KMJ2020-890

Kalininskaya A.A., Bayanova N.A. Scientific substantiation of the assessment of the territorial accessibility of primary medical care to the rural population // Kazan Medical Journal. 2020. V.101. No. 6. P. 890-896.

6. Лебедева У.М., Мингазова Э.Н. Динамическое наблюдение за изменениями медико-демографических показателей в Республике Саха (Якутия) за 1998-2018 годы // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. № 4. С. 33-36. DOI 10.35177/1994-5191-2020-4-33-36

Lebedeva U.M., Mingazova E.N. Dynamic monitoring of changes in medical and demographic indicators in the Republic of Sakha (Yakutia) for 1998-2018 // Far Eastern Medical Journal. 2020. No. 4. P. 33-36.

7. Медико-демографическая ситуация в Республике Саха (Якутия)/ Афанасьева Л.Н., Алехнович А.В., Калининская А.А., Лазарев А.В., Кизеев М.В. // Якутский медицинский журнал. 2023. № 1(81). С. 51-54.

Medical and demographic situation in the Republic of Sakha (Yakutia) / Afanasieva L.N., Alekhnovich A.V., Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Kizeev M.V. // Yakut medical journal. 2023. No. 1(81). P. 51-54.

8. Медико-демографическая ситуация в Амурской области как основа здоровьесбережения / Калининская А.А., Алехнович А.В., Кизеев М.В. [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11. № 4. С. 167-176. DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-167-176

Medical and demographic situation in the Amur region as a basis for health saving / Kalininskaya A.A., Alekhnovich A.V., Kizeev M.V. [et al.] // Complex problems of cardiovascular diseases. 2022. V. 11. No. 4. P. 167-176.

9. Особенности медицинского обслуживания и медико-демографические показатели в арктических регионах РС(Я)/ Бурцева Т.Е., Слепцова С.С., Гоголев Н.М. [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2021. № 1(73). С. 73-77.

Peculiarities of medical care and medical and demographic indicators in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) / Burtseva T.E., Sleptsova S.S., Gogolev N.M. [et al.] // Yakut Medical Journal. 2021. No. 1(73). P. 73-77.

10. Сельское здравоохранение России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2023

Rural healthcare in Russia: statistical materials. M.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2023

11. Хабриев Р.У., Линденбратен А.Л., Комаров Ю.М. Стратегия охраны здоровья населения как основа социальной политики государства // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. № 3. С. 3-5.

Khabriev R.U., Lindenbraten A.L., Komarov Yu.M. The strategy of public health protection as the basis of the social policy of the state // Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2014. No. 3. P. 3-5.

12. Цэрэн Г., Костина Е.Ю., Орлова Н.А. Социально-экономическое развитие дальневосточных территорий России через призму демографических характеристик // Азимут научных исследований. 2021. Т. 10. № 3(36). С. 25-28.

Tseren G., Kostina E.Yu., Orlova N.A. Socio-economic development of the Far Eastern territories of Russia through the prism of demographic characteristics // Azimut of Scientific Research. 2021. V. 10. No. 3(36). P. 25-28.

13. Щепин В.О., Хабриев Р.У. Особенности смертности населения Российской Федерации, Центрального федерального округа и города Москвы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29, № 2. С. 189-193

Shchepin V.O., Khabriev R.U. Features of mortality in the population of the Russian Federation, the Central Federal District and the city of Moscow // Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2021. V. 29, No. 2. P. 189-193

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Т.А. Баянова, З.А. Зайкова, В.М. Зеленская, К.С. Матюхин

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ПО ВОПРОСАМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.16

УДК 616.98:578.828HIV-084(571.53)

В статье представлены отдельные аспекты эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Иркутской области: заболеваемость взрослого населения, детей и подростков, динамика путей передачи и возрастные группы риска. Согласно результатам проведенного социологического исследования, показан удовлетворительный уровень информированности жителей области по вопросам ВИЧ-инфекции с существенными различиями по гендерным и возрастным группам. Полученные результаты необходимы для повышения эффективности информационно-просветительской работы среди населения, с индивидуальным подходом к каждой поло-возрастной группе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, заболеваемость, информированность, возрастные группы риска, профилактика.

The article presents certain aspects of the epidemiological situation regarding HIV infection in the Irkutsk region: morbidity in adults, children and adolescents, dynamics of transmission routes and age groups at risk. According to the results of the sociological study, a satisfactory level of awareness of the region's residents on HIV infection issues has been shown, with significant differences by gender and age groups. The results obtained are necessary to increase the effectiveness of information and educational work among the population, with an individual approach to each gender and age group.

Keywords: HIV infection, incidence, awareness, age groups at risk, prevention.

Введение. На территории Российской Федерации (РФ) продолжается эпидемическое распространение инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции). В 2022 г. показатели впервые выявленной заболеваемости, превышающие среднероссийское значение, имели 34 субъекта РФ [8]. Иркутская область входит в пятерку самых неблагоприятных регионов: в 2022 г. показатель заболеваемости превышал общероссийский в 1,8 раза (79,3 против 43,3 на 100 тыс.), показатель пораженности – в 2,5 раза (1977,9 и 794,7 на 100 тыс. соответственно) [8].

Экономический ущерб, нанесенный ВИЧ-инфекцией в РФ в 2022 г., оценивается в 262,5 млрд. руб. [8]. Высокая эпидемиологическая, социальная и экономическая значимость последствий распространения ВИЧ определяет основные направления профилактики [9]. Ведущим профилактическим мероприятием остается информационно-просветительская деятельность. С учетом особенностей эпидемиологической ситуации, сформировавшейся в регионе, приоритетным является

изучение информированности разных возрастных групп населения по актуальным вопросам ВИЧ-инфекции.

Цель исследования: изучить заболеваемость ВИЧ-инфекцией и информированность в разных возрастных группах населения Иркутской области по вопросам эпидемиологии и мерах профилактики данной инфекции.

Материалы и методы исследования. Описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование проведено по сплошным выборкам из статистических форм Иркутской области (№ 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции»). Динамика путей передачи ВИЧ-инфекции представлена с начала эпидемического подъема заболеваемости (1999-2022 гг.); изучена заболеваемость трёх основных групп населения и впервые выявленная заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди 7 возрастных групп, рассчитанная по среднемноголетним значениям за 2016-2022 гг.

Информированность населения по вопросам ВИЧ-инфекции изучена в ходе проведения социологического исследования (анкетирования) на платформе Google с октября 2022 по июль 2023 г. Анкета включала вопросы закрытого типа об эпидемиологии и основных мерах профилактики ВИЧ-инфекции. В анкетировании приняли участие 2063 чел. – 457 мужчин и 1606 женщин (77,8 и 22,2% соответственно) со следующим распределением по возрастным группам: 16-17

лет – 234 чел. (11,3%), 18-25 лет – 885 (43,0), 26-45 лет – 776 (37,6) и старше 46 лет – 168 чел. (8,1%). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95 % (95% ДИ). Для оценки информированности групп по отдельным признакам (по полу и возрастным группам) определялись соотношения доли респондентов, отметивших все правильные ответы, к доле лиц, которые выбрали правильные ответы частично. На основе полученных соотношений определялись ранговые позиции четырех возрастных групп анкетированных, отдельно по двум вопросам. После суммирования этих ранговых позиций были получены итоговые ранги. Графическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel (Windows 2010).

Результаты и обсуждение. Иркутская область на протяжении ряда лет входит в число регионов с высокими уровнями заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции [8]. В многолетней динамике заболеваемости среди взрослых, подростков и детей до 14 лет за период наблюдения отмечалась тенденция к снижению, которая составила 4,5; 9,5 и 8,3% соответственно. Причем отрезок 2020-2022 гг. характеризовался низкими уровнями заболеваемости (рис. 1) [1, 10, 12, 13].

За весь период эпидемического распространения ВИЧ наблюдаются значительные изменения ведущих пу-

Иркутский гос. медицин. ун-т МЗ РФ: **БАЯНОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., доцент, ORCID:0000-0003-4289-3460, bayanova_tanya@mail.ru, **ЗАЙКОВА Зоя Александровна** – к.м.н., доцент, ORCID:0000-0001-8104-4264, **МАТЮХИН Кирилл Сергеевич** – студент 5 курса; **ЗЕЛЕНСКАЯ Валентина Михайловна** – врач-эпидемиолог, Иркутский областной центр СПИД.

тей передачи (рис. 2). Если в начале эпидемии, с 1999 г. до 2007 г., преобладал парентеральный путь (удельный вес более 90,0%), то с 2008 г. эпидемия ВИЧ-инфекции в регионе перешла в генерализованную фазу – с преобладанием полового пути передачи (более 55,0%), как и в других регионах России [1, 4, 10, 11].

Существенные изменения претерпели и возрастные группы, вовлеченные в эпидемический процесс [1, 3]. Так, если в первые годы эпидемического распространения ВИЧ основной вклад вносили лица в возрасте до 24 лет, в настоящее время ВИЧ-инфекция регистрируется преимущественно среди лиц 25–49 лет с наиболее высокими показателями в возрастной группе 35–44 года (рис. 3).

По результатам анкетирования, на вопрос «Считаете ли вы себя информированными в вопросах ВИЧ-инфекции/СПИДа?» ответили утвердительно 85,0 % респондентов, отрицательно – 5,0, затруднились с ответом – 10,0%. Как в аналогичном опросе [5], женщины считают себя наиболее информированными по вопросам ВИЧ-инфекции, чем опрошенные мужчины (87,1 против 77,5%), а доля мужчин, которые не считают себя информированными, в 2,6 раза выше, чем женщин (9,6 против 3,7%). Среди респондентов, затруднившихся ответить на данный вопрос, 9,2% женщин и 12,9% мужчин. В разрезе возрастных групп, более осведомленными по вопросам ВИЧ-инфекции считают себя лица в возрасте 18–25 лет (88,6%) и 26–45 лет (87,8%). Меньше всего считают себя информированными подростки 16–17 лет (64,1%), каждый пятый из них затруднился ответить на данный вопрос (21,4%), тогда как среди всех респондентов – только каждый десятый.

На вопрос, может ли проблема ВИЧ-инфекции коснуться вас лично, 47,4% респондентов ответили «да», 42,0 – «нет», 10,6% затруднились с ответом. Статистически значимая разница в ответах мужчин и женщин не прослеживалась.

Одна треть респондентов на вопрос, какими путями можно заразиться ВИЧ-инфекцией, отметили все правильные ответы о путях инфицирования – 31,3%; две трети опрошенных правильные ответы выбрали частично – 68,7% (табл. 1). Таким образом, соотношение долей составило 1:2,2. Отмечается статистически значимая гендерная разница, как по удельному весу лиц, выбравших все правильные ответы – 25,4% мужчин и 32,9% жен-

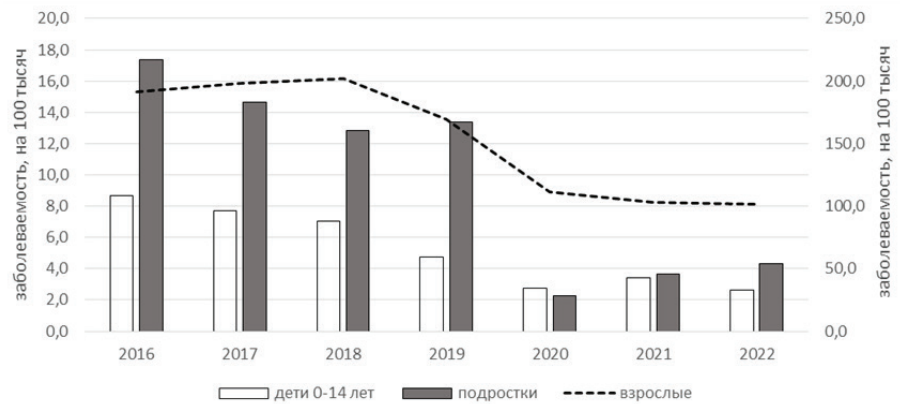


Рис. 1. Динамика впервые выявленной заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди разных групп населения за 2016–2022 гг. (на 100 тысяч)

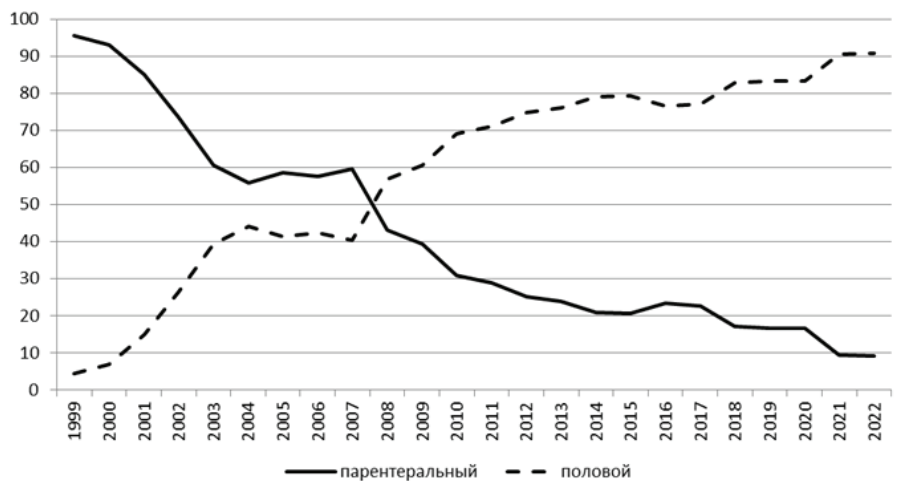


Рис. 2. Динамика удельного веса путей передачи ВИЧ-инфекции за 1999–2022 гг. (проценты)

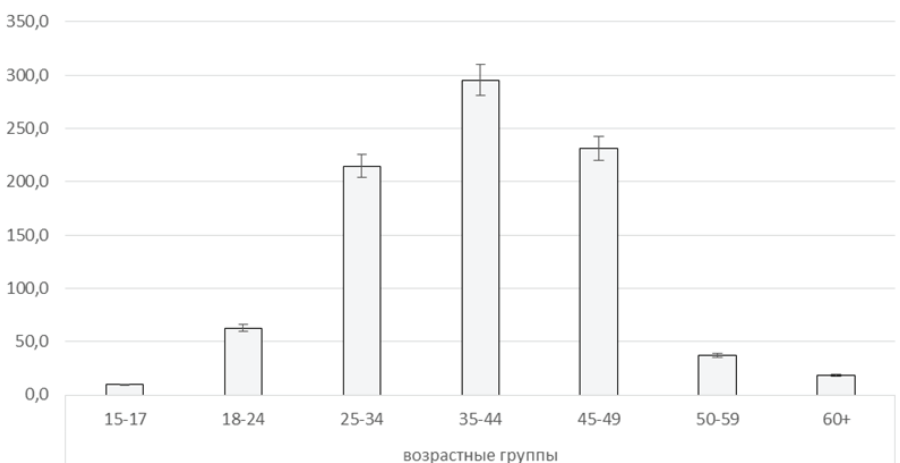


Рис. 3. Впервые выявленная заболеваемость ВИЧ-инфекцией в отдельных возрастных группах по среднемноголетним значениям за 2016–2022 гг. (на 100 тыс)

щин, так и в группе лиц, выбравших правильные ответы частично, – 74,6 и 67,1% соответственно. Это наглядно демонстрируют и соотношения долей (табл. 1).

Выбор частично правильных отве-

тов на вопрос о возможных путях передачи ВИЧ-инфекции по отдельным возрастным группам колебался от 66,4 до 78,0% (табл. 2). Более осведомленными о путях передачи были анкетированные в возрасте 16–17 и 26–45 лет.

Таблица 1

Ответы на вопросы о путях инфицирования ВИЧ-инфекцией и мерах её профилактики среди мужчин и женщин (% [95 % ДИ])

Выбор правильных ответов	Вопрос о путях заражения ВИЧ-инфекцией			Вопрос о мерах профилактики ВИЧ-инфекции		
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
Выбраны все	25,4 [21,5÷29,3]	32,9 [30,6÷35,2]	31,3 [29,4÷33,2]	19,9 [16,4÷23,4]	35,8 [33,5÷38,1]	32,3 [30,4÷34,2]
Выбраны частично	74,6 [70,7÷78,5]	67,1 [64,8÷69,4]	68,7 [66,8÷70,6]	80,1 [76,6÷83,6]	64,2 [61,9÷66,5]	67,7 [65,8÷69,6]
Соотношение долей	1:2,9	1:2,0	1:2,2	1:4,0	1:1,8	1:2,1

Таблица 2

Ответы на вопросы о путях инфицирования и мерах профилактики среди разных возрастных групп (% [95 % ДИ])

Выбор правильных ответов	Возрастная группа			
	16-17 лет	18-25 лет	26-45 лет	старше 46 лет
Вопрос о путях заражения ВИЧ-инфекцией				
Выбраны все	32,9 [27,1÷38,7]	25,4 [22,5÷28,3]	33,6 [30,5÷36,7]	22,0 [16,0÷28,0]
Выбраны частично	67,1 [61,3÷72,9]	74,6 [71,7÷77,5]	66,4 [63,3÷69,5]	78,0 [71,8÷84,2]
Соотношение долей	1:2,0	1:2,9	1:2,0	1:3,5
Ранговая позиция*	1,5**	3	1,5	4
Вопрос о мерах профилактики ВИЧ-инфекции				
Выбраны все	25,6 [23,9÷27,3]	35,3 [32,2÷38,4]	32,0 [28,9÷35,1]	28,0 [21,4÷34,6]
Выбраны частично	74,4 [68,5÷80,2]	64,7 [61,6÷67,8]	68,0 [64,9÷71,1]	72,0 [65,4÷78,6]
Соотношение долей	1:2,9	1:1,8	1:2,1	1:2,6
Ранговая позиция	4	1	2	3
Итоговый ранг по двум вопросам	3	2	1	4

* По соотношению долей;

** Две возрастные группы делят 1-е и 2-е места.

Причем удельный вес респондентов средней возрастной группы от 26 до 45 лет, правильно отметивших все пути заражения ВИЧ-инфекцией (33,6%), статистически значимо отличался от удельного веса лиц в возрасте 18-25 (25,4%) и старше 46 лет (22,0%).

Для предотвращения заражения ВИЧ респонденты считают, что можно использовать следующие меры: презерватив при каждом половом акте (96,3%); одноразовые шприцы при внутривенных вливаниях (90,4), сексуальные отношения только с одним партнёром (60,2%). Все правильные ответы на вопрос, как можно предотвратить заражение ВИЧ-инфекцией, дали 32,3% респондентов. При этом

доля респондентов, знающих все ответы на этот вопрос, была статистически значимо выше среди женщин, чем среди мужчин – 35,8 против 19,9% (табл. 1). Возрастные группы с выбором всех правильных ответов о мерах профилактики распределились следующим образом (по убыванию доли): 18-25 лет (35,3%), 26-45 лет (32,0), старше 46 лет (28,0) и 16-17 лет (25,6%) со статистически значимой разницей между возрастными группами 16-17 и 18-25 лет (табл. 2).

По результатам итогового ранжирования можно сделать вывод, что наиболее информированными возрастными группами в Иркутской области по вопросам ВИЧ-инфекции являются

лица 26-45 лет, менее информированными – лица старше 46 лет [14]. Самые молодые респонденты, от 16 до 25 лет, имеют средний уровень информированности, занимая 2-ю и 3-ю ранговые позиции. Причём, если 16-17-летние подростки лучше знают пути передачи ВИЧ-инфекции и хуже – меры профилактики, то молодёжь от 18 до 25 лет, – наоборот, что косвенно свидетельствует о высоком риске распространения ВИЧ-инфекции среди молодёжи [5, 13].

Закключение. На фоне сложившейся ситуации по ВИЧ-инфекции в регионе результаты социологического исследования показали достаточный уровень осведомленности по вопросам ВИЧ-инфекции: 85% респондентов считают себя информированными; для предотвращения заражения ВИЧ 90,4% указывали на обязательное применение одноразовых шприцов при внутривенных инъекциях и 96,3% – презервативов. При этом отмечается статистически значимое отличие уровня информированности по вопросам эпидемиологии и мерах профилактики по гендерному признаку и в разрезе возрастных групп – менее информированы мужчины и лица в возрасте 16-25 и старше 45 лет. Полученные результаты по оценке уровня знаний о ВИЧ-инфекции необходимы для повышения эффективности информационно-просветительской работы среди населения [1, 2, 5, 6, 10, 12-14], с направленностью на группы риска и индивидуальным подходом к каждой поло-возрастной группе согласно Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2030 г. [7].

Литература

1. Азовцева О.В., Огурцова С.В., Вебер В.Р. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции на северо-западе России // Медико-фармацевтич. ж-л «Пульс». 2023. № 25(9). С. 93-99. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-9-93-99
2. Azovtseva O.V., Ogurtsova S.V., Weber V.R. Epidemiological situation of HIV infection in the north-west of Russia // Medical and pharmaceutical journal «Pulse». 2023. No. 25(9). P.93-99. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-9-93-99
3. Дацко С.И., Радзиковская М.В. Анализ информированности населения Челябинской области по вопросам ВИЧ-инфекции // Вестник Совета молодых учёных и спец-ов Челябинской обл. по вопросам ВИЧ-инфекции. 2017. Т. 2. № 4(19). С. 21-24.
4. Datsko S.I., Radzikhovskaya M.V. Analysis of the awareness of the population of the Chelyabinsk region on HIV issues // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region on

HIV issues. 2017. Vol. 2. No. 4(19). P. 21-24.

3. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в Иркутской области / Сячина Е.А. [и др.] // Ж-л инфекцион. патологии. 2004. Т. 11. № 3-4. С. 111-113.

Clinical and epidemiological features of HIV infection in the Irkutsk region / Syachina E.A. [et al.] // Journal of Infectious Pathology. 2004. Vol. 11. No. 3-4. P. 111-113.

4. Коммуникативные и поведенческие аспекты проблемы ВИЧ-инфекции и ИППП: результаты опроса студенческой молодежи в Новосибирске / Хрянин А.А. [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Т. 6. № 1. С. 7-21. doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-1-7-21.

Communicative and behavioral aspects of the problem of HIV infection and STIs: results of a survey of student youth in Novosibirsk / Khryanin A.A. [et al.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Vol. 6. No. 1. P. 7-21. doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-1-7-21.

5. Короленко А.В., Гордиевская А.Н. Информированность населения Вологодской области о ВИЧ-инфекции: опыт социологического исследования // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 4. С. 116-126. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-116-126.

Korolenko A.V., Gordievskaya A.N. Awareness of the population of the Vologda region about HIV infection: experience of sociological research // HIV infection and immunosuppression. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 116-126. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-116-126.

6. Котова Н.В., Олюшина Е.А. Оценка информированности молодого поколения о ситуации с ВИЧ-инфекцией // Аллея науки. 2021. Т. 1. № 11(62). С. 314-318.

Kotova N.V., Olyushina E.A. Assessing the awareness of the younger generation about the situation with HIV infection // Alley of Science. 2021. Vol. 1. No. 11(62). P. 314-318.

7. О государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.: распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р

On the state strategy to combat the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period until 2030: Decree of the Government of the Russian Federation of December 21, 2020 No. 3468-r.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. С. 186-202.

On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2023. P. 186-202.

9. Оценка социально-экономического ущерба в результате преждевременной смерти больных ВИЧ-инфекцией / Баянова Т.А. [и др.] // Формы и методы социальн. работы в различных сферах жизнедеятельности: материалы II международ. науч.-практич. конф. Улан-Удэ, 2013. С. 52-55.

Assessment of socio-economic damage as a result of premature death of patients with HIV infection / Bayanova T.A. [et al.] // Forms and methods of social work in various spheres of life. Materials of the II International Scientific and Practical Conference. Ulan-Ude, 2013. P. 52-55.

10. Подымова А.С., Прохорова О.Г., Ножкина Н.В. Результативность системных мер по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в Свердловской области // Уральский медицин. ж-л. 2020. № 4(187). С. 13-18. doi: 10.25694/URMJ.2020.04.02.

Podymova A.S., Prokhorova O.G., Nozhkina N.V. The effectiveness of systemic measures to counter the spread of HIV infection in the Sverdlovsk region // Ural Medical Journal. 2020. No. 4(187). P. 13-18. doi: 10.25694/URMJ.2020.04.02.

11. Эпидемиология ВИЧ-инфекции: реалии клинической практики / Кобыякова О.С. [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 20. № 1. С. 113-122.

Epidemiology of HIV infection: the realities of clinical practice / Kobayakova O.S. [et al.] // HIV infection and immunosuppression. 2020. Vol. 20. No. 1. P. 113-122.

12. Nachega JB [et al.]. Global HIV control: is the glass half empty or half full? Lancet HIV. 2023. No. 10(9). P. 617-622. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00150-9.

13. Zhang J [et al.]. Global, regional, and national burdens of HIV and other sexually transmitted infections in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2019: a trend analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Child Adolesc Health. 2022. No. 6(11). P. 763-776. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00219-X.

14. Ware KB, Ajonina MU. Awareness of and willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis among community residents. Res Social Adm Pharm. 2021. No. 17(11). P.1957-1961. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.02.012.

А.А. Каверина, С.А. Вавринчук, П.М. Косенко,
Н.И. Бояринцев, Г.Е. Щербаков

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.17

УДК 616.366-022-089:616-082.4

Изучены особенности диагностики и лечения заболеваний желчных путей у больных с COVID-19. Выявлено возрастание количества некалькулезного холецистита и гангрены желчного пузыря при тяжелом течении COVID-19. Иммуносупрессивное действие SARS-CoV-2, противовоспалительная и антибактериальная терапия, полиорганная недостаточность приводили к уменьшению или полному отсутствию местных симптомов и лейкопении при остром холецистите. Наибольшее количество послеоперационных осложнений и летальные исходы наблюдались у пациентов с тяжелым течением COVID-19. У больных со злокачественными новообразованиями желчных путей основным симптомом являлась «безболевая» желтуха.

Ключевые слова: острый холецистит, желтуха, новая коронавирусная инфекция, COVID-19

The features of diagnosis and treatment of biliary tract diseases in patients with COVID-19 were studied. An increase in the number of non-calculous cholecystitis and gallbladder gangrene in severe cases of COVID-19 was revealed. The immunosuppressive effect of SARS-CoV-2, anti-inflammatory and antibacterial therapy, and multiple organ failure led to a decrease or complete absence of local symptoms and leukopenia in acute cholecystitis. The greatest number of postoperative complications and deaths were observed in patients with severe COVID-19. In patients with malignant neoplasms of the biliary tract, the main symptom was "painless" jaundice.

Keywords: Acute cholecystitis, new coronavirus infection, COVID-19.

Дальневосточный гос. медицин. ун-т: **КАВЕРИНА Анна Александровна** – ассистент кафедры, anna.kaverina.1981@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3548>, **ВАВРИНЧУК Сергей Андреевич** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-4118-8746>, **КОСЕНКО Павел Михайлович** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-6014-7149>, **БОЯРИНЦЕВ Николай Иванович** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-8770-868X>, **ЩЕРБАКОВ Георгий Евгеньевич** – студент 5 курса, <https://orcid.org/0009-0008-3303-2224>.

Введение. Пандемия COVID-19 показала, что, поражая органы дыхания, вирус SARS-CoV2 обнаруживался практически во всех органах и тканях организма, вызывая

мультиорганные поражения [11, 13].

Патогенез COVID-19 сложен, с формированием иммунопатологических реакций и полиорганной недостаточности (ПОН), а проявления ее неодно-

родны по причине различной степени тяжести течения заболевания [12].

Лечение COVID-19 сопровождается антибактериальной (АТБ), противовоспалительной, противовирусной, детоксикационной терапией, что оказывает влияние на проявление сопутствующей патологии, вызывает реакции и осложнения медикаментозной терапии [13].

Все это нивелирует симптоматику сочетанных хирургических заболеваний или вызывает их ложную симптоматику.

В доступной литературе имеются многочисленные сообщения о лечении сочетанной хирургической патологии органов брюшной полости (ОБП) у больных с COVID-19, однако практически все они посвящены соблюдению режима эпидемиологической безопасности и организации оказания экстренной хирургической помощи [5, 9, 10].

При этом влияние на диагностику и лечение сочетанных хирургических заболеваний ОБП при патологических изменениях системы иммунитета, гомеостаза и полиорганных поражениях вследствие COVID-19, а также проведение сочетанной АТБ и противовоспалительной терапии до настоящего времени не изучено.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ 108 случаев диагностики и лечения острых заболеваний желчных путей у больных с COVID-19, находившихся в инфекционном стационаре (ИС) на базе Городской клинической больницы им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Хабаровского края в период с января 2020 по январь 2021 г.

Из них в 104 случаях выявлен острый холецистит (ОХ) и в 4 случаях – опухолевые поражения желчных путей. Среди пациентов с ОХ было 29 (27,9%) мужчин и 75 (72,1%) женщин.

Согласно клинической ситуации в период пандемии все больные были разделены нами на 3 группы. Больных с ОХ в 1-й группе было 30 (28,8%) чел., во 2-й - 45 (43,3) и в 3-й группе – 29 (27,9%). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 56,5±9,2 года, 2-й - 71,2±8,1 и 3-й – 73,8±8,9 года.

Первую группу составили пациенты, у которых была выявлена острая патология желчных путей при отсутствии у них клинических проявлений COVID-19 («вирусоносители»). Основанием для их направления в приемное отделение ИС при выявлении острой хирургической патологии являлся положительный результат обязательного ПЦР-теста на SARS-CoV2.

Во 2-ю и 3-ю группы вошли пациенты с клиническими проявлениями COVID-19. При этом во 2-й группе с более легким течением COVID-19 часть пациентов получала лечение амбулаторно и на этом фоне у них выявлено наличие острой патологии желчных путей. Другую часть составили пациенты хирургических отделений многопрофильных ЛПУ, у которых в процессе лечения острой патологии желчных путей было диагностировано наличие COVID-19 с направлением их в ИС.

В 3-ю группу вошли пациенты с более тяжелым течением COVID-19, находящиеся в ИС, у которых сочетанная острая хирургическая патология желчных путей выявлена позднее, в период лечения основного заболевания.

Риск сопутствующей патологии оценивался при помощи индекса Charlson [6].

Тяжесть течения COVID-19 оценивалась по шкале News [16]. Оценка послеоперационных осложнений проводилась по шкале Clavien-Dindo [4]. Оценка степени поражения легких проводилась по данным компьютер-

ной томографии (КТ) [3]. Степень нарушения сознания оценивалась по шкале комы Глазго (ШКГ) [8]. Тяжесть течения острого холецистита оценивалась по шкале Токийских рекомендаций 2013 г. (TG 13) [14].

Диагностика и лечение COVID-19 проводилась согласно временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19 [2].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Таблица 1

Значения КТ- критерия, ДН, ШКГ у пациентов с острым холециститом и COVID-19

Показатель	Значение	Группа пациентов					
		1-я		2-я		3-я	
		п	%	п	%	п	%
КТ- критерий, степень	0-1	30 (9)	100,0	34 (27)	75,6 (60,0)	-	-
	2	-	-	11 (6)	24,4 (13,3)	6 (5)	20,7 (17,2)
	3	-	-	-	-	11 (9)	37,9 (31,0)
	4	-	-	-	-	12 (7)	41,4 (24,1)
ДН, степень	0-1	30 (9)	100,0	43 (32)	95,6 (71,1)	10 (9)	34,5 (31,0)
	2	-	-	2 (1)	4,4 (2,2)	12 (8)	41,4 (27,6)
	3	-	-	-	-	7 (4)	24,1 (13,8)
ШКГ, балл	15	30 (9)	100,0	42 (30)	93,3 (66,7)	16 (10)	55,2 (34,5)
	13-14	-	-	3 (3)	6,7 (6,7)	11 (9)	37,9 (31,0)
	9-12	-	-	-	-	2 (2)	6,9 (6,9)
Итого:		30 (9)	100,0 (30,0)	45 (33)	100,0 (73,3)	29 (21)	100,0 (72,4)

Примечание. В табл. 1-2 в скобках обозначено количество оперированных из общего числа пациентов. ДН – дыхательная недостаточность.

Таблица 2

Тяжесть течения COVID-19 у пациентов с острым холециститом по шкале News

Значение шкалы News, балл	Группа пациентов			P
	1-я	2-я	3-я	
1-4	30 (100,0)	36 (80,0)	0 (0,0)	$P_{1 \text{ группа} - 2 \text{ группа}} = 0,033$ $P_{1 \text{ группа} - 3 \text{ группа}} < 0,001$ $P_{2 \text{ группа} - 3 \text{ группа}} < 0,001$
5-6	0 (0,0)	6 (13,3)	10 (34,5)	
Больше 7	0 (0,0)	3 (6,7)	19 (65,5)	

Примечание. В табл. 2-4 *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных выполнялся в статистическом пакете StatTech v. 1.2.0 (разработчик ООО "Статтех", Россия).

Результаты и обсуждение. У пациентов с острым холециститом значение индекса Charlson составило в 1-й группе $3,46 \pm 1,2$, во 2-й - $4,48 \pm 2,5$ и в 3-й группе - $5,65 \pm 3,1$.

Приведенные данные (табл.1-2) показывают, что у больных с ОХ возраст, тяжесть течения COVID, степень ДН и нарушения сознания достоверно возрастали от 1-й к 3-й группе.

Пациенты 1-й группы в 96,7% случаев на протяжении пребывания в ИС не имели клинических проявлений COVID-19, оставаясь «вирусоносителями». Наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечено у пациентов 3-й группы.

Основным клиническим проявлением острого холецистита у пациентов 1-й группы была острая боль в правом подреберье.

Уровень лейкоцитов в общем анализе крови (ОАК) в 83,3% случаев оставался в пределах нормативных показателей (табл. 3).

В 1-й группе при УЗИ брюшной полости во всех случаях был выявлен калькулезный острый холецистит.

У пациентов 2-й группы в 43 (95,4%) случаях отмечались острые боли в правом подреберье. В 2 (4,4%) случаях боли в животе носили нелокализованный и невыраженный характер, что было связано с получением антибактериальных и противовоспалительных препаратов.

Лабораторно в ОАК отмечалась лейкопения до $3,0 \times 10^9$ /л, а также достоверное повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) ($p < 0,05$) (табл. 4).

В 1 случае (2,0%) имелось повышение уровня билирубина до $54,2$ мкмоль/л.

При анализе показателей СРБ, ПКТ и Уровень лейкоцитов в зависимости от показателя Группа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

Во 2-й группе при УЗИ брюшной полости в 41 (90,0%) случае выявлен калькулезный острый, а в 4 (10,0%) – некалькулезный острый холецистит. В 1 случае выявлено наличие холедохолитиаза.

У пациентов 3-й группы с уровнем сознания по ШКГ 14-15 баллов в 24 (82,7%) случаях отмечались боли в животе разной степени выраженности. В 3 (10,4%) случаях с угнетением со-

Таблица 3

Значение уровня лейкоцитов в ОАК у пациентов с острым холециститом и COVID-19

Группа пациентов	Уровень лейкоцитов			P
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
1-я	6	5 – 8	30	$< 0,001^*$ $p_{2 \text{ группа} - 1 \text{ группа}} < 0,001$ $p_{3 \text{ группа} - 1 \text{ группа}} < 0,001$ $p_{3 \text{ группа} - 2 \text{ группа}} < 0,001$
2-я	3	2 – 4	45	
3-я	19	16 – 26	29	

Таблица 4

Значения ПКТ и СРБ у пациентов с острым холециститом и COVID-19

Показатель	Группа пациентов	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Прокальцитонинный тест	1-я	0	0 – 0	30	$< 0,001^*$ $p_{2 \text{ группа} - 1 \text{ группа}} < 0,001$ $p_{3 \text{ группа} - 1 \text{ группа}} < 0,001$ $p_{3 \text{ группа} - 2 \text{ группа}} = 0,001$
	2-я	3	2 – 5	45	
	3-я	8	5 – 9	29	
С-реактивный белок	1-я	0	0 – 0	30	$< 0,001^*$ $p_{2 \text{ группа} - 1 \text{ группа}} < 0,001$ $p_{3 \text{ группа} - 1 \text{ группа}} < 0,001$ $p_{3 \text{ группа} - 2 \text{ группа}} = 0,008$
	2-я	69	25 – 88	45	
	3-я	105	79 – 167	29	

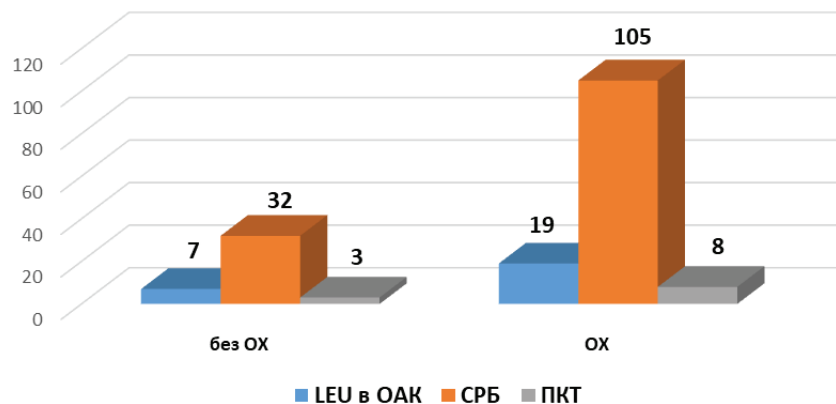
знания до 9-12 баллов ШКГ при пальпации живота была реакция в виде отдергивания пациентом руки врача и гримасы боли на лице.

У 2 (6,9%) пациентов при угнетении сознания до 9 баллов ШКГ общеклиническая диагностика была недоступна. Особенно клиническая диагностика была затруднена у больных, находящихся на ИВЛ.

Основанием для целенаправленного диагностического поиска острой хирургической патологии воспалительного характера у этих пациентов являлись прогрессирующее нарастание показателей системного воспалительно-

го ответа в виде высокого лейкоцитоза в ОАК, рефрактерного к проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, а также высокие значения уровня СРБ и ПКТ, превышающие их средние значения в группе пациентов с COVID-19 (рисунок).

При УЗИ брюшной полости у пациентов 3-й группы в 24 (82,8%) случаях выявлен калькулезный острый холецистит и в 5 (17,2%) случаях – некалькулезный острый холецистит, что указывает на возрастание количества случаев возникновения некалькулезного холецистита при увеличении тяжести течения COVID-19.



Средние значения уровня лейкоцитов, СРБ и ПКТ у пациентов с COVID-19
Примечание. LEU – лейкоциты (10^9 /л); СРБ – С-реактивный белок (мг/л); ПКТ – прокальцитонин (нг/мл).

Таблица 5

Тяжесть течения острого холецистита у больных с COVID-19 по шкале TG 13

Степень тяжести холецистита	Группа пациентов					
	1-я		2-я		3-я	
	п	%	п	%	п	%
1-я	22	73,3	9	20,0	-	-
2-я	8	26,7	19	42,2	9	31,0
3-я	-	-	17	37,8	20	69,0
Всего	30	100,0	45	100,0	29	100,0

Таблица 6

Послеоперационные осложнения у пациентов с острым холециститом и COVID-19 по Clavien-Dindo

Группа осложнений	Характер осложнений	Группа пациентов						Степень тяжести
		1-я		2-я		3-я		
		абс	%	абс.	%	абс	%	
Со стороны других органов	Утяжеление КТ-критерия, степени ДН	-	-	1	2,2	-	-	II
		-	-	2	4,4	4	13,8	V
Со стороны операционной раны	Нагноение, серомы, эвентрация	2	6,7	4	8,9	5	17,2	III a, III b
Связанные с нарушениями кишечной моторики	Послеоперационный парез кишечника	-	-	3	6,7	5	17,2	I, II
Итого		2	6,7	10	22,2	14	48,2	

При повторном УЗИ брюшной полости в течение 10-12 ч отмечено нарастание деструкции в стенке желчного пузыря у 71 (68,7%) пациента, что использовалось нами для своевременной диагностики острого холецистита у больных с нарушением сознания до 9 баллов по ШКГ.

Оценка тяжести течения острого холецистита по шкале TG 13 в группах (табл. 5) показала наличие прямой корреляционной связи ($r=0,981$) со степенью тяжести COVID-19.

Консервативное лечение острого холецистита включало в себя спазмолитическую, антибактериальную и инфузионную терапию до купирования острого воспаления или ранней холецистэктомии.

У всех пациентов 1-й группы операция выполнена в первые сутки поступления в ИС, всего оперировано 9 (30%) пациентов. В 5 (55,6%) случаях была выполнена открытая холецистэктомия и в 4 (44,4%) случаях - лапароскопическая.

После операции у 1-й (11,1%) пациентки-«вирусоносителя» зафиксировано развитие клиники COVID-19 с поражением легких до КТ 2 ст. ДН 0 ст. Остальные пациенты выписаны после отрицательного результата ПЦР-теста на SARS-CoV2. Послеоперационных осложнений и летальных исходов не было (табл. 6).

Во 2-й группе пациентов оперировано 33 (73,3%) чел., которым выполнено 25 (75,8%) открытых холецистэктомий и 8 (24,2%) лапароскопических. В 2 (6,0%) случаях при открытых холецистэктомиях выявлен холедохолитиаз, в связи с чем были выполнены холедохолитотомия и наружное дренирование холедоха.

У пациентов 3-й группы оперативное лечение было выполнено в 100% случаев. Открытая холецистэктомия выполнена в 14 (48,3%) случаях и лапароскопическая - в 7 (24,1%). В 5 (17,2%) случаях острый холецистит был бескаменным.

Всего острый гангренозный холецистит выявлен у 16,7% пациентов 1-й группы, у 26,7 - 2-й и 46,7% пациентов 3-й группы. По литературным данным, у больных с острым холециститом без COVID-19 гангрена, эмпиема и перфорация желчного пузыря возникают у 10-30% больных [15].

Наибольшее количество (48,2%) послеоперационных осложнений выявлено у наиболее тяжелых по COVID-19 пациентов 3-й группы.

Послеоперационных летальных исходов было 6 (5,5%). Из них умерло

2 (4,4%) пациента во 2-й группе и 4 (13,7%) пациента - в 3-й группе. Причина летальных исходов - прогрессирование COVID-19 с развитием КТ 4 ст.

Среди пациентов с опухолевыми поражениями желчных путей было 2 (50,0%) пациента-«вирусоносителя» в 1-й группе и 2 (50,0%) - во 2-й.

Значение индекса Charlson составило в 1-й группе $3,5 \pm 1,4$ балла и во 2-й группе - $5,1 \pm 2,3$ балла. Ведущим клиническим симптомом у этих пациентов было наличие «безболевого» желтухи.

Уровень сознания у всех пациентов был 15 баллов по ШКГ. У пациентов 2-й группы имелось наличие КТ 0-1 ст., ДН 0 ст.

В биохимическом анализе крови уровень билирубина составил 214 ± 23 мкмоль/л, АЛТ и АСТ до 150 ЕД/л.

Пациентам с опухолевыми поражениями желчных путей выполнено УЗИ и СКТ брюшной полости. В 2 случаях выявлена опухоль головки поджелудочной железы и в остальных 2 случаях - опухоль Клацкина.

Всем больным выполнено малоинвазивное вмешательство: в 3 случаях - чрескожная чреспеченочная холангиостомия и в 1- эндоскопическая папилосфинктеротомия со стентиро-

ванием общего желчного протока пластиковым стентом.

Особенностью проведения малоинвазивных вмешательств при опухолевых поражениях желчных путей была необходимость коррекции гемостаза у больных 2-й группы [5].

Послеоперационных осложнений не было. Пациенты выписаны после отрицательного результата ПЦР-теста на SARS-CoV2.

Выводы. Иммунопатологические реакции, нарушение сознания, проводимая антибактериальная и противовоспалительная терапия COVID-19 затрудняют диагностику острого холецистита, приводя к сглаженности или полному отсутствию местных болевых симптомов, обуславливают наличие лейкопении.

При нарастании тяжести течения COVID-19 нарастает тяжесть течения острого холецистита по TG 13, увеличивается частота выявления некалькулезного и гангренозного острого холецистита.

У пациентов с нарушением сознания по ШКГ до 9-13 баллов, с КТ 4 ст., ДН 3 ст. основанием для целенаправленного диагностического поиска острой хирургической патологии

воспалительного характера являлось прогрессирующее нарастание показателей синдрома системного воспалительного ответа в виде высокого лейкоцитоза в ОАК, рефрактерного к проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, высокие значения уровня СРБ и ПКТ, превышающие их средние значения в группе пациентов с COVID-19

При тяжелом течении COVID-19 основным методом диагностики острого холецистита является УЗИ брюшной полости в динамическом режиме через 10–12 ч.

Количество послеоперационных осложнений и летальность при остром холецистите находятся в прямой зависимости от тяжести течения COVID-19.

При опухолевых поражениях желчных путей у пациентов с COVID-19 наиболее рациональным является выполнение малоинвазивных УЗ-вмешательств.

Литература

1. Временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению COVID-19 / [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации: [сайт]. – URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 15.12.2023).
2. Temporary methodical recommendations for diagnostics, prevention and treatment of COVID-19 / [Electronic source] / Ministry of Health of the Russian Federation : [website].
3. Клинические рекомендации Острый холецистит / [Электронный ресурс] // Рубрификатор КР: [сайт]. – URL: 16 https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/324_2 (дата обращения: 15.12.2023).
4. Clinical recommendations Acute cholecystitis / [Electronic source] // CR Rubrics : [website].
5. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021; 102(5): 296–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>
6. Kudryavtsev Yu.S., Beregov M.M., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. Comparison of the main scales for assessing the severity of lung damage in COVID-19 according to computed tomography data and assessment of their prognostic value. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2021; 102(5): 296–303
7. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В. Классификация хирургических осложнений (с комментарием редколлегии) // Хирургия. Журнал м. Н.И. Пирогова. 2018;(9):6267.
8. Timerbulatov V.M, Timerbulatov Sh.V, Timerbulatov M.V. Classification of surgical complications. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2018;(9):62–67. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090162>
9. Bolek T, Samoš M, Jurica J, Stančičková L, Pěč MJ, Škorňová I, Galajda P, Staško J, Mokáč M, Kubisz P. COVID-19 and the Response to Antiplatelet Therapy. *J Clin Med*. 2023 Mar 4;12(5):2038. doi: 10.3390/jcm12052038. PMID: 36902825; PMCID: PMC10004309.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation". *Journal of Chronic Diseases*. 40 (5): 373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID 3558716.
11. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Lorzadeh S, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat*. 2021 Dec;59:100794. doi: 10.1016/j.drup.2021.100794. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34991982; PMCID: PMC8654464.
12. Graham Teasdale, Bryan Jennett. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *The Lancet*. – 1974-07. – Vol. 304, iss. 7872. – P. 81–84. – doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0
13. Kariya A, Krutsri C, Singhatas P, Sumritpradit P, Thampongsa T, Lertsitthichai P, Phoprom N. Incidence of complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Open*. 2022 Aug;45:100512. doi: 10.1016/j.ijso.2022.100512. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35845315; PMCID: PMC9273516.
14. Oodit R, Biccard BM, Panieri E, Alvarez AO, Sioson MRS, Maswime S, Thomas V, Kluyts HL, Peden CJ, de Boer HD, Brindle M, Francis NK, Nelson G, Gustafsson UO, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Abdominal and Pelvic Surgery at Primary and Secondary Hospitals in Low-Middle-Income Countries (LMIC's): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendation. *World J Surg*. 2022 Aug;46(8):1826–1843. doi: 10.1007/s00268-022-06587-w. Epub 2022 May 31. PMID: 35641574; PMCID: PMC9154207.
15. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: pathophysiology and management. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Oct;33(10):2887–2898. doi: 10.1007/s40520-021-01942-8. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34328636; PMCID: PMC8323089.
16. Wang Y, Perlman S. COVID-19: Inflammatory Profile. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:65–80. doi: 10.1146/annurev-med-042220-01247. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34437814.
17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K, Hwang TL, Huang WS, Ker CG, Chen MF, Han HS, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Noguchi Y, Shikata S, Ukai T, Higuchi R, Gabata T, Mori Y, Iwashita Y, Hibi T, Jagannath P, Jonas E, Liau KH, Dervenis C, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Garden OJ, Giménez ME, de Santibañes E, Suzuki K, Umezawa A, Supe AN, Pitt HA, Singh H, Chan ACW, Lau WY, Teoh AYB, Honda G, Sugioka A, Asai K, Gomi H, Itoi T, Kiriya S, Yoshida M, Mayumi T, Matsumura N, Tokumura H, Kitano S, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):41–54. doi: 10.1002/jhbp.515. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29032636.
19. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023 Jan 26;14:1125246. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246. PMID: 36776881; PMCID: PMC9909293.
20. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012. Available at: www.rcplondon.ac.uk/file/32/download?token=5NwjEyTq.



АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Н.А. Никоношина, В.Б. Алексеев

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ
ФОРМИРОВАНИЯ «СИНДРОМА
ПОЛЯРНОГО НАПРЯЖЕНИЯ» У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПРИПОЛЯРНОЙ
ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ
(НА ПРИМЕРЕ *ANKK1/DRD2* (RS18004976)
И *TNF* (RS1800629))**

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.18

УДК

[613.11+612.017.2+612.392.69]:616-06(571.121)

Изучены особенности полиморфизма регуляторных генов иммунной и нервной систем как возможных маркеров предрасположенности к формированию «синдрома полярного напряжения» у детского населения приполярных территорий на примере гена дофаминового рецептора *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и гена фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629). По результатам генотипирования у детей, проживающих на приполярной территории Восточной Сибири, установлена достоверная ассоциация Т-аллеля и ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) с гиперпродукцией дофамина, а также G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629), с избыточным содержанием TNFR и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$). Гиперэкспрессия TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей достоверно сопряжена с носительством Т-аллеля и ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) по отношению к носителям СС-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и АА-генотипа гена *TNF* (rs1800629) независимо от анализируемой выборки ($p < 0,05$), достигая максимальных значений у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения. Причем различие распределения частот аллелей и генотипов генов-кандидатов между анализируемыми группами было достоверным (ТТ-генотип гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) (OR=2,43; 95% CI=1,43-4,15; $p=0,04$); GG-генотип гена *TNF* (rs1800629) (OR=1,66; 95% CI=1,02-2,70; $p=0,03$)), что верифицирует вклад генетической предрасположенности в развитие «синдрома полярного напряжения» у детей в экстремальных климатогеографических условиях приполярных территорий Восточной Сибири.

Ключевые слова: «синдром полярного напряжения», дети, дофамин, апоптоз, генетический полиморфизм, кандидатные гены.

Features of polymorphism of regulatory genes of immune and nervous systems as possible markers of predisposition to the «polar stress syndrome» formation in children of circumpolar regions on the example of dopamine receptor gene *ANKK1/DRD2* (rs18004976) and the gene for tumor necrosis factor *TNF* (rs1800629) have been studied. Based on genotyping results in children living in the circumpolar territory of Eastern Siberia, a reliable association of T-allele and TT genotype of the gene *ANKK1/DRD2* (rs18004976) with dopamine hyperproduction, as well as G-allele and GG genotype of the gene *TNF* (rs1800629) with excessive TNFR and CD3⁺CD95⁺ cells ($p < 0.05$). Hyperexpression of TNFR, CD3⁺CD95⁺ and dopamine in children is reliably associated with carrying the T-allele and TT-genotype gene *ANKK1/DRD2* (rs18004976) and G-allele and GG-type *TNF* (rs1800629) in relation to carriers of the SS gene type RSTN-1 and RSK-7 (RST gene) regardless of the sampled sample ($p < 0.05$), reaching maximum values in the carriers of the TT genotype of the *ANKK1/DRD2* gene (rs18004976) and GG genotype of the *TNF* gene (rs1800629) in the observation group. The difference between the frequency distribution of the alleles and the genotypes of the candidate genes between the analyzed groups was reliable (TT gene type *ANKK1/DRD2* (rs18004976) (OR=2.43; 95% CI=1.43-4.15; $p=0.04$); GG gene type *TNF* (rs1800629) (RSCI=66.0.95%; RSCI=0.), that verifies the contribution of genetic predisposition to the development of «polar tension syndrome» in children in extreme climatogeographic conditions of the circumpolar territories of Eastern Siberia.

Keywords: the «polar tension syndrome», children, dopamine, apoptosis, genetic polymorphism, candidate genes.

Введение. «Синдром полярного напряжения», или «северный стресс» - это комплекс специфических изменений регуляторных и обменных процессов в организме вследствие исто-

щения адаптационных резервов в экстремальных климатогеографических условиях приполярных территорий. Феномен «синдрома полярного напряжения» и его последствия рассматриваются как полисиндром, характеризующийся нарушениями метаболизма, угнетением детоксикационных процессов, развитием окислительного стресса, клеточной и тканевой гипоксии, повышением свертываемости крови, регенераторно-пластической недостаточностью, иммуносупрессией, эндокринными нарушениями, десинхронизацией биологических ритмов, метеопатией, функциональной асимметрией межполушарных взаимодействий и формированием хронического психозомоционального напряжения [3, 4].

Дети школьного возраста наиболее

уязвимы к стрессорному действию внешних факторов по причине активной морфофункциональной перестройки внутренних органов и систем в растущем, развивающемся организме, а также вследствие напряженности учебного процесса. Характер сочетаний симптомов «синдрома полярного напряжения» и их выраженность в значительной степени определяются наследственно-адаптивным потенциалом отдельного организма, в том числе обусловленным полиморфизмом генов иммунной и нервной регуляции [1, 2].

Изменения иммунного профиля детей, ассоциированные с полиморфизмом гена фактора некроза опухолей *TNF* (rs1800629), могут быть связаны с активацией процессов апоптоза и

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., акад. РАН, науч. руковод. ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-2356-1145, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна** – м.н.с., аспирант, nat08.11@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7271-9477, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** – д.м.н., проф., директор, root@fcrisk.ru, ORCID:0000-0001-5850-7232.

ускорением смены клеточных фенотипов в условиях Крайнего Севера, отражающих необходимость компенсации энергетических потерь и поддержания повышенного уровня цитокиновых противовоспалительных профилей, что сопровождается постоянным воспалением, иммунорегуляторным стрессом и депрессией [9]. В свою очередь, полиморфные варианты гена рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs18004976) могут быть ассоциированы с дисбалансом продукции лиганда – дофамина и плотности D2-рецепторов и, как следствие, нарушениями рецепции и изменениями эффектов, связанных с дополнительной энергетической компенсацией, что одновременно является фактором постоянного поддержания высокой стрессовой готовности и формирования депрессии («синдрома полярного напряжения») [6].

Следовательно, изучение особенностей полиморфизма генов нейромимунной регуляции рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629) как возможных маркеров предрасположенности к развитию «синдрома полярного напряжения» у детей школьного возраста (7-13 лет), проживающих на приполярной территории, является особо актуальным в аспекте своевременной диагностики и эффективной профилактики на ранних стадиях его формирования.

Цель работы: изучить особенности полиморфизма *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и *TNF* (rs1800629) как кандидатных генов предрасположенности к формированию «синдрома полярного напряжения» у детей, проживающих на приполярной территории Восточной Сибири.

Материал и методы. Обследовано 717 детей в возрасте 7-13 лет (средний возраст $10,3 \pm 0,5$ года), национальность – русские. Группу наблюдения составили 136 детей (72 мальчика – 52,9%, 64 девочки – 47,1%) в возрасте $9,8 \pm 0,8$ года, постоянно проживающих на приполярной территории Восточной Сибири (69° с.ш.). Группу сравнения составили дети – 581 чел. (284 мальчика – 48,9%, 297 девочек – 51,1%) в возрасте $10,6 \pm 0,9$ года, проживающие на территории средней широты данного региона (56° с.ш.). Минимальный размер репрезентативной выборки с доверительной вероятностью 95% для группы наблюдения составляет 128 ± 7 чел., для группы сравнения – 275 ± 4 чел. Критерии включения: возраст детей, постоянное проживание на данной территории, принадлежность к

основной медицинской группе (I группа здоровья), отсутствие указаний о приёме иммунокорректирующих лекарственных средств. Критерии исключения: возраст младше 7 лет и старше 13 лет, принадлежность ко II, III, IV или V группе здоровья, хронические соматические заболевания в стадии обострения, приём иммунокорректирующих лекарственных средств в последние 6 месяцев.

Для диагностики нарушений когнитивного мышления как возможных проявлений «северного стресса» у обследованных детей использовали методику словесно-цветовой интерференции, или тест STROOP.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Родители или иные законные представители детей подписали добровольное информированное согласие на проведение медицинского обследования.

Определение содержания TNFR и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCalibur («Becton Dickinson», США) с использованием универсальной программы «CellQuestPro». Уровень продукции дофамина определяли методом ИФА согласно инструкции к коммерческому набору Dopamine ELISA Fast Track (Labor Diagnostika Nord GmbH, Германия) на анализаторе Infinite F50 («Tecan Austria GmbH», Австрия).

Статистическая обработка результатов реализована в пакете прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, USA). Для определения характера распределения данных в обследованных выборках использовали критерий Шапиро-Уилка. Для оценки уровня достоверности полученных данных использовали параметрический критерий Стьюдента с учётом нормального распределения переменных в сравниваемых группах. В случае отклонения от нормального распределения, для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения (X) и его стандартной ошибки (SE) изученных показателей. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

SNP генов рецептора дофамина

ANKK1/DRD2 (rs1800497) и фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629) проанализированы с применением методики ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Real Time System C1000 Thermal Cycler (BioRAD, Singapore). Генетический материал был выделен из буккального соскоба с использованием комплекта реагентов для экстракции ДНК «АмплиПрайм ДНК-сорбВ Форма 2 вариант 100» (ООО «НекстБио» Россия) сорбентным методом. Для определения генетического полиморфизма исследуемых генов использовали тест-системы («Синтол», Россия) - набор реагентов для определения SNP: C2137T *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и G308A *TNF* (rs1800629). Для определения генотипа человека применяли метод аллельной дискриминации в программе TaqMan. Расчет распределения частот генотипов и аллелей по равновесию Харди-Вайнберга, а также показателя отношения шансов OR и его 95%-ного доверительного интервала (CI) проводился с помощью онлайн-программ «SNPStat» и «Gen-Expert».

Результаты и обсуждение. По результатам проведённого нейропсихологического тестирования (тест STROOP) группа наблюдения статистически значимо различалась с группой сравнения снижением показателей образной и числовой памяти, уровня внимания, признаками эмоциональной нестабильности, частыми головными болями и нарушением сна как возможными проявлениями «синдрома полярного напряжения».

Результаты генотипирования обследованных детей позволили выявить полиморфные варианты генов рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629), характеризующие признаки возможной генетической предрасположенности к развитию «синдрома полярного напряжения» у детского населения приполярной территории Восточной Сибири, ассоциированной с дезадаптационными нарушениями иммунной и нейрогуморальной регуляции. Распределение частот аллелей и генотипов данных генов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p < 0,05$) и описывается мультипликативной (тест χ^2 , $df = 1$) и аддитивной (тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов, $\chi^2 = [0,1,2]$, $df = 1$) моделями наследования (табл. 1).

Полиморфизм гена рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs1800497) у детей с признаками «синдрома полярного напряжения», проживающих

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов генов *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и *TNF* (rs1800629) у детей с проявлениями «синдрома полярного напряжения»

SNP	Генотип / аллель	Группа наблюдения (n=136)	Группа сравнения (n=581)	OR	
				знач.	95% CI
<i>ANKK1/DRD2</i> (rs1800497)	CC	0,611	0,644	0,87	0,59 – 1,27
	CT	0,213	0,275	0,71	0,46 – 1,12
	TT	0,176	0,081	2,43	1,43 – 4,15
	C	0,717	0,781	0,71	0,53 – 0,95
	T	0,283	0,219	1,41	1,05 – 1,90
<i>TNF</i> (rs1800629)	GG	0,831	0,747	1,66	1,02 – 2,70
	GA	0,162	0,225	0,66	0,40 – 1,09
	AA	0,007	0,028	0,26	0,03 – 1,99
	G	0,912	0,860	1,68	1,07 – 2,64
	A	0,088	0,140	0,59	0,38 – 0,93

Примечание. $\chi^2[T(ANKK1/DRD2)]^2 = 5,10$, $p = 0,02$; $\chi^2[TT(ANKK1/DRD2)]^2 = 4,03$, $p = 0,04$; $\chi^2[G(TNF)]^2 = 5,22$, $p = 0,02$; $\chi^2[GG(TNF)]^2 = 4,93$, $p = 0,03$.

Таблица 2

Содержание TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с проявлениями «синдрома полярного напряжения»

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=136)	Группа сравнения (n=581)	p
TNFR, %	1 – 3	5,703±0,683*	3,842±0,586	0,001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, %	15 - 25	25,755±0,967	22,900±0,916	0,032
Дофамин, пг/см ³	5,6 - 44	59,358±2,133*	36,945±5,899	0,001

* Различия с референтным уровнем статистически значимы ($p < 0,05$)

на севере Восточной Сибири, характеризуется статистически значимым повышением частоты T-аллеля и соответствующего гомозиготного TT-генотипа относительно группы сравнения ($p < 0,05$), сопряженным с пониженной экспрессией данного гена и, как следствие, снижением плотности D2-рецепторов дофамина. В свою очередь, установленное в группе наблюдения статистически значимое повышение продукции их лиганда – дофамина – по отношению к группе сравнения и референтному уровню ($p < 0,05$) (табл. 2) является ответом на условия острого стресса, а геномно-опосредованное угнетение рецепции усиливает эффекты, сопряженные с персистирующим несвязанным лигандом. Показано, что именно острое воздействие непредсказуемых и неконтролируемых стрессорных факторов, к которым можно отнести резкие и внезапные колебания климатогеографических параметров приполярных территорий, приводит к увеличению внеклеточного содержания дофамина в мезокортикальной системе и стриатуме вследствие импульсной фазической активации дофаминэргических нейронов, тогда как хронический умеренный стресс угнетает продукцию данного нейромедиатора, обуславливая развитие депрессии в дальнейшем [5, 6].

Одновременно в группе наблюдения установлены повышенная частота G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629), а также признаки гиперэкспрессии маркера клеточной гибели лимфоцитов – CD3⁺CD95⁺ по отношению к группе сравнения, а также рецептора фактора некроза опухоли TNFR по отношению к группе сравнения и референтному интервалу ($p < 0,05$). Физиологический смысл избыточности апоптоза лимфоцитов в экстремальных климатогеографических условиях северных территорий связан с ускорением жизненного цикла клеток и смены клеточных фенотипов, отражающих необходимость компенсации энергетических потерь и поддержания стабильности цитокиновых профилей, что сопровождается иммунорегуляторным стрессом в виде иммуносупрессии [9, 10].

Результаты сравнительного анализа уровня продукции TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с различными полиморфными вариантами генов *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и *TNF* (rs1800629) демонстрируют схожие тенденции изменения данных индикаторных показателей для выявленных полиморфных маркеров как в общей выборке

($n=717$), так и изолированно в группе наблюдения ($n=136$) и группе сравнения ($n=581$) (рис. 1, 2). У детей-носителей TT-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в общей выборке и сравниваемых группах установлено статистически значимое повышение содержания дофамина, TNFR и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов по отношению к носителям CC-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и AA-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в тех же группах ($p < 0,05$), что демонстрирует признаки возможной генетической предрасположенности к изменениям нейроиммунного

профиля, характеризующих развитие северного стресса, в том числе и у населения 56° с.ш., но в меньшей степени. Установлено, что уровень продукции TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с TT-генотипом гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и GG-генотипом гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения статистически значимо превышает аналогичные значения, показанные у детей с теми же генотипами в группе сравнения и общей выборке ($p < 0,05$). Выявленные максимальные значения содержания TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у носителей TT-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и GG-

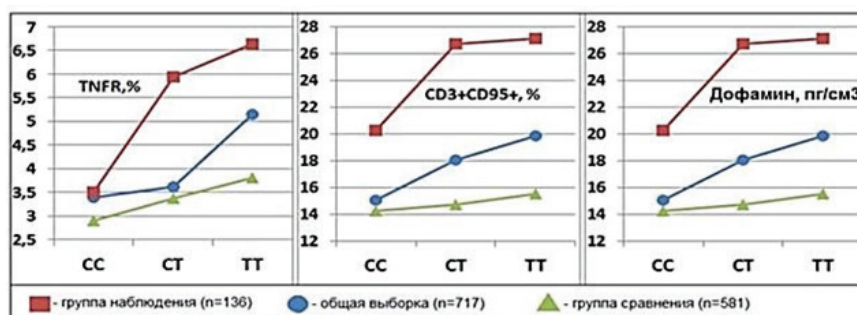


Рис. 1. Изменение продукции TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с различными генотипами гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497)

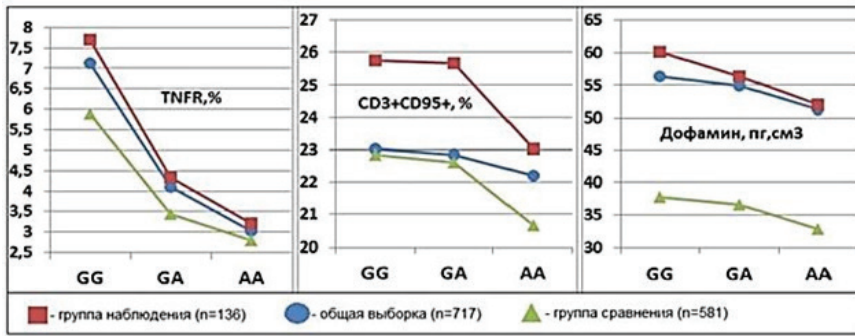


Рис. 2. Изменение продукции TNFR, CD3+CD95+ и дофамина у детей с различными генотипами гена *TNF* (rs1800629)

генотипа гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения подтверждают, что экстремальность условий проживания реализует генетически обусловленный нейроиммунный механизм формирования «синдрома полярного напряжения» у детей.

Иммунная и нервная системы функционируют в постоянном взаимодействии, обеспечивая гомеостаз организма в изменяющихся условиях окружающей среды. Так, дофамин при специфическом связывании с рецепторами выступает корегулятором иммунной системы, обеспечивая взаимосвязь не только между нейронами, но и между иммунными клетками. Лимфоциты периферической крови человека экспрессируют рецепторы и транспортные белки дофамина, а также синтезируют эндогенный дофамин – адреналин и норадреналин. При связывании дофамина со специфическими D2- и D3-рецепторами наблюдаются активация интегрин-зависимого хемотаксиса, селективной адгезии к межклеточному матриксу и усиление миграции цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов, а также признаки гиперпродукции провоспалительных цитокинов – TNFα и IFNγ [8, 11]. Считается, что дофамин-индуцированная цитотоксичность не связана с активацией рецепторов и проявляется через спонтанное окисление, приводящее к вызванной окислительным стрессом запрограммированной гибели лимфоцитов, признаки которой наблюдаются у обследованных детей с «синдромом полярного напряжения» [7].

Заключение. Генетический профиль детей с «синдромом полярного напряжения», проживающих на приполярной территории Восточной Сибири,

характеризуется повышением частот Т-аллеля и ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976), а также G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629), сопряженных с повышением уровня содержания TNFR, CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов и дофамина относительно референтного уровня и группы сравнения ($p < 0,05$), что указывает на признаки избыточной клеточной гибели и хронического воспаления как проявлений иммунного механизма формирования острых стрессовых реакций, ассоциированных с дофамин-обусловленной гиперсимпатикотонией. Вариативность экспрессии TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина в общей выборке, в группе наблюдения и группе сравнения характеризуется статистически значимым повышением уровня их продукции у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) по отношению к носителям CC-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и AA-генотипа гена *TNF* (rs1800629) во всех проанализированных выборках ($p < 0,05$), демонстрируя вклад генетического полиморфизма в формирование «синдрома полярного напряжения». Выявленные максимальные значения содержания TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения подтверждают сочетанный вклад генетической предрасположенности и условий проживания в приполярной зоне в формирование у детей «синдрома полярного напряжения».

Литература

1. Гигиенические аспекты воздействия факторов среды обитания на формирование

здоровья учащихся / Р.Д. Девришов, В.В. Колонин, В.Н. Филяев, И.А. Кудряшева // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019; 27(4):530-535.

Hygienic aspects of influence of environmental factors on formation of schoolchildren's health. Devrishov PD, Kolomin VV, Filyaev VN, Kudryasheva IA. I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019; 27(4):530-535. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019274530-535

2. Никоношина Н.А., Долгих О.В. Особенности иммунной и эндокринной регуляции детского населения севера Сибири, ассоциированные с полиморфизмом гена *MTNR1A* (rs34532313) // Здоровье населения и среда обитания. 2020; 5: 25-28.

Nikonoshina NA, Dolgikh OV. Characteristics of immune and endocrine regulation associated with *MTNR1A* gene polymorphism (rs34532313) in the child population in the north of Siberia. Public Health and Life Environment. 2020; 5:25-28. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-25-28

3. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // Известия Коми НЦ УрО РАН. 2017; 4(32):33 – 40

Solonin YuG, Boyko ER. Medical and physiological problems of the Arctic. Proceedings of the Komi Science Center of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences. 2017; 4(32):33 – 40

4. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012; 19(1):3 – 11.

Hasnulin VI, Hasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. Human ecology. 2012; 19(1):3-11. DOI: 10.17816/humeco17512

5. Baik J-H Stress and the dopaminergic reward system. Exp Mol Med. 2020; 52(12):1879-1890. DOI: 10.1038/s12276-020-00532-4

6. Dopaminergic Signaling in the Nucleus Accumbens Modulates Stress-Coping Strategies during Inescapable Stress. W Cui, T Aida, H Ito, K Kobayashi, Y Wada, S Kato, T Nakano, M Zhu, K Isa, K Kobayashi, T Isa, K Tanaka, H Aizawa. J Neurosci. 2020; 40(38):7241-7254. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0444-20.2020.

7. Matt SM, Gaskill PJ. Where is dopamine and how do immune cells see it? Dopamine-mediated immune cell function in health and disease. J. Neuroimmune Pharmacol. 2020; 15:114-164.

8. The role of dopamine receptors in lymphocytes and their changes in schizophrenia. MA Penedo, T Rivera-Baltanás, D Pérez-Rodríguez, J Allen, A Borrajo, D Alonso-Crespo, C Fernández-Pereira, M Nieto-Araujo, S Ramos-García, C Barreiro-Villar, HJ Caruncho, JM Olivares, RC Agís-Balboa. Brain, Behavior, & Immunity – Health. 2021; 12:100199 DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100199

9. TNFR signalling and its clinical implications. W-Y Tseng, Y-S Huang, H-H Lin, S-F Luo, F McCann, K McNamee, F Clanchy, R Williams. Cytokine. 2018; 101:19-25. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.08.02

10. Risso V, Lafont E, Le Gallo M. Therapeutic approaches targeting CD95/CD95 signaling in cancer and autoimmune diseases. Cell Death Dis. 2022; 13:248

11. Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. Front Pharmacol. 2020; 11:394. DOI: 10.3389/fphar.2020.00394

М.П. Дуткин, С.С. Слепцов, С.С. Слепцова

ПРОБЛЕМА СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ И СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.19

УДК 614.2(571.56)

Представлен анализ данных о самоубийствах в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) с 2000 по 2021 г., а также их связи с распространенностью алкоголизма и психическими расстройствами. Общая частота самоубийств в Якутии снизилась, но все еще значительно превышает среднероссийские показатели. Злоупотребление алкоголем считается одной из основных причин самоубийств, особенно среди коренного населения. Наблюдается прямая корреляция между распространенностью алкогольной зависимости и суицидами, а также заболеваемостью алкоголизмом и психическими расстройствами. Однако не установлена связь между этими показателями и смертностью от самоубийств в Арктической зоне РС(Я). Проблема вызвана в том числе недостаточным диагностированием психических и аддиктивных расстройств из-за кадрового дефицита квалифицированных врачей в регионе. Авторы статьи приходят к выводу о необходимости усиления профилактики алкоголизма и суицидального поведения, а также повышения качества и доступности психиатрической помощи в Арктической зоне.

Ключевые слова: суицид, самоубийства, алкогольная зависимость, алкоголь, Арктическая зона, Якутия.

An analysis of data on suicides in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia) from 2000 to 2021 is presented, as well as their relationship with the prevalence of alcoholism and mental disorders. Official data show that during this period, 8,160 people, mostly men of working age, committed suicide in Yakutia. The overall suicide rate in the region has decreased, but is still significantly higher than the Russian average. Alcohol abuse is considered a leading cause of suicide, especially among indigenous people. There is a direct correlation between the prevalence of alcohol dependence and suicide, as well as the incidence of alcoholism and mental disorders. However, the connection between these indicators and mortality from suicide in the Arctic zone has not been established. The problem is caused, among other things, by insufficient diagnosis of mental and addictive disorders due to a shortage of qualified doctors in the region. The authors of the article come to the conclusion that it is necessary to strengthen the prevention of alcoholism and suicidal behavior, as well as improve the quality and availability of psychiatric care in the Arctic zone.

Keywords: suicide, alcohol addiction, alcohol, Arctic zone, Yakutia.

Введение. За последние два десятилетия как в мире, так и в России отмечается значительное снижение количества суицидов. Так, с 2000 по 2022 г. среднероссийский коэффициент смертности от суицидов уменьшился в 3,5 раза, т.е. с 38,8 чел. до 11 чел. на 100 тыс. населения. Однако необходимо учитывать, что РФ является единственной страной, в которой региональные показатели смертности от суицидов в силу разных причин могут отличаться в десятки раз. Так, по данным Росстат от 2019 г., в пятерке наиболее благополучных в этом отношении регионов (Ингушетия, Чечня, Сахалинская и Астраханская области, Хабаровский край) показатель на 100 тыс. населения составлял 0,2-1,1 чел.,

а в пятерке наименее благополучных это значение варьировало от 28,8 до 35,6 чел. Кроме того, известно, что мужчины в 5-6 раз чаще совершают самоубийства, а частота суицидов в сельской местности в 2 раза выше, чем в городах [1]. Таким образом, средние показатели по стране не совсем объективно отображают реальную ситуацию с суицидами.

В Якутии показатель смертности от самоубийств издавна существенно превышает среднероссийские данные. Еще в конце 1920-х гг. этот факт отметил в своем исследовании Д.Т. Шепилов [7], впоследствии член-корреспондент РАН и министр иностранных дел СССР. К тому же, по данным ряда современных ученых, кластеризация суицидов наблюдается в местах проживания малочисленных народов [5, 8, 10]. Важно указать, что даже в пределах региона частота суицидов достаточно изменчива. Особенно острая ситуация отмечена в некоторых арктических улусах [2].

Цель: проанализировать данные по самоубийствам в Арктической зоне Якутии (АЗ РС(Я)) и определить современные тенденции суицидального поведения в динамике с учетом общей заболеваемости синдромом алкоголь-

ной зависимости (САЗ) и алкогольными психозами (АП) (2000-2021 гг.).

Материалы и методы. Проанализированы материалы организационно-методических отделов ГБУ РС(Я) «Якутский психоневрологический диспансер» и «Якутский наркологический диспансер», а также данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) о заболеваемости и смертности населения в 13 улусах, входящих в состав АЗ РС(Я) - Абыйский, Аллаиховский, Анабарский, Булунский, Верхнеколымский, Верхоянский, Жиганский, Момский, Нижнеколымский, Оленекский, Среднеколымский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский с 2000 по 2021 г. Уровень суицидов указан по градации ВОЗ: низкий (до 10 чел./100 тыс. населения), средний (10-20 чел.), высокий (≥ 20) уровни. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26.

Результаты исследования. Согласно официальным данным, с 2000

ДУТКИН Максим Петрович – к. филос. н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, maksdutkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6229-4345>; **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск, sachaja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2482-2928>; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>

по 2021 г. в Якутии покончили жизнь самоубийством 8160 чел., из которых подавляющее большинство (>85 %) являлись людьми трудоспособного возраста, преимущественно мужчинами (соотношение 6 : 1).

Но, как и в целом по РФ, в регионе отмечается постепенное снижение частоты показателя суицидов. Если в 2000-2010 гг. совершалось в среднем по 453,4 суицида в год, то в 2011-2021 гг. этот показатель снизился в 1,6 раза (288,5 случая). Однако рис. 1 наглядно иллюстрирует, что в АЗ РС(Я) частота суицидов всегда значительно превышала данные по РФ (в 2000-2010 гг. – в 2,8 раза, 2011-2021 гг. – в 3,5 раза) и Якутии (в 1,8 раза за весь период исследований). В то же время необходимо учитывать тот факт, что из-за малонаселенности арктических улусов даже единичные случаи суицидов могут приводить к резким колебаниям рассматриваемых показателей.

По абсолютным показателям за последние 3 учетных года (2019-2021 гг.) в АЗ РС(Я) зафиксировано 87 суицидов (табл. 1). Максимальное их количество отмечено в Среднеколымском (19 чел.), Верхоянском (15 чел.), Анабарском (9 чел.) улусах. Отсутствие случаев суицидов в Верхнеколымском улусе объясняется, скорее всего, незначительным количеством представителей местного населения: по данным ВПН-2010, в районе проживало 1950 саха, юкагиров, эвенов, эвенков и долган.

Количество мужчин-самоубийц АЗ РС(Я) превышало количество женщин-самоубийц в 5,4 раза. От общего числа совершенных суицидов по Якутии на АЗ РС(Я) приходится 14,1%. Для сравнения: в общей структуре региональной смертности доля арктических улусов составляет в среднем 8,8%.

Согласно литературным данным, большая часть суицидов в РФ связана с употреблением алкоголя [6, 9]. Например, каждый четвертый суицидент в Забайкальском крае страдал синдромом зависимости от алкоголя [4]. К слову, Забайкальский край входит в число субъектов РФ с высокими показателями суицидальной смертности. Очевидно, что злоупотребление алкоголем значительно повышает уровень смертности и от других внешних причин, например, убийств, случайных отравлений алкоголем и т.д., особенно у коренного населения [3].

К сожалению, распространенность САЗ и АП в Якутии все еще остается

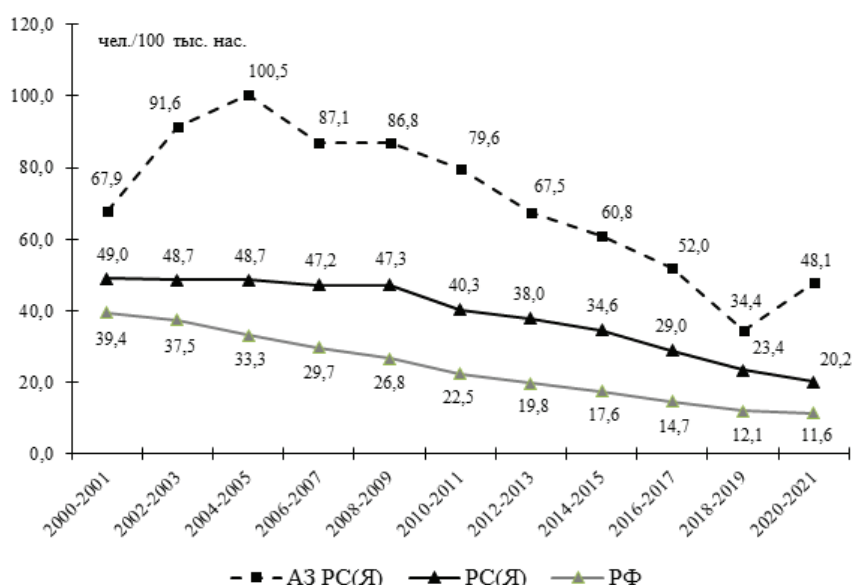


Рис. 1. Смертность от самоубийств в Якутии и России

крайне высокой – в 2000-2010 гг. она превышала российские показатели на 20,6%, а в 2011-2021 гг. эта разница возросла на 46,5%, т.е. 1589 против 1092 случаев на 100 тыс. населения. Еще острее сложилась ситуация в АЗ РС(Я): за два десятилетия очевидного снижения общей заболеваемости не наблюдалось и в разные годы данный показатель варьировал от 1942,4 до 2326,8 случая/100 тыс. населения (рис. 2).

Нами установлена выраженная прямая коррелятивная связь распространенности алкогольной зависимости и суицидов (для РФ $r < 0,001$, $g_{xy} = 0,976$, сильная связь; для РС(Я) $r = r < 0,001$, $g_{xy} = 0,958$, сильная связь), а также заболеваемости алкоголизмом и суицидами (для РФ $r < 0,001$, $g_{xy} = 0,969$, сильная связь; для РС(Я) $r = r < 0,001$, $g_{xy} = 0,814$, сильная связь). Однако никакой видимой взаимосвязи по указанным показателям и смер-

Таблица 1

Абсолютное количество жертв суицида на территории АЗ РС(Я), 2019-2021 гг.

Улусы	Годы						всего за 3 года, чел.	
	2019		2020		2021			
	абс. кол-во муж.	на 100 тыс. жен.	абс. кол-во муж.	на 100 тыс. жен.	абс. кол-во муж.	на 100 тыс. жен.		
Абыйский	0	0	0	0	1	1	51,5	2
Аллаиховский	0	1	1	1	1	0	37,2	4
Анабарский	1	1	4	0	3	0	82,2	9
Булунский	0	0	4	1	2	1	35,2	8
Верхнеколымский	0	0	0	0	0	0	-	0
Верхоянский	5	0	4	3	3	0	27,4	15
Жиганский	3	0	2	0	0	1	24,0	6
Момский	0	0	1	0	1	0	24,9	2
Нижнеколымский	0	0	3	0	3	0	71,6	6
Оленекский	0	0	2	0	2	0	46,2	4
Среднеколымский	5	3	5	1	4	1	69,1	19
Усть-Янский	2	0	1	1	0	0	-	4
Эв.-Бытантайский	2	1	1	1	1	2	103,8	8
Всего по Арктике	18	6	28	8	21	6	42,2	87
Всего по РС(Я)	185	37	165	35	171	24	19,8	617
в % от общ. кол-ва умерших по Якутии	9,7	16,2	17,0	22,9	12,3	25,0	-	14,1

тностью от суицидов по АЗ РС(Я) нами не установлено ($p=0,58$ и $0,74$ соответственно).

Подобная закономерность установлена между показателями по суицидам и первичной заболеваемостью психическими расстройствами: для РФ $p<0,001$, $r_{xy}=0,918$, сильная связь; для РС(Я) $p<0,001$, $r_{xy}=0,771$, сильная связь; для Арктической зоны подобной взаимосвязи также не выявлено ($p=0,506$).

Любопытно, что наблюдались четкая прямая количественная взаимосвязь суицидов в Арктической зоне с показателями распространенности и заболеваемости алкоголизма и психических заболеваний в РФ и РС(Я), чего не наблюдается при сравнении с аналогичными показателями в АЗ РС(Я) (табл. 2).

Наиболее вероятной причиной вышеизложенного может быть кадровый дефицит в Арктической зоне врачей-наркологов. Этим и объясняются сравнительно низкие по сравнению с региональными показателями данные по первичной заболеваемости САЗ (включая АП) в северных районах. По той же причине в отдаленных районах Якутии отсутствует должная диагностика психических болезней, что привело к тому, что официальные данные по первичной заболеваемости психическими расстройствами в АЗ РС(Я) в 3,7 раза ниже, чем среднероссийские показатели. Следует отметить, что по состоянию на октябрь 2023 г. не заняты вакантные места районных врачей-психиатров в 9 улусах РС(Я), в т.ч. в двух арктических - Анабарском и Момском. Из 137 штатных единиц врачей-психиатров в Якутском республиканском психоневрологическом диспансере, обеспечивающем охрану психического здоровья Республики Саха (Якутия), на октябрь 2023 г. заполнены только 77 единиц.

Выводы. Анализ данных показал, что уровень суицидов в Арктической зоне РС(Я) характеризовался как высокий и превышал среднероссийские показатели в 2,8-3,3 раза, региональные – в 1,8 раза. Одной из наиболее весомых причин этого является не только широкое распространение депрессивных и тревожных расстройств у населения Севера, но и высокая заболеваемость синдромом алкогольной зависимости.

Профилактика алкоголизма как непосредственного триггера суицидального поведения у представителей коренных популяций Арктики яв-

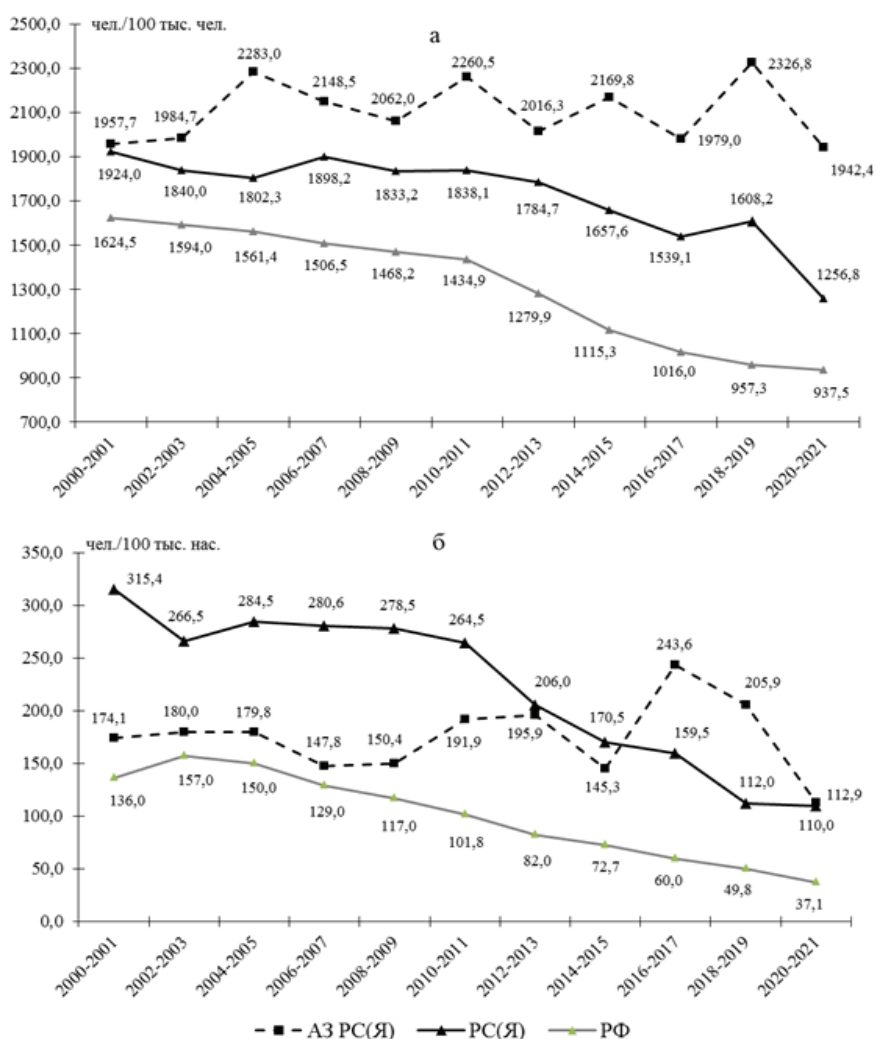


Рис. 2. Распространенность (а) и первичная заболеваемость (б) САЗ (включая АП) в Якутии и России

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа суицидов в АЗ РС(Я) с показателями распространенности и заболеваемости психическими расстройствами и алкоголизмом в РС(Я) и РФ

Показатель	Психические расстройства					
	Распространенность			Первичная заболеваемость		
	АЗ РС(Я)	РС(Я)	РФ	АЗ РС(Я)	РС(Я)	РФ
Коэффициент корреляции	0,251	0,783**	0,610**	0,150	0,609**	0,781**
Значение р	0,260	0,000	0,003	0,506	0,003	0,000
	Синдром алкогольной зависимости, включая алкогольные психозы					
	Распространенность			Первичная заболеваемость		
	АЗ РС(Я)	РС(Я)	РФ	АЗ РС(Я)	РС(Я)	РФ
Коэффициент корреляции	0,125	0,663**	0,770**	-0,075	0,741**	0,850**
Значение р	0,580	0,001	0,000	0,740	0,000	0,000

Примечание. Полу жирным выделены статистически значимые результаты ($p<0,01$).

ляется важным направлением в деле профилактики самоубийств.

Кроме того, необходимо повышать качество и доступность психиатрической, психотерапевтической и наркологической помощи населению Арктических улусов, усилить профилактику суицидального поведения и алкоголизма у жителей Севера.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 7161 на выполнение НИР «Эффективность системы здравоохранения арктической зоны Республики Саха (Якутия) в контексте инновационного развития: анализ и прогноз. Этап 1».

Литература

1. Аминов И. Самоубийства и их профилактика в Российской Федерации, 2021 год: основные факты // Демоскоп Weekly. 2021. № 911-912. URL: <https://www.demoscope.ru/weekly/2021/0911/suicide.php>
1. Аминов И. Suicides and their prevention in the Russian Federation, 2021: basic facts // Demoscope Weekly. 2021. № 911-912. URL: <https://www.demoscope.ru/weekly/2021/0911/suicide.php>
2. Дуткин М.П. Распространенность самоубийств по районам Республики Саха (Якутия) за последние 5 лет // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. 2022. № 3 (28). С. 22-28.
2. Dutkin M. P. Prevalence of suicides by districts of the Republic of Sakha (Yakutia) for the last 5 years // Bulletin of M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. 2022. № 3 (28). P. 22-28
3. Жегусов Ю.И., Корякина З.И., Бессонова О.Г. Этнические особенности алкоголизации в Республике Саха (Якутия): модели потребления // Социологические исследования. 2020. № 3. С. 100-107. DOI 10.31857/S013216250008809-2.
3. Zhegusov Y.I., Koryakina Z.I., Bessonova O.G. Ethnic characteristics of alcoholization in the Republic of Sakha (Yakutia): consumption patterns // Sociological Studies. 2020. № 3. P. 100-107. DOI 10.31857/S013216250008809-2.
4. Сахаров А.В., Говорин Н.В. Суицидальное поведение и потребление алкоголя: оценка взаимосвязей на популяционном уровне // Суицидология. 2015. №2(19). С. 35-44.
4. Sakharov A.V., Govorin N.V. Suicidal behavior and alcohol consumption: assessment of interrelationships at the population level // Suicidology. 2015. №2(19). P. 35-44.
5. Семенова Н.Б. Распространенность и факторы риска самоубийств среди коренных народов: обзор зарубежной литературы // Суицидология. 2017. Т. 8, № 1(26). С. 17-38. EDN YKVDEN.
5. Semenova N.B. Prevalence and risk factors of suicide among indigenous peoples: a review of foreign literature // Suicidology. 2017. Т. 8, № 1(26). P. 17-38. - EDN YKVDEN.
6. Шельгын К.В., Сумароков Ю.А., Малавская С.И. Смертность от самоубийств в Арктической зоне Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1(59). С. 4. EDN YTCUSW.
6. Shelygin, K.V., Sumarov Y.A., Malyavskaya S.I. Suicide mortality in the Arctic zone of the Russian Federation // Social Aspects of Public Health. 2018. № 1(59). P. 4. EDN YTCUSW.
7. Шепилов Д.Т. Самоубийства в Якутии: этюд. // Сб. трудов исследовательского общества «Саха кэскилэ». 1928. Вып. 5. С. 1-27
7. Shepilov D.T. Suicides in Yakutia: etude. // Coll. Works of the Research Society "Sakha keskile". 1928. Issue. 5. P. 1-27
8. Ferreira M.E., Matsuo T., Souza R.K. Demographic characteristics and mortality among indigenous peoples in Mato Grosso do Sul State, Brazil // Cad. Saude Publica. 2011. Vol. 27, № 12. P. 2327-2339.
8. Hufford MR. Alcohol and suicidal behavior. ClinPsychol Rev 2001; 21(5): 797-811.
9. MacDonald J.P., Ford J.D., Willox A.C. et al. A review of protective factors and causal mechanisms that enhance the mental health of Indigenous Circumpolar youth // Int. J. Circumpolar Health. – 2013. – Vol. 72.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.П. Воробьева, Ю.В. Быков, В.А. Батурин, А.А. Муравьева, В.В. Массоров

НАРУШЕНИЯ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.20

УДК: 616-092

В предлагаемом обзоре рассмотрено участие гликокаликса (ГК) в патогенезе таких заболеваний, как сахарный диабет, сепсис, COVID-19, политравма, преэклампсия, эпилепсия и др. Описано уменьшение толщины ГК у пациентов с сахарным диабетом. Также отмечено влияние гипергликемии на структуру ГК. При сепсисе ГК повреждается свободными радикалами кислорода, которые высвобождаются циркулирующими лейкоцитами, что в свою очередь запускает каскад реакций, которые приводят к системному отеку, гиповолемии с дальнейшим развитием повреждения органов и тканей. При тяжёлой травме отмечается повреждение ГК, что сопровождается выделением синдекана, гепарансульфата, гиалуроновой кислоты в кровоток. Преэклампсия также сопряжена с повреждением ГК, что можно выявить по повышению специфических маркеров. Эпилепсия и многие другие неврологические заболевания связаны с нарушением гематоэнцефалического барьера, нарушение функции которого связано с дисфункцией ГК.

Ключевые слова: гликокаликс, сепсис, преэклампсия, политравма, эпилептический статус, коронавирусная инфекция, синдекан, гиалуроновая кислота.

This review studies the involvement of glycocalyx (GC) in pathogenesis of diseases such as diabetes mellitus, sepsis, COVID-19, trauma, preeclampsia, epilepsy, etc. A decrease in the thickness of GC in patients with diabetes mellitus has been described. The influence of hyperglycemia on the structure of GC has also been noted. In sepsis, GC is damaged by oxygen free radicals, which are released by circulating leukocytes, which in turn triggers a cascade of cascades that lead to systemic edema, hypovolemia with further development of damage to organs and tissues. In severe injury, damage to GC is observed, which is accompanied by the release of syndecan, heparan sulfate, and hyaluronic acid in the opposite direction. Preeclampsia is also associated with GC damage, which may indicate the development of distinctive markers. Epilepsy and many other neurological diseases occur with disruption of the blood-brain barrier, the dysfunction of which is associated with GC dysfunction.

Keywords: glycocalyx, sepsis, preeclampsia, polytrauma, status epilepticus, coronavirus infection, syndecan, hyaluronic acid.

ВОРОБЬЁВА Анна Павловна – врач анестезиолог-реаниматолог, Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филлипского (г. Ставрополь), ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>, a.v.955@yandex.ru;

Ставропольский гос. медицин. ун-т МЗ РФ: **БЫКОВ Юрий Витальевич** – к.м.н., доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>, yubikov@gmail.com, **БАТУРИН Владимир Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>, **МУРАВЬЁВА Алла Анатольевна** – к.м.н., доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>; **МАССОРОВ Владислав Викторович** – ординатор, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>.

Введение. Гликокаликс (ГК) представляет собой гелеобразный полисахаридно-белковый слой, покрывающий поверхность эндотелиальных клеток сосудов. На современном этапе медицины крайне важна максимально ранняя диагностика дисфункции ГК при критических состояниях, т.к. повреждение эндотелиального ГК, нарушение его структуры является предиктором в развитии многих патологических процессов и их осложнений [1]. Особенно остро данный вопрос стоит в практике врача интенсивной терапии, поскольку своевременная диагностика нарушений ГК способна улучшить прогноз течения болезни и повысить шансы на выживание [2]. Повреждение ГК и развитие эндотелиальной дисфункции являются компонентом в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, инсульты, эпилепсия, которые широко распространены в популяции [31]. Современные методы оценки дисфункции ГК, которые наиболее применимы для использования на практике, включают в себя темнопольную микроскопию поверхностного микроциркуляторного русла и иммуноферментный анализ, с помощью которого проводят детекцию основных компонентов эндотелиального ГК, таких как синдекан, глипикан, гепарансульфат, гиалуриновая кислота и др. [3]. Ранее определение маркеров деструкции ГК в крови способно прогнозировать развитие тяжелых осложнений, что может быть полезным в практике врача интенсивной терапии с целью проведения своевременной коррекции методов лечения [31].

Диагностика и нарушения гликокаликса при некоторых критических состояниях.

Сепсис. Сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органа, вызванная нарушением регуляции реакции организма хозяина на инфекцию [37]. Сепсис и септический шок сопровождаются тяжелым повреждением эндотелиальной системы и деградацией ГК, что приводит к нарушениям регуляции гомеостаза и проницаемости сосудистой стенки, вызывая повреждение микроциркуляторного русла [39]. Конформационные изменения в структуре ГК приводят к высвобождению оксида азота, что способствует регуляции вазомоторного тонуса и тканевой перфузии [14]. Локальное и системное воспаление ведет к изменениям в структуре и физиологии ГК и в результате — к дисфункции эндотелия [4]. Разрушение ГК

при воспалении связано с усилением капиллярной проницаемости и выходом альбумина и жидкости в межклеточное пространство [4]. Деградация гепарансульфата ведет к возникновению прокоагулянтного состояния с последующим микротромбозом и потере антиоксидантных свойств с прогрессирующим окислительным повреждением эндотелия [11]. Таким образом, недостаточность системы эндотелия и ГК на фоне сепсиса запускает механизм полиорганной недостаточности (ПОН). Основными триггерами ПОН являются провоспалительные медиаторы, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (TNF) и другие молекулы, высвобождающиеся при воспалении (брадикинин, тромбин, гистамин, фактор роста эндотелия сосудов), которые вызывают повреждение и активацию компонентов ГК при септическом шоке, а также стимулируют выброс межклеточных и сосудистых молекул клеточной адгезии [22]. Эти медиаторы приводят к скоплению, адгезии и миграции лейкоцитов, что запускает воспалительные процессы в эндотелии и тканях и ведет к дальнейшему повреждению ГК с прогрессированием капиллярной утечки в интерстициальное пространство [22].

Согласно некоторым клиническим исследованиям, в день поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с сепсисом наблюдалась значительно более высокая медианная концентрация гиалуриновой кислоты и гепарансульфата в плазме крови по сравнению с контрольной группой, при этом у тех, кто умер в течение следующих 90 дней, концентрация гиалуриновой кислоты была значительно выше [29].

Было обнаружено, что концентрация синдекана-1 (СДН-1) в плазме крови у пациентов с септическим шоком была более чем в два раза выше, чем у здоровых добровольцев на 1-й день поступления в ОРИТ, и была достоверно связана с общим показателем SOFA (шкала для оценки вероятности развития сепсиса у пациентов в ОРИТ) и субшкалой коагуляции SOFA [33]. В случаях сепсиса система свертывания крови может стать патологически активированной, что приводит к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и тромбозу. Измерение свертываемости цельной крови у пациентов с сепсисом может выявить гипо-, нормальное или гиперкоагулируемое состояние, в то время как традиционные лабораторные тесты могут показать, что плазма

не обладает гиперкоагуляцией сама по себе, что приводит к гипотезе о том, что эндотелиальная дисфункция может быть основным фактором, способствующим ДВС-синдрому [30].

Согласно данным другой работы, концентрации гиалуриновой кислоты и СДН-1 были выше у пациентов с тяжелым сепсисом (сепсис с острой органной дисфункцией) и септическим шоком (сепсис с рефрактерной гипотензией, несмотря на адекватную нагрузку жидкостью) в течение первых 5 дней по сравнению с пациентами с сепсисом [6]. Кроме того, уровни гиалуриновой кислоты и СДН-1 были повышены по крайней мере в течение первых 3 дней у пациентов с септическим шоком по сравнению с пациентами с тяжелым сепсисом. Что еще более важно, у выживших пациентов концентрации гиалуриновой кислоты и СДН-1 имели тенденцию к снижению в течение пребывания в ОРИТ, в то время как у невыживших они имели тенденцию к незначительному повышению или оставались неизменными [6].

Таким образом, мониторинг прогрессирования маркеров повреждения ГК (например, гиалуриновая кислота или СДН-1) может оказаться полезным для оценки прогрессирования сепсиса и прогнозирования выживаемости.

Тяжелая травма/политравма. Несмотря на современные достижения в профилактике и лечении тяжелой травмы, травматические повреждения продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности детей и взрослых во всем мире [15]. Под политравмой понимают повреждение не менее двух областей тела с AIS ≥ 3 (Abbreviated Index Severity — сокращенная шкала повреждений) и наличие одного или нескольких дополнительных критериев тяжести состояния, таких как гипотония (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.), потеря сознания (шкала Глазго ≤ 8), ацидоз (BE $\leq -6,0$ ммоль/л), наличие коагулопатии, наличие критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР), возраст ≥ 70 лет [25]. Было обнаружено, что после первоначального прямого повреждения сосудистой поверхности и последующей воспалительной реакции стойкие нарушения целостности ГК приводят к развитию сосудистой дисфункции у взрослых с травматическими повреждениями, кульминацией которой является дисфункция органа [28]. Вызванная травмой коагулопатия может начинаться с состояния гиперкоагуляции, которое переходит в гипокоагуляцию, или на-

оборот, и может зависеть от нескольких факторов, включая степень травмы, количество и скорость вводимой внутрисосудистой жидкости и наличие избыточного фибринолиза [26]. Косвенными маркерами микроциркуляторных расстройств при политравме могут служить повышение в крови слущенных эндотелиоцитов (CD144+), а также маркеры активации и провоспалительной трансформации эндотелиоцитов, среди них: некоторые цитокины (PDGF, VEGF-A, ANGPTL2), растворимые формы рецепторов адгезии (эндотелина, E-селектина/CD62E, VCAM-1/CD106 и ICAM-1/CD54) и растворимые рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-R2/CD309), тромбомодулин (CD141) [17; 21; 43].

Концентрация СДН-1 в крови была повышена у пациентов с травмами после поступления в ОПИТ, а у пациентов с концентрацией СДН-1 выше средней наблюдалось больше признаков микроциркуляторной дисфункции [28]. В то время как дисфункция микроциркуляции со временем улучшалась, а концентрация СДН-1 снижалась, СДН-1 оставался повышенным в течение 30-50 ч по сравнению со здоровым контролем [27].

По данным исследования [20], интенсивная терапия взрослых с геморрагическим шоком, получивших травму, обычно включает сбалансированное переливание компонентов препарата крови (введение равных объемов свежзамороженной плазмы и тромбоцитов с перелитыми эритроцитами). С другой стороны, у детей геморрагический шок после тяжелой травмы обычно не возникает, что, вероятно, связано с эпидемиологией травмы и характером повреждения (т. е. более изолированной травмой головы). Кроме того, те дети, у которых наблюдается геморрагический шок, связанный с травмой, который не требует массивного переливания, чаще всего получают терапию кристаллоидными растворами [34]. Однако эта стратегия может привести к худшим клиническим исходам и, таким образом, подвергается сомнению [34]. Хотя сама травма приводит к деградации ГК, выбор раствора для внутривенной реанимации также вносит свой вклад. Когда здоровым субъектам вводили 0,9% физиологический раствор, раствор Хартмана, 4% и 20% альбумина в двойном слепом перекрестном исследовании, только 0,9% физиологический раствор показал деградацию ГК за счет увеличения содержания СДН-1 в плазме [7]. При реанимации пациентов с геморра-

гической травмой рекомендуется переход с ограниченным использованием физиологического раствора, особое внимание уделяется сбалансированным переливаниям, включающим свежзамороженную плазму [31].

Преэклампсия. Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее серьезных осложнений беременности и занимает третье место в списке причин материнской смертности, являясь основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности [9]. Она характеризуется артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией и часто отеком, а также признаками полиорганной /полисистемной недостаточности [9].

Патофизиология ПЭ до конца не выяснена, но большинство ученых сходятся во мнении, что различные степени нарушения перфузии плаценты приводят к высвобождению растворимых факторов в кровотоке матери, что приводит к дисфункции эндотелия матери [38]. Развитие ишемии плаценты характеризуется усилением апоптоза в структурах плаценты и попаданием некротических остатков и микрочастиц трофобластического происхождения в кровь матери [32]. Эти изменения инициируют запуск системного воспалительного ответа: активацию иммунных клеток и системы комплемента, синтез провоспалительных цитокинов и, следовательно, развитие эндотелиальной дисфункции [32]. Повреждение ГК вызывает утечку из капилляров, приводящую к отеку и протеинурии, нарушению регуляции тонуса сосудов, что приводит к гипертонии и нарушению микроциркуляции, а также активации системы свертывания крови и воспалительным изменениям [19].

Концентрации СДН-1 в плазме крови матери повышаются во время беременности и на сроке 14-17 недель достигают концентраций, сопоставимых с таковыми при сепсисе [23]. Циркулирующие концентрации гиалуриновой кислоты повышены при ПЭ по сравнению с нормотензивными беременностями [40].

Циркулирующие концентрации продуктов разложения ГК повышены при ПЭ по сравнению с нормотензивными беременностями. Тромбомодулин как маркер повреждения эндотелия при ПЭ был связан с тяжестью заболевания и может быть полезен у женщин с ПЭ, относящихся к группе риска [8]. Доказательства того, что эндотелиальный ГК является важным патофизиологическим звеном при ПЭ, требуют дальнейшего изучения [8].

Эпилептический статус. Эпилептический статус (ЭС) является частой опасной для жизни неотложной ситуацией, при которой пациенты страдают от непрерывных или быстро повторяющихся приступов [5]. Эти непрекращающиеся приступы приводят к смерти, ускоряют прогрессирование эпилепсии и снижают качество жизни [5]. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой динамичную и сложную сосудисто-нервную единицу, которая защищает паренхиму головного мозга от влияния факторов кровообращения, регулирует и поддерживает стабильность внутренней среды центральной нервной системы [41]. Chen и соавт. определяют ГК как компонент расширенной сосудисто-нервной системы, важной физиологической структуры, которая поддерживает надлежащий гомеостаз нейронов [10]. Нарушение ГЭБ было описано при нескольких неврологических заболеваниях [18]. Nap и соавт. отмечают, что частота приступов при эпилепсии увеличивается с увеличением проницаемости ГЭБ [18]. Было показано, что синдром мозговой грыжи, внутричерепная гипертензия, а также отек головного мозга во время эпилепсии являются ключевыми причинами ранней смерти [16]. Образуется порочный круг между отеком головного мозга и длительными судорогами, усугубляющий отек головного мозга, ускоряющий прогрессирование эпилепсии и ухудшающий исход пациентов с эпилепсией [16]. Lee и соавт. описывают снижение уровня гиалуриновой кислоты, по сравнению с контрольной группой, после эпилептического статуса. Нарушение ГК было связано с более высокой проницаемостью ГЭБ и усилением отека мозга через 72 ч после ЭС, а также снижением выживаемости и ухудшением неврологического исхода. И наоборот, своевременная терапия, направленная на поддержание ГК может уменьшить ЭС-индуцированную активацию клеток глии, утечку ГЭБ, отек мозга, уменьшить экспрессию факторов воспаления и улучшить неврологический исход. Исследование подчеркивает важность деградации ГК при отеке мозга и исходе ЭС, и указывает, что терапия гепарином может быть новой стратегией защиты мозга при ЭС [24].

Коронавирусная инфекция (COVID-19). Хотя коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) является недавно возникшим заболеванием, связанным с SARS-CoV-2, многочисленные исследования быстро выявили

микрососудистое повреждение и деградацию ГК как основные патофизиологические механизмы заболевания [35]. Подобно бактериальному сепсису, повреждение ГК при COVID-19 происходит по знакомой схеме, и деградация ГК и повреждение эндотелия, наблюдаемые при COVID-19, приводят к протромботическому состоянию, которое в тяжелых случаях приводит к мультиорганному тромбозу [35].

Fraser D. и соавт. получили данные, свидетельствующие о том, что деградация ГК была большей у пациентов с COVID-19, в отличие от сопоставимых по возрасту и полу пациентов ОРПТ без COVID-19, что, возможно, объясняет больший риск тромбоза при COVID-19 [13]. По сравнению с пациентами с COVID-19-отрицательным сепсисом у COVID-19-положительных пациентов уровень растворимого P-селектина, гиалуроновой кислоты и СДН-1 был устойчиво выше, особенно на 3-й день в отделении интенсивной терапии и впоследствии. Фактически, уровень СДН-1 продолжал повышаться в ходе 7 дней, в течение которых тестировались пациенты с COVID-19 [13].

Fraser D. и соавт. опубликовали отчет о клиническом случае 15-летней девушки, поступившей в больницу с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, и продемонстрировали, что уровень ГК в плазме крови был повышен почти в 7 раз по сравнению с контрольной группой, соответствующей возрасту и полу [13]. Измерение перфузированной пограничной области подъязычных кровеносных сосудов стало полезным прикроватным индикатором повреждения ГК. Показано, что у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, ГК тоньше по сравнению с пациентами, которым не проводилась ИВЛ с COVID-19 или здоровыми контрольными группами [36]. То же исследование показало, что по сравнению с контрольной группой концентрации гиалуроновой кислоты в плазме были значительно выше как у пациентов, находящихся на ИВЛ с COVID-19, так и у тех, кому не проводилась ИВЛ, в то время как СДН-1 был выше у вентилируемых пациентов с COVID-19 по сравнению как с не-вентилируемыми, так и с контрольной группой [36]. Несколько исследований показывают, что маркеры деградации ГК в крови коррелируют с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19. Концентрация СДН-1 в сыворотке крови в течение первого дня поступления

в ОРПТ была значительно выше у не-выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с выжившими [42].

В совокупности опубликованные исследования убедительно свидетельствуют, что ГК явно подвергается значительной деградации в результате COVID-19, что, вероятно, способствует адгезии тромбоцитов и повышению риска тромбоза, наблюдаемого во многих случаях COVID-19. Таким образом, терапевтически могут быть показаны методы лечения, направленные на ингибирование адгезии тромбоцитов (например, введение оксида азота через вдыхание или донором) и на защиту/восстановление ГК (например, сулодексид и/или сфингозин-1-фосфат) [31].

Заключение. Проведенный анализ клинических исследований показал, что нарушение гликокаликса играет важную роль в патофизиологии определенных критических состояний, таких как сепсис, тяжелая травма, преэклампсия, эпилептический статус и коронавирусная инфекция. Эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как самостоятельное звено патогенеза при некоторых тяжелых состояниях у пациентов реанимационного профиля. Оценка дисфункции ГК является перспективным диагностическим маркером для анализа эндотелиальной дисфункции в патофизиологии критических состояний разных нозологических единиц. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с целью более углубленного изучения проблематики нарушения ГК у пациентов с тяжелыми заболеваниями для улучшения качества оказания неотложной помощи.

Литература

1. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурич В.А. Методы определения деструкции гликокаликса // Вестник молодого ученого. 2023. № 12. С. 36-40.
Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A. Methods of determining the destruction of Glycocalyx // Journal of young scientists. 2023. 12. P.36-40.
2. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурич В.А. Роль эндотелиального гликокаликса в патогенезе заболеваний // Там же. С. 27-32.
Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of endothelial glycocalyx in the pathogenesis of diseases // Ibid. P. 27-32.
3. Гончар И.В., Балашов С.А., Валиев И.А., Мелькумянц А.М. Роль эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции тонуса артериальных сосудов // Труды московского физико-химич. ин-та. 2017. № 1. С. 101-108.
Gonchar I.V., Balashov S.A., Valiev I.A., Melkumyanz A.M. The role of endothelial glycocalyx in the mechanogenic regulation of arterial vascular tone // Proceedings of the Moscow Institute

of Physics and Chemistry. 2017; 1: 101-108. 3; 12(1):27-32.

4. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) // Вестник интенсивн. терапии им. А.И. Солтанова. 2019. №2.DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39

Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Sepsis-induced damage of endothelial glycocalyx (literature review) // Bulletin of intensive care named after A.I. Sultanov. 2019. №2.DOI: 10.21320/18-474 X-2019-2-32-39

5. Amengual-Gual M., Ulate-Campos A., Loddenkemper T. Status epilepticus prevention, ambulatory monitoring, early seizure detection and prediction in at-risk patients // Seizure. 2019. 68. p.31-37. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.013. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30391107.

6. Anand D., Ray S., Srivastava L., Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients // Clin Biochem. 2016. 49. P. 76-76. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.014

7. Bihari S., Wiersema U., Perry R. Schembri D., Bouchier T., Dixon D., et al. Efficacy and safety of 20% albumin fluid loading in healthy subjects: a comparison of four resuscitation fluids // J Appl Physiol. 2019. 126. P. 46-60. doi: 10.1152/jappphysiol.01058.2018

8. Carlberg N., Cluver C., Hesse C., Thörn S., Gandle R., Damén T., Bergman L. Circulating concentrations of glycoalkal degradation products in preeclampsia // Front. Physiol. 2022 Sec.Clinicaland Translational Physiology. Vol.13. DOI:10.3389/fphys.2022.1022770

9. Chappell L., Cluver C., Kingdom J., Tong S. Pre-eclampsia // Lancet. Vol.398. P.341-354. doi:10.1016/S0140-6736(20)32335-7

10. Chen W., Ju X., Lu Y., et al. Propofol improved hypoxia-impaired integrity of blood-brain barrier via modulating the expression and phosphorylation of zonula occludens-1 // CNS Neurosci Ther. 2019. Vol. 25. P. 704-713

11. Drost C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis—Science or fiction? // Matrix Biol. Plus. 2021. Vol.12. 100091

12. Fraser D., Patterson E., Daley M., Cepinskas G. Case report: inflammation and endothelial injury profiling of COVID-19 pediatric multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) // Front Pediatr. 2021. Vol. DOI: 10.3389/fped.2021.597926

13. Fraser D., Patterson E., Slessarev M., Gill S., Martin C., Daley M. et al. Endothelial injury and glycoalkal degradation in critically ill Coronavirus disease 2019 patients: implications for microvascular platelet aggregation // Crit Care Explorat. 2020. DOI: 10.1097/CCE.000000000000194

14. Frati-Munari A. Medical significance of endothelial glycocalyx. Arch Cardiol Mex. 2013. Vol. 83. p. 03-312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015

15. Global Health Estimates 2020: Deaths By Cause, Age, Sex, By Country And By Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization. 2020.

16. Glykys J., Dzhala V., Egawa K., Kahle K., Delpire E., Staley K. Chloride Dysregulation, Seizures and Cerebral Edema: A Relationship with Therapeutic Potential // Trends Neurosci. 2017. Vol. 40. P. 276-294. doi: 10.1016/j.tins.2017.03.006

17. Gusev EY, Zotova NV. Cellular stress and general pathological processes. Curr Pharm Des. 2019; 25(3): 251-297. DOI: 10.2174/1381612825666190319114641.

18. Han H., Mann A., Ekstein D., Eyal S. Breaking Bad: the Structure and Function of the

- Blood-Brain Barrier in Epilepsy. *AAPS J.* 2017. Vol. 19. P. 973-988. doi: 10.1208/s12248-017-0096-2
19. Hippensteel J., Uchimido R., Tyler P., Burke R., Han X., Zhang F. et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation // *Crit. Care.* 23. 1, 259. doi:10.1186/s13054-019-2534-2
20. Holcomb J., Tilley B., Baraniuk S., Fox E., Wade C., Podbielski J. Transfusion Of Plasma, Platelets, And Red Blood Cells In A 1:1:1 vs A 1:1:2 Ratio And Mortality In Patients With Severe Trauma: The PROPPR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 313 (2015). P. 471-482
21. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg.* 2017; 265(3): 597-603. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751.
22. Karamysheva A. Mechanisms of angiogenesis // *Biochemistry.* 2008. Vol. 73. P.751-762.
23. Kuessel L., Husslein H., Montanari E., Kundi M., Himmler G., Binder J., et al. Dynamics of soluble syndecan-1 in maternal serum during and after pregnancies complicated by preeclampsia: A nested case control study // *Clin. Chem. Lab. Med.* Vol. 58. P.50–58. doi:10.1515/cclm-2019-0686
24. Li X., Zhu J., Liu K., Hu Y., Huang K., Pan S. Heparin ameliorates cerebral edema and improves outcomes following status epilepticus by protecting endothelial glycocalyx in mice. *Experimental Neurology.* Vol. 330. 2020.
25. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation.* 2016; 13(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-016-0555-1.
26. Moore E., Moore H., Kornblith L., Neal M., Hoffman M., Mutch N., et al. Trauma-induced coagulopathy // *Nat Rev Dis Primers.* 2021. Vol. 7. P.1-23. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3
27. Naumann D., Hazeldine J., Davies D., Bishop J., Midwinter M., Belli A., Endotheliopathy Of Trauma Is An On-Scene Phenomenon, And Is Associated With Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational // *Study-Shock.* 49. 2018. P. 420-428
28. Naumann D., Hazeldine J., Midwinter M., Hutchings S., Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock // *J Trauma Acute Care Surg.* 2018. Vol. 84. P. 8. DOI: 10.1097/TA.0000000000001695
29. Nelson A., Berkestedt I., Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock // *Acta Anaesth Scand.* 2014. Vol. 58. p. 36–43. DOI: 10.1111/aas.12223
30. Ostrowski S., Windelov N. Ibsen M., Haase N., Perner A, Johansson P. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study // *J Crit Care.* 2013. Vol. 28. P.1-11. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.09.003
31. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury // *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology.* 2022 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.898592
32. Perucci L., Corrêa M., Dusse L., Gomes K., Sousa L. Resolution of inflammation pathways in preeclampsia-a narrative review // *Immunol. Res.* 2017. Vol. 65. P.774–789.
33. Piotti A., Novelli D., Meessen JM, Ferlicca D., Coppolecchia S., Marino A., et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS // *Crit Care.* 2021. 25:113. DOI 10.1186/s13054-021-03545-1
34. Polites S., Moody S., Williams R., Kayton M., Alberto E., Burd R. Timing And Volume Of Crystalloid And Blood Products In Pediatric Trauma: An Eastern Association For The Surgery Of Trauma Multicenter Prospective Observational Study // *Trauma Acute Care Surg.* 2020. Vol. 82. P. 36-42
35. Rapkiewicz A., Mai X., Carsons S., Pittaluga S., Kleiner D., Berger J. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series // *EclinicalMedicine.* 2020. 24:100434. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100434
36. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepasse P-R, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis.* 2021. 24:145-57. DOI: 10.1007/s10456-020-09753-7
37. Singer M., Deutschman C., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 315:801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
38. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. (2019). Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 (17), E4246. doi:10.3390/ijms20174246
39. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Crit. Care.* 2019. Vol. 23. P.16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
40. Weissgerber T., Garcia-Valencia O., Milic N., Codsi E., Cubro H., Nath M. C., et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8. e010647. doi:10.1161/JAHA.118.010647
41. Yang T., Guo R., Zhang F. Brain perivascular macrophages: Recent advances and implications in health and diseases // *CNS Neurosci Ther.* 2019. Vol. 25. P. 318-1328.
42. Zhang D., Li L., Chen Y., Ma J., Yang Y., Aodeng S., et al. Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19 // *Mol Med.* 2021. 27:151. doi: 10.1186/s10020-021-00412-1
43. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, Gusev EYu. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen Physiol Biophys.* 2020; 39(1): 13-26. DOI: 10.4149/gpb_2019043.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.21

УДК 616-006:575.1

ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»: **МИНГАЖЕВА Эльвира Тагировна** – к.б.н., с.н.с., elvira.f91@mail.ru, **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., с.н.с., fedorova-y@yandex.ru, **НУРГАЛИЕВА Альфия Хаматьяновна** – к.б.н., с.н.с., alfiyakh83@gmail.com, **ВАЛОВА Яна Валерьевна** – м.н.с., Q.juk@yandex.ru, **АНДРЕЕВА Екатерина Анатольевна** – аспирант, ekaterinabiology@yandex.ru, **САГИТОВА Алина Валерьевна** – магистр, sagitova.lina2014@yandex.ru, **ПРОКОФЬЕВА Дарья Симоновна** – к.б.н., зав. лаб., dager-glaidd@yandex.ru.

ФАИСХАНОВА Раня Разяповна – к.м.н., врач-онколог ГАУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа, rancho111@mail.ru; **САКАЕВА Дина Дамировна** – д.м.н., проф. Башкирского ГМУ, ddsakaeva@bashgmu.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., акад. АН Республики Башкортостан, член-корр. РАО, директор ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, elzakh@mail.ru,

Э.Т. Мингажева, Ю.Ю. Федорова, А.Х. Нургалиева, Я.В. Валова, Е.А. Андреева, А.В. Сагитова, Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова, Д.С. Прокофьева

РОЛЬ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

В данном обзоре собраны и обобщены литературные данные, накопленные за последние несколько лет, об участии микроРНК в патогенезе, прогрессировании и метастазировании рака яичников, а также их роли в возникновении множественной лекарственной устойчивости, рассмотрена их возможность использования в качестве прогностических и диагностических биомаркеров.

Ключевые слова: рак яичников, микроРНК, онкогенетика, лекарственная устойчивость и чувствительность, метилирование.

This review collects and summarizes the literature data accumulated over the past few years on microRNA involvement in pathogenesis, progression and metastasis of ovarian cancer, as well as their role in the emergence of multidrug resistance, and considers their possibility of use as prognostic and diagnostic biomarkers.

Keywords: ovarian cancer, microRNA, oncogenetics, drug resistance and sensitivity, methylation.

Введение. Рак яичников (РЯ) является наиболее агрессивной опухолью среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы и занимает лидирующее место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Согласно последним мировым статистическим данным, количество новых случаев заболевания в 2020 г. превысило более 300 тыс. и более 207 тыс. женщин умерли от данной патологии [20]. Высокий уровень летальности от рака яичников в первую очередь объясняется его неспецифическими симптомами, которые обычно появляются при прогрессировании заболевания, а также отсутствием эффективных методов скрининга для его выявления на ранних стадиях.

В настоящее время клиническое лечение РЯ основано на циторедуктивной операции по уменьшению объема опухоли и последующей комбинированной химиотерапии с использованием цисплатина и паклитаксела. Однако, несмотря на первоначальный хороший ответ на терапию, у большинства пациентов заболевание прогрессирует до рецидива и в конечном итоге развивается патология, резистентная к химиотерапии. Кроме того, рак яичников отличает высокий метастатический и инвазивный потенциал, причем метастазирование повышает множественную лекарственную устойчивость и резко снижает выживаемость пациентов [22].

Одним из наиболее выдающихся открытий в биологии последнего десятилетия следует считать обнаружение системного уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул — микроРНК [1].

В данном обзоре собраны и обобщены литературные данные, накопленные за последние несколько лет, об участии микроРНК в патогенезе, прогрессировании и метастазировании рака яичников, а также их роли в возникновении множественной лекарственной устойчивости, рассмотрена их возможность использования в качестве прогностических и диагностических биомаркеров.

МикроРНК – образование, сигнальные пути и гены-мишени. МикроРНК (миРНК) представляют собой тип малых некодирующих РНК длиной около 19–25 нуклеотидов, которые участвуют в регуляции экспрессии генов, как правило, путем ингибирования трансляции и ослабления стабильности матричных РНК (мРНК). Первые работы, описывающие микроРНК,

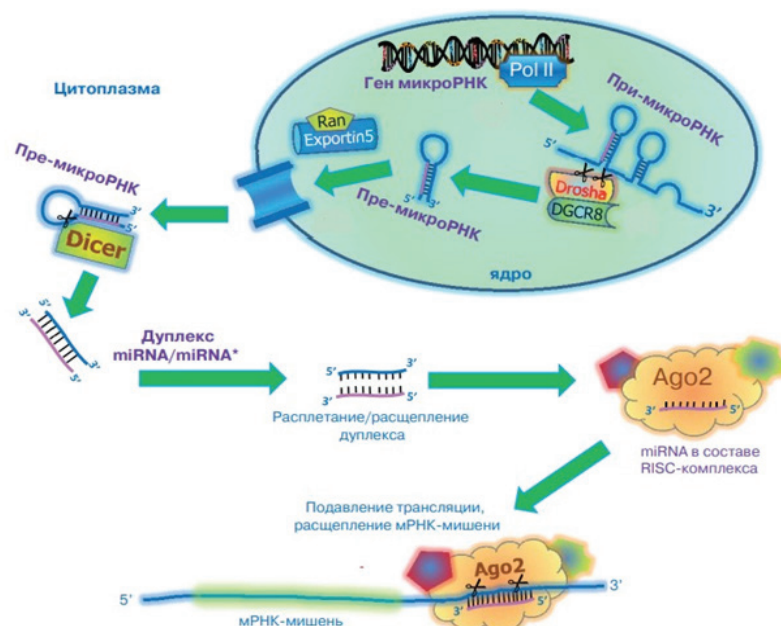
были опубликованы в 1993 г. группой исследователей под руководством V. Ambros и G. Ruvkun, изучавших механизмы регуляции развития нематоды *Caenorhabditis elegans* [28]. На сегодняшний день выявлено порядка 1917 предшественников и 2654 зрелых микроРНК человека, их описание приводится в базе данных микроРНК (miRbase.org). Гены микроРНК эволюционно консервативны и распределены по всему геному человека. Небольшая часть микроРНК (около 10%) расположена в интронах кодирующих генов. Около половины всех микроРНК обнаружены внутри или в соседстве с сайтами ломкости хромосом, в участках потери гетерозиготности или в областях амплификации генома в опухолях. Данный тип некодирующих РНК регулируют экспрессию более 60% генов человека на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [51].

Транскрипция генов микроРНК осуществляется РНК-полимеразой II с образованием первичного транскрипта – при-микроРНК длиной около 1000 нуклеотидов. Первичные транскрипты образуют несколько двунитевых участков – шпилек, которые затем нарезаются на отдельные молекулы длиной от 60 до 75 нуклеотидов (пре-микроРНК) с помощью ядерного комплекса, формируемого РНКазой III Drosha и белком Pasha (от partner of Drosha, DGCR8), узнающим двунитевую РНК. Молекулы пре-микроРНК транспортируются комплексом экспортина 5/Ran GTPаза в цитоплазму, где происходит дальнейшее

созревание микроРНК. В цитоплазме пре-микроРНК нарезается РНКазой III Dicer на дуплексную РНК длиной 18–25 нуклеотидов (зрелая микроРНК). Зрелая микроРНК связывается с белком Ago2 из семейства Argonaute, образуя так называемый комплекс RISC (miRNA-induced silencing complex), который обеспечивает основную функцию микроРНК – подавление экспрессии генов. Выбор гена-мишени определяется комплементарностью ключевой последовательности (seed sequence) микроРНК и последовательности мРНК (сайты связывания с микроРНК), которые чаще всего находятся в 3'-нетранслируемой области (рисунок) [1,38].

Установлено, что микроРНК активно участвуют в регуляции самых разных биологических процессов, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез, воспаление и др. Эффекты микроРНК охватывают такие ключевые для опухолевого роста процессы, как миграция, инвазия и метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [3].

Первые данные о вовлеченности микроРНК в развитие злокачественных новообразований были получены в 2002 г. G.A.Calin с соавт. [11]. За следующие 13 лет различными научными группами выполнено множество исследований, посвященных роли микроРНК в канцерогенезе. Показана ассоциация специфических профилей экспрессии микроРНК с TNM стадией заболевания, гистологическим типом



Биогенез микроРНК [1]

опухоли, молекулярно-генетическими событиями в клетках опухоли, ответом на терапию [2, 37, 57, 58].

Первое исследование изменения уровня экспрессии микроРНК при РЯ было выполнено в 2007 г. в лаборатории С.М. Стосе на 69 образцах тканей больных РЯ и 15 образцах нормальной ткани. Было установлено значимое повышение уровня экспрессии miR-200a, miR-141, miR-200c и miR-200b и снижение уровней miR-199a, miR-140, miR-145 и miR-125b1. Кроме того, авторам работы удалось не только дифференцировать образцы РЯ от нормальных тканей яичников, но и выделить некоторые гистологические его подтипы. Так, например, miR-21, miR-203 и miR-205 были сверхэкспрессированы только в образцах опухолей эндометриоидного гистотипа РЯ [23,40]. В ряде других работ также было показано, что разные гистотипы РЯ демонстрируют дифференциальную экспрессию специфических микроРНК. Так, miR-509-3-5p, miR-509-5p, 509-3p и miR-510 были значительно сверхэкспрессированы в образцах светлоклеточной карциномы яичников по сравнению с серозным РЯ высокой степени злокачественности, в то время как повышенная экспрессия miR-200c-3p была связана с плохим прогнозом выживаемости у пациентов с серозным РЯ высокой степени злокачественности [45,46]. В работе Agostini с соавт. было выявлено, что экспрессия miR-192, miR-194 и miR-215 была значительно повышена при карциномах яичников муцинозного подтипа, но подавлялась при других гистотипах и опухолях стромы полового тяжа [6].

В зависимости от того, экспрессию какого гена подавляют микроРНК, они могут функционировать как опухолевые супрессоры или онкогены. Экспрессия онкогенных микроРНК, как правило, усиливается в большинстве типов опухолей, способствуя злокачественной трансформации и прогрессии рака. Например, в работе Wang Z. с соавт. с использованием подхода комплексного метаанализа было продемонстрировано, что miR-27a может способствовать прогрессированию рака яичников посредством регуляции одного из факторов транскрипции – белка FOXO1 [49]. В эксперименте на клеточных линиях рака яичников человека HO8910 и OVCAR-3 Hu Y. с соавт. показали, что miR-934 способствовала пролиферации опухолевых клеток посредством ингибирования супрессора метастазирования BRMS1L [21].

МикроРНК-супрессоры опухолей могут подавлять развитие рака путем

ингибирования онкогенов. Основными эффектами супрессорных микроРНК являются ингибирование пролиферации, миграции и инвазии, стимуляция апоптоза, подавление или реверсия ЭМП, а также преодоление или снижение множественной лекарственной устойчивости, в частности резистентности к таксанам и препаратам платины [3]. Схожие с кодирующими белками генами-супрессорами опухолей, такие микроРНК часто делетируются, мутируют либо метилируются в различных опухолях человека.

Так, Li с соавт. было показано, что экспрессия miR-542-3p была значительно снижена в тканях и клеточных линиях эпителиального рака яичников. Дальнейшие функциональные анализы показали, что повышенная экспрессия miR-542-3p подавляла пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток *in vitro*, тогда как нокадаун miR-542-3p способствовал пролиферации и инвазии опухолевых клеток. Анализ *in vivo* также показал, что гиперэкспрессия miR-542-3p значительно ослабляет рост опухоли [29]. В похожем исследовании Jia с соавт. сообщили, что повышение уровня miR-34 индуцирует аутофагию и апоптоз опухолевых клеток, регулирует пролиферацию опухоли и ингибирует клеточную инвазию путем подавления экспрессии белка Notch1 [24].

К другим представителям супрессорных микроРНК относится семейство let-7. МикроРНК данного семейства ингибируют рост и инвазию опухолевых клеток путем подавления экспрессии кодируемых протоонкогенами белков KRAS, HRAS, c-MYC и HMGA-2, а также регуляторов клеточного цикла, таких как CDC25, CDK6 и циклина А, D1, D2 и D3. Было выявлено снижение экспрессии let-7e, let-7f, let-7d, let-7c, let-7i, let-7a, let-7b в опухоли и let-7f, let-7d в клеточных линиях рака яичников [54].

В зависимости от клеточного и тканевого окружения некоторые микроРНК могут подавлять или способствовать злокачественной трансформации клеток [7]. Наиболее ярким примером служат микроРНК семейства miR-200. МикроРНК данного семейства отвечают за регулирование процесса ЭМП путем подавления экспрессии ингибиторов транскрипции E-кадгерина ZEB1 и ZEB2 [8]. В свою очередь, ZEB может снижать транскрипцию семейства miR-200. Предположительно на ранних стадиях развития рака яичников происходит мезенхимально-эпителиальный переход, увеличивающий экспрессию

микроРНК этого семейства, а при распространении метастазов происходит ЭМП, уменьшающий ее [2,19]. Также сообщалось, что семейство miR-200 ингибирует образование кровеносных сосудов, прямо или косвенно воздействуя на интерлейкин-8, секретиремый эпителиальными клетками опухоли, и хемокин CXCL-1. Трансфекция микроРНК семейства miR-200 в эпителий показал значительное снижение метастазирования опухолевых клеток и ангиогенеза, а также нормализацию сосудов [7].

В недавней работе Choi с соавт. при исследовании образцов плазмы и сыворотки от 118 больных эпителиальным раком яичников (ЭРЯ) и 96 здоровых женщин из контрольной группы было выявлено повышение уровня miR-200a, miR-200b и miR-200c у пациенток по сравнению с контрольной группой. Исследователи также обнаружили различия в уровнях экспрессии miR-200, связанные с подтипами, при этом серозные и муцинозные опухоли демонстрировали повышенные уровни miR-200b и miR-200c, а в светлоклеточных и эндометриоидных опухолях была повышена экспрессия miR-429 [17].

Уровень экспрессии микроРНК семейства miR-200 может быть прогностическим фактором выживания. В частности, повышенная экспрессия miR-200a и miR-200b в сыворотке и ткани коррелирует с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью [10,55].

Для микроРНК кластера miR-214-199-a2 описана как гиперэкспрессия при раке яичников, так и уменьшение уровня синтеза по сравнению с нормой. Так, в исследовании Liu с соавт. было показано, что клетки SKOV3, трансфицированные миметиком miR-214, показали значительно повышенную жизнеспособность и пролиферацию, а также заметное снижение скорости апоптоза. Помимо этого, была снижена экспрессия белка PTEN и значительно повышена экспрессия протеинов PIP3, p-Akt и p-GSK-3β. Авторами исследования был сделан вывод о том, что miR-214 может активировать сигнальный путь PI3K/Akt путем подавления PTEN, что может способствовать пролиферации и ингибировать апоптоз клеток РЯ [34]. В другом исследовании сообщается, что сверхэкспрессия miR-214 подавляет пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз за счет отрицательного контроля гена семафорина-4D в опухолевых клетках [35]. При этом miR-214 принадлежит

к микроРНК, которые обнаруживают в экзосомах и циркулируют в крови, и поэтому она может быть использована для неинвазивной диагностики.

Таким образом, к настоящему времени накоплена обширная информация о влиянии микроРНК на прогрессию рака яичников. Известно, что профили экспрессии микроРНК специфичны как для различных типов гистологически нормальных, так и опухолевых тканей. Однако результаты исследований, существующих на сегодняшний день, достаточно противоречивы, что, несомненно, требует более детального изучения экспрессии микроРНК для каждого конкретного типа опухоли, что в конечном итоге будет способствовать пониманию патогенеза злокачественных новообразований, а также разработке наборов молекулярных маркеров для прогнозирования и диагностики онкологических заболеваний на основе анализа микроРНК.

Лекарственная устойчивость и чувствительность при лечении злокачественных новообразований: нарушение в работе генов микроРНК.

Химиорезистентность остается основным препятствием для эффективного лечения пациентов с раком яичников, и в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что микроРНК вовлечены в развитие лекарственной устойчивости [18, 25, 50]. Исследования роли микроРНК в формировании химиорезистентности РЯ основаны на сравнении уровней микроРНК в клетках нечувствительных и чувствительных опухолей или клеточных линий, выявлении дифференциально экспрессирующихся микроРНК и их мишеней. Ввиду широкой гетерогенности молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток внутри одного гистологического типа и двойственной роли отдельных микроРНК в канцерогенезе исследователи получают большое количество потенциально значимых микроРНК и в том числе противоречивые результаты.

В развитии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) важную роль играют члены семейства ABC-транспортеров. Yang с соавт. было показано, что подавление miR-130a может ингибировать экспрессию мРНК гена *MDR1* и преодолевать устойчивость терапии в клеточной линии рака яичников не чувствительной к цисплатину SKOV3/CIS [53]. Схожие результаты были получены в работе Li с соавт., которые выяснили, что мишени miR-130a и miR-374a снижают чувствительность клеток линии A2780

к цисплатину, и наоборот; их ингибиторы могут ресенсибилизировать клетки цисплатинрезистентной линии A2780/DDP. Кроме того, авторами исследования было отмечено, что гиперэкспрессия miR-130a может повышать уровни мРНК гена *MDR1* в клетках A2780 и A2780/DDP, тогда как нокаунт miR-130a может ингибировать экспрессию гена *MDR1* и активировать белок PTEN [30].

В другом исследовании было показано, что miR-199a значительно повышает химиочувствительность стволовых клеток рака яичников CD44+/CD117+ на цисплатин, паклитаксел и адриамицин, а также снижает экспрессию мРНК гена множественной лекарственной устойчивости ABCG2 по сравнению с клетками, трансфицированными или нетрансфицированными мутантами miR-199a [16]. В исследовании, проведенном Zong с соавт., трансфекция miR-130b в клеточную линию РЯ A2780 и в клетки, устойчивые к паклитакселу A2780/Taxol, приводила к подавлению протеина *MDR1* и повышала чувствительность к паклитакселу и цисплатину в обеих клетках [59]. Такие же результаты были получены для miR-490-3P, miR-133b, miR-873 и miR-186 в тех же клеточных линиях рака яичников [12, 13, 51, 41, 42].

В дополнение к переносчикам лекарств ряд генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, могут быть потенциальными мишенями для микроРНК в регуляции химиочувствительности при раке человека. Например, было обнаружено, что микроРНК miR-130a, miR-137 и miR-142-5p способны регулировать чувствительность клеток РЯ к цисплатину, влияя на экспрессию XIAP (X-сцепленный ингибитор апоптоза) [14, 31, 32, 56]. В исследовании Kong с соавт. было установлено, что miR-125b способствует устойчивости к цисплатину за счет подавления экспрессии Bcl-2 в резистентной клеточной линии C13* [26]. Снижение уровня miR-125b в сыворотке также достоверно ассоциировалось с повышением химиорезистентности у пациентов в работе, проведенной Chen с соавт. [15]. Кроме того, в исследовании Parayath с соавт. было показано, что miR-125b, инкапсулированная в наночастицы на основе гиалуроновой кислоты (HA-PEI-miR-125b), в сочетании с паклитакселом для внутрибрюшинного введения может повысить противоопухолевую эффективность паклитаксела у пациентов с РЯ [39].

Наиболее часто изучаемыми микроРНК, которые ассоциированы с

чувствительностью к химиотерапии, представляют собой семейства let-7 и miR-200. Lu с соавт. наблюдали, что экспрессия let-7a была значительно ниже у пациентов с раком яичников, которые были чувствительны к платину и паклитакселу, по сравнению с теми, кто был устойчив к этим препаратам. Кроме того, гиперэкспрессия этой микроРНК может усиливать действие препаратов платина в монорежиме, но может негативно влиять на прогноз при комбинированном лечении (например, карбоплатин + паклитаксел первой линии) [37]. В работе Wang с соавт. была разработана новая таргетная наносистема, модифицированная гиалуроновой кислотой, с использованием золотых наностержней, покрытых функционализированными наночастицами мезопористого кремнезема для комбинированной доставки паклитаксела и микроРНК *let-7a* для преодоления МЛУ при раке яичников. Авторами исследования было показано, что данная наносистема может стабильно сочетаться и транспортировать паклитаксел и микроРНК, а также специфически связываться с рецептором CD44, который высоко экспрессируется в клетках SKOV3 и устойчивых к химиопрепарату клетках SKOV3_{TR}, обеспечивая эффективное поглощение клетками и повышение проницаемости опухолевого участка на 150%. Анализ клеток SKOV3_{TR} и модели ксенотрансплантата SKOV3_{TR} на мышах BALB/c-nude показал значительное снижение уровня Р-гликопротеина в гетерогенных участках опухоли, высвобождение паклитаксела и последующую индукцию апоптоза [48]. Снижение экспрессии в опухолевых тканях по сравнению с нормой также было отмечено и для let-7g, что может быть связано с приобретенной химиорезистентностью у пациентов с поздней стадией. Таким образом, let-7g действует как супрессор опухоли и может использоваться для ингибирования прогрессирования ЭРЯ и устойчивости к химиотерапии на основе цисплатина. Аналогичные результаты были получены и в отношении let-7i. В частности, низкие уровни экспрессии let-7i в тканях и *in vitro* вызывают низкую чувствительность к цисплатину [54].

Исследования семейства miR-200 в связи с лекарственной устойчивостью при РЯ противоречивы. Эксперименты *in vitro* показали, что экспрессия miR-200c падает в 4–5 раз по сравнению с нормальным уровнем в тканях с наблюдаемой устойчивостью к паклитакселу. В то же время

miR-200с снижает чувствительность клеток к карбоплатину за счет повышения чувствительности к таксанам [22]. В ряде исследований было продемонстрировано, что активация miR-200с, miR-200а и miR-141 повышает чувствительность клеточных линий РЯ к карбоплатину и паклитакселу [40, 43]. В работе, проведенной Liu с соавт., было выявлено, что повышение уровня экспрессии miR-200b и miR-200с способствовало гибели клеток эпителиального РЯ в присутствии цисплатина. Кроме того, было обнаружено, что данные микроРНК могут повышать чувствительность опухолевых клеток к цисплатину за счет подавления ДНК-метилтрансферазы (DNMT) [33].

В таблице приведены результаты изучения разными группами исследователей экспрессии микроРНК на клеточных линиях и в образцах опухолей яичников, показавшие ассоциацию с формированием химиорезистентности.

Метилирование генов микроРНК при раке яичников и развитие устойчивости к лечению. Важным механизмом инактивации генов микроРНК при злокачественных новообразованиях является метилирование промоторных CpG-островков. Выявлено, что среди генов микроРНК гиперметилирование регуляторных CpG-островков встречается в несколько раз чаще, чем среди генов,

кодирующих белки, что делает их перспективными биомаркерами. Аберрантное метилирование промоторных районов генов как супрессорных, так и онкогенных микроРНК вовлечено во все основные процессы, связанные с канцерогенезом: бесконтрольная пролиферация, обход программы апоптоза, неоангиогенез, способность к инвазии и метастазированию и др. [5]. Так, подавление апоптоза в опухолях связано с гиперметилированием и инактивацией ряда генов микроРНК, например, miR-34b/c, miR-137 и miR-129-2. Метилирование локусов miR-34b/c и miR-34a наблюдали в опухолях различных локализаций, в том числе и при раке яичников [47,60].

МикроРНК, вовлеченные в формирование химиорезистентности рака яичников

миРНК	Химиопрепарат	Функция	Мишень/Сигнальный путь	Ссылка
miR-130a	Цисплатин	Ингибирование пролиферации	MDR1/P-gp, PI3K/Akt/PTEN/mTOR XIAP	[30, 53, 56]
miR-374	Цисплатин	Ингибирование пролиферации	Akt, VEGF, PTEN, Wnt	[30]
miR-130b	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации, повышение чувствительности к химиопрепарату	MDR1/P-gp, GST-π	[60]
miR-199a	Цисплатин, паклитаксел, адриамицин	Ингибирование пролиферации, повышает чувствительность раковых клеток к химиопрепарату	ABCG2	[16]
miR-490-3P	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	ABCC2	[12,42]
miR-133b	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	GST-π, MDR1	[13]
miR-873	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	MDR1	[51]
miR-186	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	MDR1, GST-π, ABCB1	[41]
miR-137	Цисплатин	Арест клеточного цикла в G1/S, ингибирование пролиферации, ремоделирование хроматина, повышение чувствительности клеток рака яичников к апоптозу, индуцированному цисплатином	XIAP, MCL1	[14,31]
miR-142-5p	Цисплатин	Ингибирование лекарственной устойчивости	XIAP, BIRC3, BCL2, BCL2L2, MCL1	[31]
miR-125b	Цисплатин, паклитаксел	Арест клеточного цикла в G2/M, подавление пролиферации и метастазирования, увеличение резистентности к терапии	BCL2, VEGF, VEGFR, IGFR1	[15,26,39]
семейство miR-let-7	Паклитаксел, цисплатин	Повышение, ингибирование пролиферации и стимуляция апоптоза чувствительности к химиопрепарату	Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, TGF β -2, Ras, циклин D, цитохром C, EZH2	[8, 27, 34, 37,52, 54]
семейство miR-200	Цисплатин, карбоплатин, паклитаксел	Гиперэкспрессия микроРНК семейства miR-200 подавляет туморогенность стволовых клеток РЯ, ингибируя ЭМП; подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в опухолевых клетках; снижает миграционную и инвазивную активность; подавляет резистентность к химиопрепаратам	ZEB1, ZEB2, VIM, CREB1	[10, 33, 44]
miR-34a	Цисплатин	Подавление пролиферации, подвижности, ЭМП, инвазии, метастазирования	HDAC1, MET, AXL, IL6R, YY1	[47]
miR-34a-5p	Цисплатин	Ингибирование пролиферации и G1-фазы клеточного цикла	PD-L1	[60]

Для генов семейства miR-200 также показана инактивация в опухолевых клетках, ассоциированная с гиперметилированием. Метилирование и снижение экспрессии этих генов является маркером плохого прогноза рака яичников [46].

В исследовании Vega с соавт. при изучении влияния метилирования miR-7 на устойчивость к платину были сделаны следующие выводы. Пациенты с чувствительной к платину опухолью и содержащие неметилированную miR-7 имели лучшие показатели выживаемости без прогрессирования, чем пациенты с метилированным маркером. Кроме того, пациенты, несущие неметилированный маркер, имели менее агрессивные опухоли, а общая выживаемость после лечения платином была в три раза выше, чем у пациентов с метилированной ДНК. Кроме того, процент метилирования увеличивался в опухолях III/IV степени и при анализе высокосерозного РЯ и платинорезистентных опухолей. Таким образом, метилирование miR-7 может играть роль клинического инструмента, предсказывающего агрессивное поведение этого злокачественного новообразования и более плохой ответ на лечение на основе платина [44].

В недавней работе Pernar Kovač с соавт. путем профилирования микроРНК и кДНК и последующего интегративного анализа была выявлена эпигенетически регулируемая и прогностическая miR-103a, играющая роль в миграции и инвазии карбоплатин-резистентных клеток рака яичников, которые приобрели мезенхимоподобный фенотип [27].

Российские ученые обнаружили, что miR-9-1, miR-9-3, miR-107, miR-1258, и miR-130b были метилированы в большинстве образцов опухоли по сравнению с парными образцами нормальной ткани. При этом метилирование miR-9-1, miR-9-3 и miR-130b коррелировало с прогрессией заболевания [9]. В другой работе данного коллектива оценивалась клиническая значимость метилирования 13 генов микроРНК (miR -124a-2, miR -124a-3, miR -125-B1, miR -127, miR -129-2, miR -132, miR-137, miR -203a, miR -34b/c, miR -375, miR-9-1, miR-9-3, miR-339) у 26 больных раком яичников. Для всех 13 генов было выявлено нарастание уровня метилирования при переходе от неизменной ткани к первичным опухолям и далее от первичных опухолей к перитонеальным метастазам, причем у генов miR -203a, miR-375 и miR-339 уровень метилирования в

метастазах возрастал наиболее существенно (в 2 и более раза). Анализ метилирования генов микроРНК в клинических образцах рака яичников показал связь наблюдаемых молекулярных изменений как с начальными стадиями опухолеобразования, так и с прогрессией и диссеминацией рака яичников, с наличием метастазов в большом сальнике и с появлением асцита [36].

Заключение. Рак яичников остается одной из наиболее частых причин смертности женщин от гинекологического рака во всем мире. Из-за коварного начала у большинства пациентов на ранних стадиях заболевания отсутствуют специфические проявления или симптомы. Отсутствие чувствительной и эффективной методики клинического скрининга приводит к тому, что большинство случаев диагностируется на поздних стадиях. Стандартное лечение включает химиотерапию на основе платина, и у большинства опухолей развивается устойчивость к терапевтическим препаратам [52].

МикроРНК представляют собой группу небольших некодирующих молекул РНК из 19–25 нуклеотидов, которые за последнее десятилетие продемонстрировали важные регуляторные функции при раке. Поскольку они участвуют в различных биологических процессах, а также в посттранскрипционной регуляции генов, было показано, что нарушение их регуляции посредством генетических или эпигенетических модификаций может способствовать развитию онкологических заболеваний и они могут участвовать в развитии химиорезистентности. Имеющиеся данные позволяют предположить, что их можно рассматривать либо как онкогены, либо как гены-супрессоры опухолей в зависимости от их конкретной роли и уровня экспрессии [4].

Многочисленные микроРНК были исследованы из-за их потенциального участия в химиорезистентности рака яичников, включая miRNA-21, miRNA-29, miRNA-30-5p, miRNA-34a, miRNA-98-5p, miRNA-125b, miRNA-130a, miRNA-130b, miRNA-133b, miRNA-136, miRNA-137, miRNA-142-5p, miR-146a-5p, miRNA-186, miRNA-199a, miRNA-374a, miRNA-383-5p, miRNA-490-3p, miRNA-503-5p, miRNA-708, miRNA-873, miRNA-1246, семейства miRNA-200 и miRNA-7 и многие др.

Новым подходом к определению роли микроРНК является анализ ее эпигенетической регуляции, например, статуса метилирования промоторных CpG-островков. Профили гиперме-

тилирования генов микроРНК предложены как потенциальные маркеры для диагностики и прогноза рака разной локализации [47]. В то же время анализ гиперметилирования генов микроРНК при раке яичников ограничен единичными работами и требует дальнейшего исследования [9, 36].

Тем не менее, можно заключить, что выясненные на сегодняшний день данные о роли микроРНК в патогенезе рака яичников могут быть полезны при оценке прогноза метастазирования и лекарственной устойчивости опухоли, а также для выбора новых мишеней целенаправленной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (соглашение № 23-24-00452 от 13.01.23 г.).

Литература

1. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. Т. 8, №. 1. С. 1-12. Aushev V.N. MicroRNA: small molecules with great significance // Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2015. Vol. 8. No. 1. P. 1-12.
2. Брага Э.А., Фридман М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярные механизмы в метастазировании рака яичников: ключевые гены и регуляторные микроРНК // Биохимия. 2017. Т. 82, №. 5. С. 717-731. Braga E.A., Fridman M.V., Kushlinsky N.E. Molecular mechanisms in ovarian cancer metastasis: key genes and regulatory microRNAs // Biochemistry. 2017. Т. 82. No. 5. P. 717-731.
3. Клинические перспективы исследования микроРНК при раке яичников / Герштейн Е. С. [и др.] // Онкогинекология. 2016. №. 3. С. 4-16. Clinical prospects for the study of microRNAs in ovarian cancer / Gershtein E. S. et al. // Oncogynecology. 2016. No. 3. P. 4-16.
4. Клиническая значимость метилирования группы генов микро-рнк у больных раком яичников / Н.Е. Кушлинский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2020; Т. 65, №. 5. С. 321-327. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-321-327> Clinical significance of methylation of a group of microRNA genes in patients with ovarian cancer / Kushlinsky N.E. and others // Clinical laboratory diagnostics. 2020; T. 65. No. 5. P. 321-327. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-321-327>
5. Метилирование генов микроРНК и онкогенез (обзор) / В.И. Логинов [и др.] // Биохимия. 2015. Т. 80, №. 2. С. 184-203. Methylation of microRNA genes and oncogenesis (review)/Loginov V.I. et al. //Biochemistry. 2015. T. 80. No. 2. P. 184-203.
6. The microRNA miR-192/215 family is up-regulated in mucinous ovarian carcinomas/ Agostini A. et al. //Scientific reports. 2018. Т. 8. №. 1. P. 11069.
7. Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition / Bendoraitė A. et al. //Gynecologic oncology. 2010. Т. 116. №. 1. P. 117-125. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.009

8. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer/ Biamonte F. et al. //Scientific reports. 2019. T. 9. №. 1. P. 5668. DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42221-x>
9. Five hypermethylated microRNA genes as potential markers of ovarian cancer/ Braga E. A. et al. //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018. T. 164. P. 351-355.
10. The miR-200 family differentially regulates sensitivity to paclitaxel and carboplatin in human ovarian carcinoma OVCAR-3 and MES-OV cells/ Brozovic A. et al. //Molecular oncology. 2015. T. 9. №. 8. P. 1678-1693. doi: 10.1016/j.molonc.2015.04.015
11. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia/ Calin G.A. et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. T. 99. – P. 15524-15529.
12. microRNA 490-3P enhances the drug-resistance of human ovarian cancer cells/ Chen S. et al. //Journal of ovarian research. 2014. T. 7. №. 1. P. 1-6.
13. MicroRNA-133b targets glutathione S-transferase π expression to increase ovarian cancer cell sensitivity to chemotherapy drugs/ Chen S. et al. //Drug design, development and therapy. 2015. P. 5225-5235. doi: 10.2147/DDDT.S87526
14. microRNA-137 downregulates MCL1 in ovarian cancer cells and mediates cisplatin-induced apoptosis/ Chen W. et al. //Pharmacogenomics. 2020. T. 21. №. 3. P. 195-207. doi: 10.2217/pgs-2019-0122.
15. Serum miR-125b levels associated with epithelial ovarian cancer (EOC) development and treatment responses/ Chen Z. et al. //Bio-engineered. 2020. T. 11. №. 1. P. 311-317. doi: 10.1080/21655979.2020.1736755
16. MicroRNA-199a targets CD44 to suppress the tumorigenicity and multidrug resistance of ovarian cancer-initiating cells/ Cheng W. et al. // The FEBS journal. 2012. T. 279. №. 11. P. 2047-2059.
17. Characterization of miR-200 family members as blood biomarkers for human and laying hen ovarian cancer/ Choi P.W. et al. //Scientific reports. 2020. T. 10. №. 1. P. 20071. doi: 10.1038/s41598-020-77068-0
18. A comprehensive review of cancer MicroRNA therapeutic delivery strategies/ Forterre A. et al. //Cancers. 2020. T. 12. №. 7. P. 1852. doi: 10.3390/cancers12071852
19. Ghafouri-Fard S., Shoori H., Taheri M. miRNA profile in ovarian cancer //Experimental and molecular pathology. 2020. T. 113. P. 104381. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104381
20. Global Cancer Observatory [Electronic resource] URL: <https://gco.iarc.fr/> (дата обращения: 08.10.2023)
21. Oncogene miR-934 promotes ovarian cancer cell proliferation and inhibits cell apoptosis through targeting BRMS1L/ Hu Y. et al. // European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2019. T. 23. №. 13.
22. MicroRNA-200c and microRNA-31 regulate proliferation, colony formation, migration and invasion in serous ovarian cancer/ Ibrahim F.F. et al. //Journal of ovarian research. 2015. T. 8. №. 1. P. 1-14. doi: 10.1186/s13048-015-0186-7
23. Iorio M. V., Croce C. M. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact //Journal of clinical oncology. 2009. T. 27. №. 34. P. 5848. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0317
24. MicroRNA-34 suppresses proliferation of human ovarian cancer cells by triggering autophagy and apoptosis and inhibits cell invasion by targeting Notch 1/ Jia Y. et al. //Biochimie. 2019. T. 160. P. 193-199.
25. The significance of MicroRNAs expression in regulation of extracellular matrix and other drug resistant genes in drug resistant ovarian cancer cell lines/ Kazmierczak D. et al. //International Journal of Molecular Sciences. 2020. T. 21. №. 7. P. 2619.
26. miR-125b confers resistance of ovarian cancer cells to cisplatin by targeting pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1/ Kong F. et al. //Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2011. T. 31. P. 543-549.
27. MiRNA-mRNA integrative analysis reveals epigenetically regulated and prognostic miR-103a with a role in migration and invasion of carboplatin-resistant ovarian cancer cells that acquired mesenchymal-like phenotype/ Kovač M. P. et al. //Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023. T. 166. P. 115349. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115349
28. Lee R. C., Feinbaum R. L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* //cell. 1993. T. 75. №. 5. P. 843-854.
29. Li J., Shao W., Feng H. MiR-542-3p, a microRNA targeting CDK14, suppresses cell proliferation, invasiveness, and tumorigenesis of epithelial ovarian cancer //Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019. T. 110. P. 850-856.
30. MiR-130a and MiR-374a function as novel regulators of cisplatin resistance in human ovarian cancer A2780 cells/ Li N. et al. //PloS one. 2015. T. 10. №. 6. P. e0128886.
31. microRNA-137 promotes apoptosis in ovarian cancer cells via the regulation of XIAP/ Li X. et al. //British journal of cancer. 2017. T. 116. №. 1. P. 66-76. doi: 10.1038/bjc.2016.379
32. miR-142-5p enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells by targeting multiple anti-apoptotic genes/ Li X. et al. //Biochemical pharmacology. 2019. T. 161. P. 98-112.
33. miR-200b and miR-200c co-contribute to the cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells by targeting DNA methyltransferases/ Liu J. et al. //Oncology Letters. 2019. T. 17. №. 2. P. 1453-1460. doi: 10.3892/ol.2018.9745.
34. miR-214 targets the PTEN-mediated PI3K/Akt signaling pathway and regulates cell proliferation and apoptosis in ovarian cancer/ Liu J., Chen W., Zhang H., Liu T., Zhao L. //Oncology letters. 2017. T. 14. P. 5711-5718. doi: 10.3892/ol.2017.6953
35. MiR-214 suppressed ovarian cancer and negatively regulated semaphorin 4D/ Liu Y. et al. //Tumor Biology. 2016. T. 37. P. 8239-8248. doi: 10.1007/s13277-015-4708-0
36. Aberrant methylation of 20 miRNA genes specifically involved in various steps of ovarian carcinoma spread: from primary tumors to peritoneal macroscopic metastases/ Loginov V.I. et al. //International Journal of Molecular Sciences. 2022. T. 23. №. 3. P. 1300. DOI: 10.3390/ijms23031300
37. MicroRNA let-7a: a potential marker for selection of paclitaxel in ovarian cancer management/ Lu L. et al. //Gynecologic oncology. 2011. T. 122. №. 2. P. 366-371. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.033
38. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation/ O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. // Frontiers in Endocrinology. 2018. T. 9. P. 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
39. Improved anti-tumor efficacy of paclitaxel in combination with MicroRNA-125b-based tumor-associated macrophage repolarization in epithelial ovarian cancer/ Parayath N. N. et al. //Cancer letters. 2019. T. 461. P. 1-9. doi: 10.1016/j.canlet.2019.07.002
40. MiR-200c and HuR in ovarian cancer/ Prislei S. et al. //BMC cancer. 2013. T. 13. C. 1-14.
41. MicroRNA-186 induces sensitivity of ovarian cancer cells to paclitaxel and cisplatin by targeting ABCB1/ Sun K. X. et al. //Journal of ovarian research. 2015. T. 8. P. 1-7.
42. MiR-490-3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by directly targeting ABCC2/ Tian J. et al. //American journal of translational research. 2017. T. 9. №. 3. P. 1127.
43. miR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells/ Van Jaarsveld M. T. M. et al. //Oncogene. 2013. T. 32. №. 36. P. 4284-4293. doi: 10.1038/onc.2012.433
44. DNA methylation of miR-7 is a mechanism involved in platinum response through MAFG overexpression in cancer cells/ Vera O. et al. // Theranostics. 2017. T. 7. №. 17. P. 4118. doi: 10.7150/thno.20112.
45. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker/ Vilming Elgaaen B. et al. //BMC cancer. 2014. T. 14. №. 1. P. 1-13.
46. Vinogradov S., Wei X. Cancer stem cells and drug resistance: the potential of nanomedicine //Nanomedicine. 2012. T. 7. №. 4. P. 597-615.
47. Frequent concomitant inactivation of miR-34a and miR-34b/c by CpG methylation in colorectal, pancreatic, mammary, ovarian, urothelial, and renal cell carcinomas and soft tissue sarcomas/ Vogt M. et al. //Virchows Archiv. 2011. T. 458. P. 313-322.
48. A novel targeted co-delivery nanosystem for enhanced ovarian cancer treatment via multidrug resistance reversion and mTOR-mediated signaling pathway/ Wang X. et al. //Journal of Nanobiotechnology. 2021. T. 19. №. 1. P. 1-18. doi: 10.1186/s12951-021-01139-1
49. Integrated microarray meta-analysis identifies miRNA-27a as an oncogene in ovarian cancer by inhibiting FOXO1/ Wang Z. et al. //Life sciences. 2018. T. 210. P. 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.043>
50. Extracellular vesicles in ovarian cancer chemoresistance, metastasis, and immune evasion/ Wanja T. et al. //Cell Death and Disease. 2022. T. 13. №. 1. DOI: 10.1038/s41419-022-04510-8
51. MicroRNA-873 mediates multidrug resistance in ovarian cancer cells by targeting ABCB1/ Wu D. et al. //Tumor Biology. 2016. T. 37. P. 10499-10506.
52. Ovarian cancer: epigenetics, drug resistance, and progression/ Xie W. et al. //Cancer cell international. 2021. T. 21. P. 1-16. doi: 10.1186/s12935-021-02136-y
53. Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of miR-130a associated with MDR1/P-glycoprotein-mediated drug resistance/ Yang L. et al. // Oncology reports. 2012. T. 28. №. 2. P. 592-600. doi: 10.3892/or.2012.1823
54. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer/ Yang N. et al. //Cancer research. 2008. T. 68. №. 24. P. 10307-10314. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1954
55. High expression of microRNA-200a/b indicates potential diagnostic and prognostic biomarkers in epithelial ovarian cancer/ Zhang B. et al. //Disease Markers. 2022. T. 2022. doi: 10.1155/2022/2751696
56. Downregulation of miR-130a contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) directly/ Zhang X. et al. //Acta Biochim Biophys Sin. 2013. T. 45. №. 12. P. 995-1001.

57. Zhao C., Sun X., Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs // *ExRNA*. 2019. T. 1. №. 1. P. 1-9.

58. Zhao Y., Butler E. B., Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer

therapeutics // *Cell death & disease*. 2013. T. 4. №. 3. P. e532-e532. doi: 10.1038/cddis.2013.60

59. Zong C., Wang J., Shi T. M. MicroRNA 130b enhances drug resistance in human ovari-

an cancer cells // *Tumor Biology*. 2014. T. 35. P. 12151-12156.

60. MiR-34a-5p PD-L1 axis regulates cisplatin chemoresistance of ovarian cancer cells/ Zuo Y. et al. // *Neoplasma*. 2020. T. 67. №. 1.P. 93-101.

А.В. Ефремова

ГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРМОГЕНЕЗА БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.22

УДК 611.018.26: 612.592.1

Данный обзор посвящен изучению гуморальных факторов, непосредственно влияющих на процессы несократительного термогенеза и активность бурой жировой ткани. Обзор проведен на базе исследований, проведенных в различных исследовательских лабораториях.

Ключевые слова: термогенез, бурая жировая ткань, адаптация, холод, инсулин, глюкагон.

The review is devoted to the study of humoral factors that directly affect the processes of non-contractile thermogenesis and the activity of brown adipose tissue. The review is based on the research conducted in various research laboratories.

Keywords: thermogenesis, brown adipose tissue, adaptation, cold, insulin, glucagon.

Воздействие холода стимулирует теплопродукцию посредством мышечной дрожи, вызванной сокращением скелетных мышц, а также влиянием несократительного термогенеза. Впервые понятие несократительного термогенеза было предложено в исследованиях Г. Войта (1878) [1], но точное описание процесса несократительного термогенеза в организме человека было точно описано В. Кэнноном и др. в 1927 г. [5], который утверждал, что значительную роль в несократительном термогенезе играет продолговатый мозг надпочечников. В настоящее время рядом исследований установлено, что метаболическая акклиматизация к холоду характеризуется усилением несократительного термогенеза в организме человека как более эффективный способ получения тепла, чем мышечные сокращения, а основным источником несократительного термогенеза является уникальная бурая жировая ткань (БЖТ), которая исключительно дифференцирована для термогенеза и является единственной известной тканью, основной функцией которой является продукция тепла. Изучению биохимических и физиологических механизмов функционирования несократительного термогенеза и роли в нем БЖТ посвящено достаточно ра-

бот [3,15,40,47]. Холодовая акклиматизация усиливает не только метаболическую активность БЖТ, но и заметно пролиферирует эту ткань. Степень гиперплазии в БЖТ больше, чем в любых других тканях или органах при различных физиологических стимулах. Предполагается, что такие особенности БЖТ находятся под контролем многочисленных нейроэндокринных факторов. Тем не менее, механизмы, задействованные в этом процессе, до конца не выяснены. **Цель** данного обзора: изучить гуморальные факторы, непосредственно влияющие на БЖТ, преимущественно на базе исследований, проведенных в различных исследовательских лабораториях.

Гуморальная регуляция функций бурой жировой ткани. Норадреналин является основным регулятором функции БЖТ во время акклиматизации к холоду. Известно, что некоторые гормоны, такие как адреналин, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны, участвуют в регуляции этой ткани, усиливая ее термогенез непосредственно [40, 41]. Гормон поджелудочной железы глюкагон играет роль энергообеспечивающего гормона, удовлетворяя повышенную потребность в энергии и топливе при физической активности, голодании [17], болевом синдроме, влиянии шума и лихорадки [2], что вызывает интерес к изучению роли глюкагона в функционировании БЖТ во время холодовой акклиматизации.

Воздействие холода повышает уро-

вень глюкагона в плазме крови крыс на ранней стадии в течение 2 недель при температуре 5°C [21, 22], когда у животных развивается почти максимальная фаза несократительного термогенеза [15]. Также наблюдается значительная положительная корреляция между концентрацией глюкагона и уровнем свободных жирных кислот в плазме крови. Было показано, что основным субстратом для несократительного термогенеза являются жирные кислоты [28]. Также было выявлено, что уровень глюкагона в плазме крови у мужчин имеет значительные сезонные колебания. Так, уровень глюкагона значительно выше зимой, чем летом, и существует положительная корреляция между уровнем глюкагона и концентрацией свободных жирных кислот в плазме крови в целом в течение года [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что глюкагон может играть определенную роль в развитии холодовой акклиматизации благодаря своему липолитическому эффекту. Однако уровень глюкагона в плазме крови не отличается от контрольного значения после длительной холодовой акклиматизации в течение 4 недель, в то время как отмечено, что индуцированное глюкагоном увеличение потребления кислорода всем телом, а также внутрибрюшинной температуры и температуры БЖТ больше у акклиматизированных к холоду крыс, чем у акклиматизированных к теплу [20], а увеличение потребления кислорода

и температуры БЖТ положительно коррелирует с массой БЖТ. Подобное явление наблюдается и в реакции на норадреналин, о чем сообщалось ранее [15, 41]. Такая измененная реакция организма на биогенные факторы, такие как норадреналин и глюкагон, может обеспечить своего рода эффективность адаптации. Это понятие можно обозначить как "механизм экономии при адаптации". Более того, хроническое введение глюкагона вызывает повышение толерантности к холоду и к несократительному термогенезу, возможно, за счет увеличения массы и усиления термогенной способности БЖТ [49]. Холодовая акклиматизация повышает уровень глюкагона в БЖТ, когда уровень глюкагона в плазме такой же, как у крыс в тепле [12]. Эти данные позволяют предположить, что БЖТ является тканью-мишенью для глюкагона, а глюкагон служит одним из членов гуморальной команды, которая отвечает за усиление процессов несократительного термогенеза в БЖТ во время холодовой акклиматизации. Хорошо известно, что усиленная термогенная реакция на норадреналин в дополнение к повышенной секреции этого симпатического фактора вызывается холодовой акклиматизацией [15], а БЖТ является доминирующим анатомическим местом усиленного норадреналин-индуцированного несократительного термогенеза во время холодовой акклиматизации [10]. Считается, что такой вклад БЖТ опосредован увеличением массы (гиперплазией) [21], кровотока [10] и метаболической активностью, оцениваемой по митохондриальной термогенной способности этой ткани (повышением белка термогена UCP1) [46]. Таким образом, можно сделать вывод, что в сочетании с норадреналином и другими гормональными факторами глюкагон функционирует как термогенный гормон и участвует в регуляции несократительного термогенеза через активацию БЖТ.

БЖТ у адаптированных к холоду крыс проявляет большой термогенный ответ на холод [9], норадреналин [8, 24] и глюкагон [8]. Усиление несократительного термогенеза связано с повышенным обменом свободных жирных кислот и снижением коэффициента дыхательного обмена [28]. Уровень триглицеридов снижается в клетках БЖТ крыс во время острого воздействия холода и адаптации к холоду [34]. Предполагается, что окисление жирных кислот составляет большую часть термогенеза БЖТ во время ин-

фузии норадреналина [32]. Было показано, что скорость синтеза жирных кислот более чем в десять раз выше у крыс с холодовой акклиматизацией по сравнению с контролем, не подвергшимся воздействию холодом [46]. Эти результаты указывают на то, что жирные кислоты являются основными энергетическими субстратами для термогенеза БЖТ. В этом контексте интересно отметить меньший венозный дренаж свободных жирных кислот из БЖТ акклиматизированных к холоду крыс по сравнению с контрольной группой после инфузии норадреналина [36] или глюкагона [18, 21]. Это может быть связано либо с уменьшением липолиза, либо с увеличением утилизации свободных жирных кислот в БЖТ. При введении норадреналина акклиматизированными к холоду крысам и в контрольной группе концентрация глицерина не имела значимых различий. Высвобождение глицерина является показателем интенсивности процесса липолиза, так как глицерол меньше утилизует в адипоцитах белой жировой ткани и БЖТ по сравнению со свободными жирными кислотами [36]. Поэтому низкая концентрация свободных жирных кислот из адипоцитов БЖТ крыс, акклиматизированных к холоду, может быть результатом повышенной утилизации свободных жирных кислот под влиянием норадреналина или глюкагона. Поскольку известно, что глюкагон стимулирует секрецию катехоламинов, возможно, что повышение уровня жирных кислот в крови и БЖТ является вторичным по отношению к повышению циркулирующего уровня норадреналина. Однако это маловероятно, поскольку ответ на глюкагон не изменяется под действием Q-блокатора пропранолола, который подавляет липолитическое и калоригенное действие катехоламинов [19].

Также существует предположение, что активация БЖТ способствует повышенному расходу глюкозы для термогенеза, поскольку эта ткань обладает высокой концентрацией ключевых гликолитических ферментов, гексокиназы и 6-фосфофруктокиназы, и активность этих ферментов удваивается при адаптации к холоду [6]. Кроме того, считается, что БЖТ может играть важную роль в выведении глюкозы после углеводной нагрузки, контролируя концентрацию глюкозы в крови. Было выявлено, что уровень гликогена в БЖТ акклиматизированных к холоду крыс ниже [20], а инфузия глюкагона не увеличивает уровень глюкозы в венозном дренаже из БЖТ, несмотря на повы-

шенный уровень глюкозы в системной венозной крови [24]. Полученные данные показывают, что глюкоза может быть одной из экзогенных субстратов, используемых БЖТ, хотя ее вклад в термогенез БЖТ может быть относительно небольшим [14,32]. В то же время, глюкоза может быть важным субстратом для липогенеза в БЖТ. Известно, что основным топливом для термогенеза в БЖТ являются липиды, синтезируемые *de novo* и хранящиеся в мультилокулярных жировых каплях в цитоплазме адипоцитов БЖТ [14]. Установлено также, что БЖТ обладает высокой активностью в липогенезе, особенно у акклиматизированных к холоду животных. Так, в исследовании П. Траун и др. (Trauh P, 2018) было показано, что общий синтез жирных кислот в три раза превышает общий печеночный синтез у крыс с акклиматизацией к холоду [46]. Другой гормон поджелудочной железы, инсулин, является мощным анаболическим гормоном, а также антилиполитическим фактором и стимулирует синтез липидов. Поэтому действие инсулина было бы необходимым условием для поддержания высокой термогенной способности БЖТ. Также было доказано, что глюкоза является преобладающим субстратом для синтеза жирных кислот в БЖТ, и этот процесс стимулируется инсулином [39]. Кроме того, было показано, что толерантность к холоду и к несократительному термогенезу заметно снижены у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом [11], что, возможно, связано с некоторыми нарушениями в БЖТ, вызванными дефицитом инсулина, такими как атрофия ткани, снижение способности к Q-окислению жирных кислот и сокращению количества митохондриального разобщающего белка (UCP 1). Недавнее исследование [35] показало, что инсулин участвует в регуляции функции БЖТ при холоде, непосредственно продемонстрировав изменения в сайтах связывания инсулина, а также его содержание в БЖТ. Концентрация инсулина в БЖТ была повышена как у крыс, подвергшихся острому воздействию холода, также и в группе крыс, подвергшихся длительному воздействию холода, но следует отметить, что рецепторы инсулина были повышены в первой группе животных и были значительно ниже во второй группе. Точный механизм повышения содержания инсулина в жировой ткани остается неизвестным. Однако есть предположение, что повышение инсулина в ткани связано с усилением липогенеза для

удовлетворения возросшей потребности БЖТ в энергетическом топливе на холоде. Было показано, что интернализированный комплекс инсулин-рецептор высвобождает инсулин и размещает его в клеточных органеллах, таких как лизосомы, аппарат Гольджи [37], и ядрах [41, 42]. Более того, несколько доказательств свидетельствуют о том, что внутриклеточный инсулин связан с пролиферацией и дифференцировкой БЖТ во время адаптации к холоду [37, 38]. В совокупности эти данные указывают на то, что инсулин может быть тесно связан с регуляцией функции БЖТ во многих аспектах.

Авторами исследования было показано, что системное калорийное действие глюкагона снижается при дефиците адренкортикоидов [7]. У тиреоидэктомированных или адреналэктомированных крыс инфузия глюкагона не приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в венозном дренаже из БЖТ [19]. Возможно, липолитическое и термогенное действие глюкагона в БЖТ зависит от присутствия тиреоидных и адренкортикальных гормонов.

Так, в исследовании Л. Янски и др. (2015) при инфузии норадреналина в дозе 40 г внутривенно /100 г массы тела вызывает несократительный термогенез в организме крыс [15]. Исследования показали, что введение норадреналина также повышает уровень глюкагона как в плазме, так и в адипоцитах БЖТ. Степень повышения глюкагона в плазме выше, а исходный уровень глюкагона в БЖТ, а также уровень глюкагона, индуцированный норадреналином, выше у акклиматизированных к холоду крыс, чем в группе контроля [25]. Результаты показывают, что норадреналин стимулирует секрецию глюкагона, а холодовая акклиматизация усиливает это действие норадреналина, предполагая, что высвобождаемый норадреналином глюкагон будет взаимодействовать с норадреналином для усиления процесса несократительного термогенеза в БЖТ на холоде. Однако воздействие холода стимулирует секрецию глюкагона у адренодемулированных и химически симпатэктомированных крыс в той же степени, что и у крыс в контрольных группах, что свидетельствует о том, что индуцированное холодом высвобождение глюкагона, по крайней мере частично, не зависит от симпатoadrenalовой системы [1341].

Исследования *in vitro* были приняты для того, чтобы непосредственно узнать регуляторные механизмы

функции БЖТ. Для исследований *in vitro* использовались изолированные клетки БЖТ, тонкие срезы тканей или мелко измельченные блоки тканей. Норадреналин и глюкагон дают сопоставимый максимальный ответ в потреблении кислорода *in vitro* клетками и тканевыми блоками БЖТ крыс [25, 26]. Так, в экспериментах *in vitro* было выявлено, что концентрации глюкагона и норадреналина, необходимые для оказания эффекта, были повышены по сравнению с концентрациями в плазме крови. Термогенный ответ на глюкагон *in vitro* подавляется тиреоидэктомией или адреналэктомией, как и липолитическое действие акклиматизированных к холоду животных обладала повышенной метаболической активностью, что оценивается по биохимическим параметрам, связанным с митохондриальным термогенным механизмом, таким как белок UCP1 [46]. Поэтому ожидается, что БЖТ холодоакклиматизированных животных будет демонстрировать усиленный термогенный ответ на норадреналин или глюкагон на тканевом или клеточном уровне. Так, в адипоцитах БЖТ [33], фрагментах БЖТ [27] и блоках БЖТ [26], подвергнутых воздействию холода, была выявлена низкая реакция, оцениваемая по потреблению кислорода и процессам липолиза, простимулированных норадреналином и глюкагоном, по сравнению с контролем. Эти результаты *in vitro* противоречат вышеупомянутым данным *in vivo* и биохимическим результатам. Усиление термогенного ответа БЖТ у холодоакклиматизированных животных может быть вызвано гиперплазией БЖТ [34], сопровождающейся увеличением снабжения энергетическими субстратами и кислородом за счет усиленного кровотока через эту ткань [10, 51]. Действительно, была отмечена положительная корреляция между массой БЖТ и *in vivo* норадреналином и глюкагон-индуцированным термогенезом в БЖТ [8]. Другим возможным фактором различий между результатами *in vivo* и *in vitro* является то, что подготовка клеток или тканей БЖТ еще не оптимизирована. Однако при одинаковых условиях инкубации *in vitro* тканевые блоки БЖТ морских свинок, акклиматизированных к холоду, показывают повышенную выработку норадреналина и глюкагон-индуцированный дыхательный ответ, а крысы, акклиматизированные к холоду, - ослабленный [26]. Потребление кислорода бурными адипоцитами при стимуляции норадреналином было выше у морских свинок, акклимати-

зированных к холоду, по сравнению с контролем [31, 38]. Было показано, что БЖТ является основным фактором усиления несократительного термогенеза у морских свинок, подвергшихся воздействию холода. Поэтому можно сказать, что реакция БЖТ *in vitro* хорошо отражает термогенную функцию тканей *in vivo* у морских свинок, но не у крыс. Такое расхождение результатов *in vivo* и *in vitro* у крыс позволяет предположить, что в БЖТ холодоакклиматизированных крыс существует некий механизм защиты ткани с высокой термогенной способностью от чрезмерного выделения тепла и последующего саморазрушения во время холодной акклиматизации. При этом постоянная теплопродукция БЖТ на холоде обеспечивается усиленным биохимическим механизмом, таким как активация или индукция разобщающего белка UCP1 в тканевых митохондриях [51]. Увеличение термогенеза БЖТ у крыс происходит в основном за счет обширной гиперплазии [3, 4] и усиления кровотока в ткани [15, 49]. Длительная инфузия норадреналина [39] и глюкагона [10, 51] у крыс имитирует холодовую акклиматизацию, повышая толерантность к холоду за счет стимуляции БЖТ. Однако БЖТ крыс с инфузией глюкагоном и норадреналином не демонстрирует усиленного термогенного ответа *in vitro*, как и БЖТ крыс, акклиматизированные к холоду [3].

Заключение. Активация симпатической нервной системы в БЖТ опосредована центральной стимуляцией гуморальными факторами, которые, как было доказано, действуют непосредственно на эту ткань, такими как инсулин и глюкагон. Поэтому уместно сделать вывод, что функция БЖТ регулируется многочисленными нейроэндокринными факторами через их периферическое и центральное действие.

Бурая жировая ткань, основной функцией которой является производство тепла путем рассеивания энергии, служит специфическим органом адаптации к изменениям температуры окружающей среды. Многочисленными исследованиями доказано, что эта уникальная ткань обладает перекрестной адаптивностью и регулируется многочисленными нейроэндокринными факторами. Но в то же время в понимании о механизмах регуляции этой ткани все еще существуют некоторые пробелы. Поэтому дальнейшее выяснение изучения процессов и факторов, участвующих в функционировании бурой жировой ткани, будет способствовать нашему пониманию адаптивности

организма в условиях естественного холода.

Литература

1. Billington CJ., Bartness TJ., Briggs J., Levine AS., Morley JE. Glucagon stimulation of brown adipose tissue growth and thermogenesis. *Am J Physiol* 257, P. 160-165, 2019.
2. Bloom SR., Daniel PM., Johnston DI., Ogawa O., Pratt OE: Release of glucagon, induced by stress. *Q J Exp Physiol* 58: 99-108, 2019.
3. Bukowiesky L.J., Follae N., Valliere J., LeBlanc J. B-adrenergic receptors in brown adipose tissue. Characterisation and alteration during acclimation of rats to cold. *Eur J Biochem* 92: P. 189-196, 2017.
4. Bukowiecki L, Collet AJ., Follae N, Cuay G. Brown adipose tissue hyperplasia: A fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol* 242: E353-359, 2021.
5. Cannon WB., Querido A., Britton SW., Bright EM: Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XXI. The role of adrenal secretion in the chemical control of body temperature. *Am J Physiol* 79: 466-507, 1927.
6. Cooney GJ., Newsholme EA. The maximum capacity of glycolysis in brown adipose tissue and its relationship to control of the blood glucose concentration. *FEBS Lett* 148: 198-200, 2015.
7. Davidson IWF., Salter J.M., Best CH. The effect of glucagon on the metabolic rate of rats. *Am J Chin Nut* 8: 540-546, 2019.
8. Doi K., Kuroshima A. Modified metabolic responsiveness to glycagon in cold-acclimated and heat-acclimated rats. *Life Sci* 30: 785 - 791, 2015.
9. Donhoffer Sz, Szelenyi Z: The role of brown adipose tissue in thermoregulatory heat production in the warm- and cold-adapted adult rat. *Acta Physiol Sad Sci Hung* 32: 53-60, 2018.
10. Foster D.O., Freedman ML. Tissue distribution of cold-induced thermogenesis in conscious warm- or cold-acclimated rats reevaluated from changes in tissue blood flow. The dominant role of brown adipose tissue in the replacement of shivering by nonshivering thermogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 57: 257-270, 2020.
11. Geleon A., Trayhurn P. Regulation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin. *Am J Physiol* 258: R418-R424, 2021.
12. Habara Y., Kuroshima A. Changes in glucagon and insulin contents in brown adipose tissue after temperature acclimation in rats. *Jpn J Physiol* 33: 661-665, 2017.
13. Habara Y., Ohno T., Yahata T., Kuroshima A. Effects of adrenal demedullation combined with chemical sympathectomy on cold-induced responses of endocrine pancreas in rats. *Experientia* 39: 399-400, 2021.
14. Isler D., Hill H.P., Meier MK. Glucose metabolism in isolated brown adipocyte under B-adrenergic stimulation. quantitative contribution of glucose to total thermogenesis. *Biochem J* 245: 789-793, 2017.
15. Jansky L: Nonshivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. *Biol Rev* 48: 85-132, 1973.
16. Kikuchi K., Okano S., Nou T., Yahata T., Kuroshima A. Effects of chronic administration of noradrenaline and glucagon on in vitro brown adipose tissue thermogenesis. *Jpn J Physiol* 45: P. 165-170, 2017.
17. Kuroshima A., Doi K., Ohno T: Role of glucagon in metabolic acclimation to cold and heat. *Life Sci* 23: 1405-1410, 2020.
18. Kuroshima A., Ohno T., Doi K. In vivo lyopolitic action of glucagon in brown adipose tissue of warm-acclimatised and cold-acclimatised rats. *Experientia* 33: 240-242, 2017.
19. Kuroshima A., Doi K., Ohno T. Effects of adrenalectomy and thyroidectomy on in vivo action of glucagon in brown adipose tissue. *J Physiol Soc Jpn* 39, 405-408, 2018.
20. Kuroshima A., Ohno T. Gangliosides and energy substrates in brown adipose tissue of cold-acclimated rat. *Jpn J Physiol* 38, 393, 2016.
21. Kuroshima A., Doi K: Is glucagon involved in cold acclimatisation? *Experientia* 32: 473-475, 2020.
22. Kuroshima A., Doi K., Ohno T: Role of glucagon in metabolic acclimation to cold and heat. *Life Sci* 23: 1405-1410, 2020.
23. Kuroshima A, Doi K., Ohno T. Seasonal variation of plasma glucagon concentrations in men. *Jpn J Physiol* 29: 661-668, 2019
24. Kuroshima A., Iron S. Physiological role of brown adipose tissue in cold acclimation with special reference to the participation of endocrine factors. *Gunma Symp Endocrine* 8: 91-123, 2017.
25. Kuroshima A., Yahata T. Noradrenaline-induced changes in rat brown adipose tissue glyco-gen. *Jpn J Physiol* 39: 311-315, 2015.
26. Kuroshima A., Yahata T., Ohno Y. Comparison of in vitro thermogenesis of brown adipose tissue in cold-acclimated rats and gun pigs. *J Therm Biol.*: 109-114, 2019.
27. Kurahashi M., Kuroshima A. Characteristics of B-adrenergic receptors in brown adipocytes of temperature-acclimated rats. *Biomed Res* 2: P. 126-133, 2017.
28. Lafrance L., Lagace G., Routhier D. Free fatty acid turnover and oxygen consumption. Effects of noradrenaline in non-fasted and nonanesthetized cold-adapted rats. *Can J Physiol* 29: 661-668, 2018.
29. Lafrance L., Lagace G., Routhier D. Free fatty acid turnover and oxygen consumption > Effects of noradrenaline in nonfasted and nonanesthetized cold-adapted rats. *Can J Physiol Pharmacol* 58, 707-804, 2020.
30. Lefebvre P: Glucagon and adipose tissue. *Biochem Pharmacol* 24:1261-1266, 2019.
31. Lock R M., Rial E., Nicholls D.G. The acute regulation of mitochondrial protein conductance in cells and mitochondrial from the brown fat of cold- and warm- adapted guinea pigs. *Eur J Biochem* 129: P. 381-387, 2019.
32. Ma SWY, Foster DO. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can J Physiol Pharmacol* 64: 609-614, 2021.
33. Nedergaard J. Catecholamine sensitivity in brown fat cells from cold-acclimated hamsters and rats. *Am J Physiol* 242: 250-257, 2020.
34. Ogawa K., Ohno T., Kuroshima A. Effects of cold acclimation on cold-induced changes in lipid metabolism of rat brown adipose tissue. *Jpn J Physiol* 42: 63-73, 2022.
35. Okano S., Kikuchi K., Kuroshima A. Alterations of insulin content and insulin binding to plasma membranes in rat brown adipose tissue during cold exposure and cold acclimation. *Jpn J Physiol* 43: 51-65, 2021.
36. Portet R., Laury MC., Bertin R., Hénault C., Hluzsko MT. Hormonal stimulation of substrate utilization in brown adipose tissue of cold acclimated rats. *Proc. Soc. Exp Biol Med* 147: 807-812, 2018.
37. Posner BI. Khan M.N., Bergeron J.J.M. Endocytosis of peptide hormones and other ligands. *Endocrinol Rev* 3: 280-298, 2020.
38. Rafael J., Fesser W., Nicholls D.G. Cold adaptation in guinea pig at level of isolated brown adipocytes. *Am J Physiol* 250, P. 228-235, 2014.
39. Ricquier D., Mory G., Hemon P. Effects of chronic treatments upon the brown adipose tissue of young rats. I Cold exposure and hyperthyroidism. *Pfluger Arch* 362: P. 241-246, 2018.
40. Schonbaum E., Lomax P. *Thermoregulation Physiology and biochemistry*, Pergamon Press, New York, 2018.
41. Smith RE, Horwitz BA: Brown fat and thermogenesis. *Physiol Rev* 49: 330-425, 2022.
42. Soler AP. Thompson K.A., Smith RM., Jarrett L. Immunological demonstration of the accumulation of insulin, but not insulin receptors, in nuclei of insulin-treated cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6640-6644, 2019.
43. Skillat D., Bukowiesky L.J. Control of brown adipose tissue lipolysis and respiration by adenosine. *Am J Physiol.* 256: P. 555-559, 2022.
44. Svartengren J., Svoboda P., Drahota Z., Cannon B. The molecular basis for adrenergic desensitization in hamster brown adipose tissue: Uncoupling of adenylate cyclase activation. *Comp Biochem Physiol* 78C: P.159-170, 2018.
45. Trayhurn P., Nicholls DG. *Brown adipose tissue*, Edward Arnold, London, 2013.
46. Trayhurn P. Fatty acids synthesis in vivo in brown adipose tissue, liver and white adipose tissue of the cold-acclimated rat. *FEBS Lett* 104: 13-16, 2018.
47. Trayhurn P. Brown adipose tissue and nutritional energetics - where we are now ? *Proc Nutr Soc* 48, P. 165-175, 2021.
48. Trayhurn P., Milner RE. A commentary on the interpretation of in vitro biochemical measures of brown adipose tissue thermogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 67: 811-819, 2022.
49. Yahata T., Ohno T., Kuroshima A: Improved cold tolerance in glucagon treated rat. *Life Sci* 28: 2603 - 2610, 2018.
50. Yahata T., Kuroshima A. Influence of endocrine and chemical factors on glucagon-induced thermogenesis in brown adipocytes. *Jpn J Physiol* 32: 303-307, 2020.
51. Yahata T., Habara Y., Kuroshima A. Effect of glucagon and noradrenalin on the blood flow through brown adipose tissue in temperature-acclimated rats. *Jpn J Physiol.* 250: P. 367-376, 2021.

С.К. Кононова

БИОЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И ПРИКЛАДНАЯ БИОЭТИКА В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.85.23

УДК 614.253:17.023

Прикладная биоэтика – область знания, предметом которой являются практические моральные проблемы. Обсуждаются этические принципы, являющиеся основой для прикладных биоэтических исследований, связанных с нейродегенеративными заболеваниями в Якутии. Применение основных четырех этических принципов в качестве отправных точек может привести к различным ответам относительно конкретных биоэтических проблем, в нашем случае моральных проблем оказания медицинской помощи пациентам с нейродегенеративными заболеваниями.

Ключевые слова: биоэтика, прикладная этика, нейродегенеративные заболевания, Республика Саха (Якутия).

Applied bioethics is a field of knowledge, the subject of which is practical moral problems. Ethical principles are discussed as the basis for applied bioethical research related to neurodegenerative diseases in Yakutia. Applying the basic four ethical principles as starting points can lead to different answers regarding specific bioethical problems, in our case the moral problems of providing medical care to patients with neurodegenerative diseases.

Keywords: bioethics, applied ethics, neurodegenerative diseases, Republic of Sakha (Yakutia)

Введение. Биоэтика возникла от необходимости первой оценить положительные и отрицательные последствия новых методов и технологий. Может ли биоэтика предотвратить несправедливое распределение медицинских ресурсов, методов лечения, лекарств между нуждающимися? Здесь биоэтика выступает своеобразной дискуссионной площадкой, где сами ученые, создавшие прорывные технологии, говорят о положительных и отрицательных последствиях новых изобретений как для пациентов, так и для общества, причем позитивные и негативные критерии зависят от знаний, уровня культуры и предубеждений эпохи и общества в целом [8,9,11,46].

Пожалуй, именно биоэтика является той областью человеческого знания, где закрепилось и существует множество направлений для исследований: философское изучение этики медицины, медицинское право, медицинская антропология, медицинская генетика, медицинская социология, политика здравоохранения, экономика здравоохранения. Философы считают, что биоэтика представляет собой одну из отраслей практической (или прикладной) этики, которая, в свою очередь, является одной из ветвей философии [5,12,45].

Несомненно, существует проблема, которую философ Venatar (2006) называет проблемой «дисциплинарного промаха», когда человек переходит от работы в своей собственной дисциплине, в которой он обучен, к работе в другой, в которой он не обучен. Существует меньше препятствий для того, чтобы работники здравоохранения или ученые занялись философией морали, чем для философов, которые захотели бы заниматься медициной. Это не препятствует юристам, врачам и ученым различного профиля сотрудничать с философами по практическим этическим вопросам или работать независимо, чтобы ответить на вопросы, которые имеют решающее значение для принятия этических решений [22,24,26,43].

По мнению А.А. Гуссейнова (2004), этика изначально является практической наукой. По его мнению, этика – наука практическая, так как она рассматривает поступки, поведение человека с точки зрения их основополагающих принципов, и она – точка, в которой философия соединяется с практикой, поэтому ее справедливо называют практической философией [6]. Таким образом, прикладная биоэтика – это область знания и поведения, предметом которой являются практические моральные проблемы [6, 23,29,45].

Том Бичамп и Джеймс Чилдресс в 1977 г. в книге «Принципы биомедицинской этики» предложили стандартные подходы к биоэтике, которые легли в основу принципов этики здравоохранения, наряду с клятвой Гиппократова.

Gillon R (1994) разрабатывает простой к осмыслению этических проблем подход – «четыре принципа плюс сфера охвата их применения». Он основан на четырех общих, базовых моральных обязательствах *prima facie* – уважении автономии, благотворительности, ненасилии и справедливости, плюс забота о сфере их применения, т.е. предлагается общая, базовая морально-аналитическая основа и общий язык. Хотя они и не содержат упорядоченных правил, эти принципы могут помочь врачам и другим медицинским работникам принимать решения, размышляя о моральных проблемах, возникающих на работе. Таким образом, предлагается четыре этических принципа: «не навреди» (*non-maleficence*), «делай благо» (*beneficence*), принцип уважения автономии личности (*respect for person autonomy*), справедливости (*justice*), и четыре правила: правдивости (*veracity*), приватности (*privacy*), конфиденциальности (*confidentiality*), верности (*fidelity*) [25,28,31,32,47].

В современном обществе при стремительном развитии технологий найти идеальные решения биоэтических проблем достаточно проблематично. «Нельзя сказать, что все решения приняты. По некоторым вопросам, возможно, никогда и не будет найден идеальный компромисс. Но главное это то, что дискуссия продолжается», – подчеркнула М. Воронцова (2024) по итогам онлайн-конференции «Биоэтика и генетика: вызовы XXI века» [4,5].

Целью данного обзора является обсуждение четырех этических принципов, являющихся основой для наших прикладных биоэтических исследований, связанных с проблемами нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) в Якутии. Оказание медицинской помощи пациентам с НДЗ сопряжено с множеством моральных вопросов, требующих пристального внимания со стороны медицинских работников и общества. В статье тезисно описываются биоэтические принципы и приводятся примеры из практической работы, т.е. некоторые результаты по прикладной биоэтике, связанные с нашим стремлением соблюдать моральные принципы медицины.

Принципы биоэтики. Принцип «не навреди» (*non-maleficence*) является основополагающим в этике медицины. Моральный долг врача по Гиппократу заключается в наиболее полном оказании медицинской помощи пациенту без причинения ему какого-либо физического или психологического ущерба. Однако моральная коллизия возникает незамедлительно. Как только врач начинает свои манипуляции, он неизбежно рискует причинить боль и моральные страдания больному. По мнению Б.Г. Юдина (1998), вред, исходящий от врача, должен быть только вредом объективно неизбежным и минимальным. Кроме этого, вред, который могут принести пациенту действия врача, бывает намеренным либо ненамеренным. Намеренный вред происходит в случаях бездействия врача в определенной ситуации либо умышленного причинения вреда. В случаях, когда у врача не было возможности задуматься о возможных последствиях вмешательства или возникли неконтролируемые внешние воздействия, можно говорить о ненамеренном причинении вреда [21].

Gillon R (1994) подчеркивает, что врач должен обеспечить чистую медицинскую выгоду для пациентов с минимальным вредом, т.е. пользу без ущерба для здоровья. Для достижения этих моральных целей работники здравоохранения несут широкий спектр очевидных обязательств. Какие же главные обязательства принимают медицинские работники? Во-первых, эффективное и непрерывное обучение как до, так и во время профессиональной деятельности; во-вторых, получение ценной эмпирической информации во время лечения и в результате медицинских исследований и использование ее для минимизации рисков для пациента; в-третьих, расширение прав

и возможностей пациента /клиента с уважением их автономии для достижения общей цели [31,32,37].

Принцип «не навреди» является центральным этическим вопросом нашей биомедицинской деятельности при оказании медицинской помощи пациентам с НДЗ и их родственникам.

Мы начали биоэтические исследования одновременно с внедрением ДНК-диагностики спиноцеребеллярной атаксии 1 типа (СЦА1) в практику медико-генетической консультации Республиканской больницы №1-Национального центра медицины. В связи с поздноманифестирующим характером наследственного заболевания обращение за консультацией пациента с риском носительства мутации СЦА1 сопровождается большим морально-психологическим напряжением, под влиянием сильных эмоций человек может испытывать сомнения и страх. Задачей врача является согласовывать этические принципы с различными ожиданиями своих пациентов и помочь адаптироваться к принятию решения о необходимости обследования и проведения молекулярно-генетической диагностики. Следуя принципу «не навреди», мы придерживаемся этического правила «недирективности и добровольности» при консультировании.

Самой сложной биоэтической проблемой в нашей практике является пресимптоматическое ДНК-тестирование. Получение положительного результата ДНК-диагностики, свидетельствующего об обнаружении мутации СЦА1, является для пациента «приговором», психологические последствия которого, несомненно, влияют на дальнейшую жизнь индивида. Поэтому принятые нами этические правила предусматривают минимизацию ущерба от негативной информации, а именно уважение выбора пациента в его желании провести ДНК-диагностику либо отказаться от нее.

Принцип «делай благо» (*beneficence*) относится к морально-психологической составляющей оказания медицинской помощи. Человек, выбравший профессию врача, берет на себя обязательства быть духовным, сострадательным, позитивным, милосердным. По мнению А.А. Гуссейнова (2004), врачебная этика направлена на то, чтобы правду и таинство морали, заключенный в ней высший смысл перенести на врачебную деятельность. Врачебная деятельность возвышается до уровня миссии, служения; речь идет не просто о том, что от врача

требуются самоотверженность и другие моральные качества, а самой его деятельности придается нравственный статус, как если бы это была не просто профессиональная работа, а ещё и некое священнодействие. Она сама по себе рассматривается в качестве нравственно ценной. Врачебная этика исходит из презумпции, согласно которой адекватное поведение в рамках врачебной деятельности не может не быть нравственным [6]. Моральные нормы не закреплены законами и по этой причине могут толковаться каждым человеком произвольно, по своему усмотрению, по своей нравственности. Их выполнение контролируется не законами, не принуждением, а духовным воздействием, общественным мнением [20].

Таким образом, центральным вопросом, касающимся благотворительности в отношениях между пациентом и врачом, является: «Что значит для врача стремиться к большему балансу пользы и вреда при уходе за пациентами?» Модель благотворительности отвечает на этот вопрос, по крайней мере, с точки зрения того, что медицина исходит из наилучших интересов пациента, а не врача. Модель четко объясняет, что центральной темой благотворительности является обязанность врача приносить пользу пациентам, т.е. благотворительность как принцип медицинской этики утверждает обязательство (со стороны врача) помогать другим (пациентам) в реализации их важных и законных интересов и воздерживаться от причинения им вреда каким-либо образом, т.е. психологически, морально или физически. Кроме этого, достижение общей цели благополучия осуществляется непременно совместными усилиями врача и пациента [25,37,39].

Совместная работа благотворительных организаций и государственных исполнительных органов, в частности системы здравоохранения, способна помочь в решении этических проблем поддержания жизни у неизлечимых больных с болезнями двигательного нейрона (БДН). Вопрос о применении аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на дому для большинства пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) является большой проблемой в основном из-за сложностей приобретения оборудования ИВЛ для личного использования в домашних условиях. 31 мая 2019 г. были изданы приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной

защиты Российской Федерации (Минтруда России) № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых на дому» [15] и приказ № 345н/372н об утверждении «Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» [16]. В приказ № 348н в перечень входят аппараты ИВЛ общего назначения, предоставляемые для использования на дому.

Необходимо убедить больного, что применение аппарата ИВЛ в домашних условиях является методом респираторной поддержки, а не реанимационным мероприятием, и не требует пребывания больного в условиях отделения реанимации и анестезиологии. При этом больной имеет возможность остаться в кругу семьи, может путешествовать и даже работать в дистанционном режиме. Членов семьи необходимо предупредить о реорганизации своего быта, подстроенного под уход за больным. Всем пациентам и членам их семей необходима помощь психолога и психотерапевта [2,13].

Принцип «делай благо» также реализуется работой благотворительного проекта «Зеленая трость» в рамках деятельности «Ассоциации больных с СЦА1 и другими НДЗ в Республике Саха (Якутия)». Целью данного проекта является оказание практической помощи больным с нейродегенеративными и нервно-мышечными заболеваниями в передвижении в общественном транспорте, адаптации в городской среде и общественных местах, а также идентификация обществом особенных людей с нейродегенеративными и нервно-мышечными заболеваниями. Наши врачи активно вносят свой личный вклад в деятельность ассоциации, софинансирование со стороны участников благотворительных проектов дает возможность приобрести медицинское оборудование для обследований и предметы первой необходимости, облегчающие пребывания больных в клинике. Пациенты с СЦА1 и другими НДЗ часто выражают благодарность медицинскому персоналу Клиники ЯНЦ КМП за профессионализм, бережное и чуткое отношение к пациентам [2,13].

Принцип уважения автономии лич-

ности (respect for person autonomy). Согласно деонтологической этике Канта, каждый человек есть безусловная ценность и он сам в состоянии определять собственную судьбу: «Каждая личность – самоцель и ни в коем случае не должна рассматриваться как средство для осуществления каких бы то ни было задач, хотя бы это были задачи всеобщего блага» [21].

Автономия - это обдуманное самоуправление. Если у нас есть автономия, мы можем принимать свои собственные решения на основе обдумывания. Иногда мы можем намереваться делать что-то в результате этих решений, а иногда мы можем делать эти вещи для реализации решений. Уважение автономии - моральное обязательство уважать автономию других в той мере, в какой такое уважение совместимо с равным уважением к автономии всех потенциально затронутых [1,31,32].

В медицине уважение автономии должно соблюдаться неукоснительно, и оно тесно связано с этическими правилами:

- *сохранения конфиденциальности* - медицинские работники обещают своим пациентам и клиентам, что они будут сохранять конфиденциальность информации, которой они были доверены;

- *информированного согласия* - медицинские работники обещают консультироваться с пациентами и получать их согласие, прежде чем оказать какую-либо медицинскую помощь;

- *доверительного отношения* - медицинские работники обещают такой вид общения, при котором можно высказать, хотя бы ли пациенты больше или меньше информации, которую они действительно хотят получить, о прогнозе и выборе методов лечения, так как некоторые пациенты предпочитают оставить решения за врачами, а другие – оставляют решение за собой [35,38,44].

Мы исследовали биоэтические аспекты медико-генетического консультирования семей, отягощенных СЦА1 в контексте принципа уважения автономии личности.

Основными спорными биоэтическими вопросами являются:

- что является приоритетным - личная автономия или право членов семьи на информацию?

- является ли полученная в результате ДНК-тестирования генетическая информация клинически полезной для пациента, если заболевание неизлечимо?

- могут ли социокультурные и этно-

психологические особенности влиять на способность пациента принимать обоснованные решения и подлинно добровольное принятие решений.

Здесь очень многое зависит от навыков консультирующего врача-генетика, при консультировании семей с СЦА1 врач должен провести оценку психологического благополучия семьи. Hodgson (2005) утверждает, что генетические консультанты этически обязаны рассматривать семью как значимую единицу. Это вынуждает их согласовывать интересы автономии своих пациентов с более тонкими опасениями по поводу пользы и вреда для семей [27,34,40]. Более того, на практике пациенты редко настаивают на неразглашении результатов генетических тестов родственникам [30,36]. Вместо того чтобы использовать конфиденциальность по отношению к отдельному пациенту в качестве приоритета по умолчанию, они предполагают, что генетическая информация должна концептуализироваться как семейная. В соответствии с этой так называемой моделью "совместного учета" раскрытие полезной с медицинской точки зрения генетической информации родственникам является практикой по умолчанию, если только нет веских причин сохранять конфиденциальность отдельных пациентов [36,41].

Действительно, при консультировании пациентов с СЦА1 соблюдение правила конфиденциальности внутри семьи представляется практически невозможным, так как семейные приоритеты часто превалируют над личными. Кроме этого, население в небольших деревнях обычно осведомлено о больных СЦА1 в отягощенных семьях, поэтому информацию о заболевании невозможно утаить. Вследствие этого происходит некоторая самоизоляция семей с больным СЦА1 либо вынужденная смена места жительства.

Мы выделили некоторые этнопсихологические аспекты, влияющие на медико-генетическое консультирование семей с НДЗ. Для этого мы обратились к характеристикам якутов, описанных ранее исследователями менталитета народа.

Р. Бравина (2008) отмечает: «... у якутов «Доля-судьба» выпадала по жребью каждому человеку в соответствии с его врожденными и генеалогическими параметрами. Судьба как доля предусматривала весь набор отведенных человеку житейских событий, успехов и неудач, личностных ценностей. «Верх счастья» - это, пре-

жде всего, здоровье и долголетие, затем потомство (особенно сыновья – наследники и продолжатели рода)...» [3].

У якутов и народов Севера выработалось особое отношение к болезням, а именно способность не драматизировать те или иные проявления какого-либо заболевания. К подчеркиванию или высмеиванию физических недостатков или болезней у людей якуты относятся резко отрицательно. Милосердие является национальной чертой характера [19]. Как отмечали многие исследователи, якуты проявляли особую, необыкновенную жалость и заботу к своим болезненным или имеющим физические недостатки детям и выхаживали их как могли. Они всегда были сострадательны к инвалидам и пожилым людям [3, 10, 18,19]. В.Л. Серошевский писал: «Калеки, хилые, больные могли рассчитывать на известную опеку. Попечение о них искони считалось обязанностью рода. Иитимный (сирота), кумалаан (нетрудоспособные взрослые и старики) – так якуты называют находящихся на иждивении рода – старинное родовое учреждение... По якутским понятиям, грешно презирать иитимный, ... им может сделаться каждый» [18].

Этнопсихологические особенности, по нашему мнению, могут оказывать положительное влияние на психологические аспекты медико-генетического консультирования наследственных нейродегенеративных заболеваний, в том числе на информированное согласие и принятие сложных решений.

Принцип справедливости (jus-tice) в биоэтике, по-видимому, является самым спорным и относительным. В области этики здравоохранения обязательства справедливости разделяют на три категории:

- справедливое распределение ограниченных ресурсов (распределительная справедливость);
- уважение прав людей (справедливость, основанная на правах);
- уважение морально приемлемых законов (юридическая справедливость).

Например, в контексте распределения медицинских ресурсов существуют возможные противоречия между несколькими общими моральными соображениями:

- возможно ли обеспечивать достаточное медицинское обслуживание для удовлетворения потребностей всех, кто в нем нуждается, если это невозможно - распределять ресурсы здравоохранения пропорционально

степени потребностей людей в медицинском обслуживании;

- могут ли работники здравоохранения уделять приоритетное внимание потребностям так называемых "своих" пациентов, если они должны обеспечивать равный доступ к медицинскому обслуживанию;

- должны ли медицинские работники предоставлять людям как можно больший выбор медицинского обслуживания, максимизировать выгоду, получаемую от имеющихся ресурсов, уважать автономию людей, которым предоставляются эти ресурсы. Все эти критерии справедливого распределения ресурсов здравоохранения могут быть морально оправданы, но не все они могут быть полностью соблюдены одновременно [31,32].

Рассмотрим «принцип справедливости» на примере самого частого в якутской популяции нейродегенеративного заболевания - спиноцеребеллярной атаксии 1 типа, которая относится к редким (орфанным) наследственным болезням, ее распространенность в популяциях мира составляет 1-4 на 100000 населения. В то же время Якутия является очагом накопления СЦА1, по последним данным, больных зарегистрировано 376 чел., распространенность составила 77,6 на 100000 населения [17,33,42].

Данное наследственное заболевание является одним из самых изученных: молекулярно-генетическими методами была обнаружена динамическая мутация, ответственная за проявление клинических признаков, подробно исследован спектр фенотипических характеристик, популяционно-генетические особенности, изучена эпидемиология и распространенность в Якутии. Было установлено, что заболевание является позднеманifestирующим и характеризуется феноменом антиципации [14,33,42]. Высокая распространенность СЦА1 в популяции, несомненно, вызывает обеспокоенность службы здравоохранения РС(Я), были приняты такие меры, как диспансеризация больных, ведение регистров по СЦА1, организация пренатальной диагностики, создание ассоциации больных и СЦА1 и других НДЗ. Трансляция научных исследований в практическую медицину, как оказалось, очень длительный процесс, например, для СЦА1 он занял более 20 лет [7]. В течение этого времени мы исследовали биоэтические проблемы применения генных методов (ДНК-тестирования) в практической медицине. Когда прямая ДНК-диагностика ста-

ла рутинным клиническим анализом, у врачей-генетиков вначале возникло патерналистское желание консультировать пациентов директивно для обязательного ДНК-тестирования носительства мутации СЦА1. Дискуссии и обсуждения биоэтических проблем новых генных технологий привели нас к принятию этических правил медико-генетического консультирования, где были закреплены не директивность, добровольность, информированное согласие, альтернативный осознанный выбор при принятии решения о ДНК-тестировании. Для пренатальной диагностики СЦА1 был принят этический принцип о том, что пренатальная диагностика не является методом избавления плода – носителя мутации СЦА1, но предоставляет отягощенной семье способ выбора прерывания или пролонгирования беременности путем осознанного решения. Таким образом, мы стремимся к соблюдению «принцип справедливости» медицинской помощи пациентам с СЦА1.

Заключение. Применение основных этических принципов в качестве отправных точек может привести к различным ответам относительно конкретных биоэтических проблем, в нашем случае моральных проблем нейродегенеративных заболеваний. Основополагающие принципы могут помочь врачам и другим медицинским работникам принимать решения, размышляя о моральных проблемах, возникающих на работе. В результате эмпирико-этических исследований предлагаются нормативные решения, которые имеют далеко идущие последствия для общества и будущего отдельных людей. Прикладные биоэтические исследования выявляют морально значимые проблемы, предоставляют факты, описывают фактическое поведение заинтересованных сторон и обсуждают возможность вмешательства для повышения морального качества клинической практики.

Данная работа поддержана Фондом президентских грантов № 24-1-012509.

Литература

1. Белялетдинов Р.Р. Уважение персональной автономии как проблема смыслополагания в биоэтике // Знание. Понимание. Умение. 2022. № 4. С.160-172. DOI 10.17805/zpu.2022.4.14.

Belyaletdinov, R.R. Respect for personal autonomy as a problem of meaning-setting in bioethics // Knowledge. Understanding. Ability. 2022. No. 4. P.160-172. – DOI 10.17805/zpu.2022.4.14.

2. Биоэтические проблемы при организации специализированной медицинской помощи пациентам с болезнью двигательного нейрона в РС(Я) / Т.К. Давыдова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2022. № 4(80). С. 44-47. DOI 10.25789/YMJ.2022.80.
- Bioethical problems in the organization of specialized medical care for patients with motor neuron disease in MS (Ya) / Davydova T. K. [et al.] Yakut Medical Journal. 2022. No. 4(80). P. 44-47. DOI 10.25789/YMJ.2022.80.
3. Бравина Р.И., Попов В.В. Погребально-поминальная обрядность якутов: памятники и традиции (XV-XIX вв.). Новосибирск: Наука, 2008. 926 с.
- Bravina R.I. Popov V.V. Funeral and memorial rites of the Yakuts: monuments and traditions (XV-XIX centuries) Novosibirsk: Nauka, 2008. 926 p.
4. Воронцова М.В. Биоэтика и генетика: вызовы XXI века. Москва, 6 февраля 2024 г. URL: <https://bioethics.significo.ru> Режим доступа: для зарегистрир.пользователей.
- Vorontsova M.V. Bioethics and genetics: challenges of the XXI century. Moscow, February 6, 2024. URL: <https://bioethics.significo.ru> Access mode: for registration.user.
5. Дулич Л.М. Биоэтика и биоправо: будет Ли в России закон о биоэтике? // Вестник Санкт-Петербургской юридической академии. 2021. № 3(52). С. 38-43.
- Dulich L. M. Bioethics and biopravo: Will there be a law on bioethics in Russia? // Bulletin of the St. Petersburg Law Academy. 2021. No. 3(52). P. 38-43.
6. Гуссейнов А.А. Размышления о прикладной этике // Ведомости научно-исследовательского Института прикладной этики. Вып. 25: Профессиональная этика. Тюмень: НИИПЭ, 2004. С. 148-159.
- Gusseinov A.A. Reflections on applied ethics // Bulletin of the Scientific Research Institute of Applied Ethics. Issue 25: Professional ethics. Tyumen: NIPE, 2004. P. 148-159.
7. Кононова С.К. Внедрение генетических технологий в практическое здравоохранение Якутии на примере спинocerebellарной атаксии I типа в контексте трансляционной медицины // Якутский медицинский журнал. 2022. № 3(79). С.103-107. DOI 10.25789/YMJ.2022.79.26.
- Kononova S.K. Introduction of genetic technologies into practical healthcare in Yakutia on the example of spinocerebellar ataxia type I in the context of translational medicine // Yakut Medical Journal. 2022. No. 3(79). P.103-107. DOI 10.25789/YMJ.2022.79.26.
8. Кулик С.П. Социокультурные предпосылки становления биоэтики как нового типа мышления // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : Материалы 71-й научной сессии сотрудников университета. Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2016. С. 393-395.
- Kulik S.P. Sociocultural prerequisites for the formation of bioethics as a new type of thinking // Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy: Materials of the 71st scientific session of the University staff, Vitebsk: Vitebsk State Medical University, 2016. P. 393-395.
9. Летов О.В. Актуальные проблемы биоэтики // Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Серия 3: Философия. Реферативный журнал. 2020. № 4. С. 66-69.
- Letov O. V. Actual problems of bioethics // Social and humanitarian sciences. Domestic and foreign literature. Series 3: Philosophy. Abstract journal. – 2020. No. 4. P. 66-69.
10. Новиков А.Г. О менталитете саха. Якутск: Аналит. центр при Президенте Респ. Саха. 1996.147с.
- Novikov A.G. On the mentality of Sakha. Yakutsk: Analytical Center under the President of the Republic. Sakha. 1996. 147p.
11. Огурцов А.П. Этика жизни или биоэтика // Вопросы философии. 1994. № 3. С. 32.
- Ogurtsov A.P. Ethics of life or bioethics // Questions of philosophy. 1994. No. 3. p. 32.
12. Основные методологические положения и философское обоснование актуальности электива «Биоэтика» для медицинских вузов / А.Х. Жоломанова [и др.] // Медицина и экология. 2022. № 3(104). С. 68-73.
- The main methodological provisions and philosophical justification of the relevance of the elective "Bioethics" for medical universities / Zholomanova A. H. [et al.] // Medicine and ecology. 2022. No. 3(104). P. 68-73.
13. Опыт создания специализированного центра медицинской помощи для больных с нейродегенеративными заболеваниями на базе клиники научного учреждения / Т.К. Давыдова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. № 4(72). С. 53-57. DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14.
- The experience of creating a specialized medical care center for patients with neurodegenerative diseases on the basis of a clinic of a scientific institution / Davydova T. K. [et al.] Yakut Medical Journal. 2020. No. 4(72). P. 53-57. DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14.
14. Платонов Ф.А., Кононова С.К., Гоголев М.П. Структура и распространенность наследственной мозжечковой атаксии в Якутии // Неврологический журнал. 2003. Т. 8, № 6. С. 12-14.
- Platonov, F.A., Kononova S.K., Gogolev M.P. The structure and prevalence of hereditary cerebellar ataxia in Yakutia // Neurological Journal. 2003. Vol. 8, No. 6. P. 12-14.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруд России) от 31 мая 2019 г. N 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых на дому».
- The order of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation (Ministry of Labour of Russia) date May 31, 2019.N 348n "On approval of the list of medical devices designed to maintain the functions of organs and systems of the human body provided at home"
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруд России) от 31 мая 2019 г. N 345н/372н "Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья".
- The order of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation (Ministry of Labour of Russia) dated May 31, 2019 N 345n / 372n "On approval of the Regulation on the organization of palliative care, including the interaction of medical organizations, social services and public associations, other non-profit organizations operating in the field of health"
17. Распространённость спинocerebellарной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / А.И. Федоров [и др.] // Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 7(216).С. 29-30. DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30.
- Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state / Fedorov A. I. [et al.] Medical genetics. 2020. Vol. 19, No. 7(216).pp. 29-30. DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30.
18. Серошевский В.Л. Якуты (опыт этнографического исследования). М.: Ассоц. "Рос. полит. энцикл.", 1993. 174 с.
- Seroshevsky V.L. Yakuts (experience of ethnographic research) - M. : Assoc. "Ros. polit. encyclopedia."1993. P. 174.
19. Тырылгин М.А. Истоки феноменальной жизнеспособности народа саха. Якутск: Изд-во Бичик, 2000. 304 с.
- Tyrylgin M.A. The origins of the phenomenal vitality of the Sakha people. Yakutsk: Publishing house Bichik. 2000. 304 p.
20. Шамов И.А. Биомедицинская этика. Учебник для студентов медвузов. Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2005.405 с.
- Shamov I.A. Biomedical ethics. Textbook for medical students. Makhachkala: CPI DGMA, 2005.405 p.
21. Юдин Б.Г. Принципы биоэтики. Биоэтика: принципы, правила, проблемы. М.: Эдиториал УПСС,1998.С. 5-22
- Yudin B.G. The principle of bioethics. Bioethics: principles, rules, problems. M.: Eduard URSS, 1998. P. 5-22
22. Baker R. Principles and Duties: A Critique of Common Morality Theory. Camb Q Healthc Ethics. 2022 ;31(2):199-211. doi: 10.1017/S0963180121000608.
23. Beckwith F, Thornton AK. Moral Status and the Architects of Principlism. J Med Philos. 2020 ; 45(4-5):504-520. doi: 10.1093/jmp/jhaa019.
24. Benatar D. Bioethics and health and human rights: a critical view. J Med Ethics. 2006 Jan;32(1):17-20. doi: 10.1136/jme.2005.011775.
25. Beauchamp TL and Childress JF. Principles of biomedical ethics, 4rd ed. New York: Oxford University Press. 1994; P:28
26. Birnbacher D. Ethics and social science: which kind of cooperation? Ethical Theory Moral Pract. 1999;2(4):319-36.
27. Bogaert B. The value of ethical principles to reflect on emerging issues in epilepsy care and research. Rev Neurol (Paris). 2023 ;179(4):345-351. doi: 10.1016/j.neurol.2023.02.065.
28. Childress JF, Beauchamp TL. Common Morality Principles in Biomedical Ethics: Responses to Critics. Camb Q Healthc Ethics. 2022;31(2):164-176. doi: 10.1017/S0963180121000566.
29. de Vries R, Gordijn B. Empirical ethics and its alleged meta-ethical fallacies. Bioethics. 2009;23(4):193-201.
30. Dheensa S, Fenwick A, Lucassen A . "Is this knowledge mine and nobody else's? I don't feel that." Patient views about consent, confidentiality and information-sharing in genetic medicine. Journal of Medical Ethics,2015; 42(3): 174-179. Doi:10.1136/medethics-2015-102781
31. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. BMJ. 1994 Jul 16;309(6948):184-8. doi: 10.1136/bmj.309.6948.184.
32. Gillon R. Defending the four principles approach as a good basis for good medical practice and therefore for good medical ethics. J Med Ethics. 2015;41(1):111-6. doi: 10.1136/medethics-2014-102282.
33. Goldfarb LG, Vasconcelos O, Platonov FA [et al.] Unstable triplet repeat and phenotypic variability of spinocerebellar ataxia type

1. Ann Neurol. 1996;39(4):500-6. doi: 10.1002/ana.410390412.

34. Hodgson J, Spriggs M. A practical account of autonomy: Why genetic counseling is especially well suited to the facilitation of informed autonomous decision making. Journal of Genetic Counseling, 14(2), 89–97. doi: 10.1007/s10897-005-4067-x

35. Hulkower A. A Place of His Own: Applying Dignity of Risk to Bioethics Consultation. Perspect Biol Med. 2022;65(2):232-241. doi: 10.1353/pbm.2022.0019.

36. Jamal L, Schupmann W, Berkman BE. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. J Genet Couns. 2020 ;29(5):718-727. doi: 10.1002/jgc4.1207.

37. John S. Non-Maleficence, Social Benefit and the Vaccination of Children. R I Med J (2013). 2022 ;105(3):9-12.

38. Meier LJ, Hein A, Diepold K, Buys A. Algo-

rithms for Ethical Decision-Making in the Clinic: A Proof of Concept. Am J Bioeth. 2022 ;22(7):4-20. doi: 10.1080/15265161.2022.2040647.

39. Mulyaradzki M. Critical reflections on the principle of beneficence in biomedicine. Pan Afr Med J. 2012;11:29.

40. Mukherjee D, Tarsney PS, Kirschner KL. If Not Now, Then When? Taking Disability Seriously in Bioethics. Hastings Cent Rep. 2022;52(3):37-48. doi: 10.1002/hast.1385.

41. Parker M, Lucassen AM. Genetic information: A joint account? BMJ, 2004;329(7458), 165–167. doi:10.1136/bmj.329.7458.165

42. Platonov FA, Tyryshkin K, Tikhonov DG [et al.] Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1. Neurogenetics. 2016 ;17(3):179-85. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.

43. Rincic I, Muzur A, Richie C. The eco-ethical contribution of Menico Torchio - a forgotten

pioneer of European Bioethics. Philos Ethics Humanit Med. 2023 ;18(1):20. doi: 10.1186/s13010-023-00145-5.

44. Sutrop M. Viewpoint: how to avoid a dichotomy between autonomy and beneficence: from liberalism to communitarianism and beyond. J Intern Med. 2011 Apr;269(4):375-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02349_2.x.

45. Salloch S, Wäscher S, Vollmann J, Schildmann J. The normative background of empirical-ethical research: first steps towards a transparent and reasoned approach in the selection of an ethical theory. BMC Med Ethics. 2015 ;16:20. doi: 10.1186/s12910-015-0016-x.

46. ten Have HA. Potter's notion of bioethics. Kennedy Inst Ethics J. 2012 ;22(1):59-82. doi: 10.1353/ken.2012.0003.

47. Veatch RM. Reconciling Lists of Principles in Bioethics. J Med Philos. 2020 Jul 29;45(4-5):540-559. doi: 10.1093/jmp/jhaa017.

Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц, А.П. Меньшенина, В.А. Бандовкина, М.Л. Адамян, М.А. Рогозин, Н.Д. Черярина

РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.24

УДК 618.145-006.6

Рак эндометрия за последние десятилетия по заболеваемости вышел на первое место в рейтинге онкогинекологических заболеваний во всем мире. Исследования последних лет показывают стероидозависимость рака эндометрия не только от эстрогенов, но и от андрогенов, непосредственно участвующих в сложных процессах трансформации в эстрогены. Опубликованные данные в достаточной степени противоречивы, неоднозначны, подтверждают антипролиферативную роль андрогенов в патогенезе рака тела матки. Настоящий обзор посвящен анализу публикаций, касающихся роли андрогенов в патогенезе и возможном клиническом противоопухолевом применении андрогенов.

Ключевые слова: рак эндометрия, андрогены, андрогенный рецептор, классификация рака тела матки.

Endometrial cancer has become the most common gynecologic cancer worldwide over the past few decades. Recent studies have shown that endometrial cancer is dependent on steroids, not only on estrogens but also on androgens, which are directly involved in the complex processes of transformation to estrogens. The published data are controversial and ambiguous, but they confirm the antiproliferative role of androgens in the pathogenesis of uterine corpus cancer. This review analyses papers on the role of androgens in the pathogenesis and possible clinical antitumor use of androgens.

Keywords: endometrial cancer, androgens, androgen receptor, uterine cancer classification.

Рак эндометрия (РЭ) является ведущим онкологическим заболеванием во всем мире [27]. Это наиболее распространенный гинекологический рак в развитых странах, на его долю при-

ходится почти 5% случаев рака у женщин. За последние 30 лет общая заболеваемость раком тела матки выросла на 132%, в том числе удвоилось число больных в возрасте до 40 лет. Во всем мире кумулятивный риск заболевания РЭ у женщин до 74 лет составляет 1,05%; однако этот риск возрастает до 3% в странах с более высоким социально-демографическим индексом, особенно в Северной Америке и Европе [10, 44]. В отличие от других видов рака, заболеваемость и смертность от РЭ, по прогнозам ведущих онкогинекологов, не остановит своего роста [7]. Причинами данного феномена являются не только геронтологические проблемы, но и такие факторы риска, как гиподинамия, ожирение, инсулинорезистентность, а также сокращение числа профилактических гистерэкто-

мий и использование заместительной гормонотерапии в период менопаузы [6, 9]. С 1980-х гг., согласно предложению Я.В. Бохманом концепции, РЭ обычно подразделяют на тип I, эстрогензависимый эндометриодный рак низкой степени злокачественности, и тип II, который включает, как правило, гормонально независимый неэндометриодный рак высокой степени злокачественности [47]. Классификация РЭ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2020 г. и руководящие принципы ESGO/ESTRO/ESP также основаны на гистологическом подтверждении рака тела матки и хирургическом стадировании процесса. Такие особенности морфогенеза РЭ, как лимфоваскулярная инвазия (LVSI), наличие опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону): **МОИСЕЕНКО Татьяна Ивановна** – д.м.н., проф., гл.н.с., ORCID 0000-0003-4037-7649, **ФРАНЦИЯНЦ Елена Михайловна** – д.б.н., проф., зам. ген. дир., ORCID 0000-0003-3618-6890, **МЕНЬШЕНИНА Анна Петровна** – д.м.н., в.н.с., ORCID 0000-0002-7968-5078, anna.menshenina.00@mail.ru, **БАНДОВКИНА Валерия Ахтямовна** – д.б.н., с.н.с., ORCID 0000-0002-2302-8271, **АДАМЯН Мери Людвиговна** – к.м.н., н.с., ORCID 0000-0003-4188-3746, **РОГОЗИН Марк Андреевич** – аспирант, **ЧЕРЯРИНА Наталья Дмитриевна** – врач-лаборант, ORCID 0000-0002-3711-8155.

связаны с повышением угрозы метастазирования не только в лимфатические узлы, но и другие ткани и органы, и включены в модель стратификации риска для назначения адъювантной терапии. Новая система молекулярно-генетической классификации РЭ TCGA призвана значительно изменить степень прогноза РЭ и оптимизировать возможности адъювантного лечения [22, 38, 48]. Однако принятие клинических решений, по-прежнему, в значительной степени зависит от предшествующей бинарной классификации РЭ на I и II типы [9]. РЭ I типа обычно экспрессирует высокие уровни рецептора эстрогена α (ER). РЭ II типа с меньшей вероятностью экспрессирует ER и имеет менее благоприятный прогноз [36].

Генетические исследования способны идентифицировать молекулярные «отпечатки пальцев» различных гистотипов РЭ. Однако несмотря на то, что большая часть опухолей эндометрия содержит по крайней мере одно геномное изменение [1, 43], в настоящее время только статус MSI используется в качестве прагматического критерия при распространенном РЭ. В частности, два из пяти химиотерапевтических агентов, одобренных FDA для лечения РЭ, эффективно воздействуют на специфический - лиганд программируемой смерти 1 (PD-1), который сверхэкспрессируется в гипермутированных опухолях эндометрия с MSI по сравнению с микросателлитными стабильными опухолями [28]. Однако более широкое использование проспективного клинического секвенирования, а также увеличение числа клинических испытаний, как ожидается, выведут лечение РЭ за рамки рутинных переменных морфологии и степени злокачественности опухоли.

Эндометрий представляет собой сложную морфологически и физиологически структурированную ткань, отвечающую на малейшие изменения как системной концентрации половых стероидов, так и их локальной (интракринной) продукции. Гормональную чувствительность эндометрия проявляет не только в норме, но и при патологической трансформации. Половые стероиды необходимы для поддержания циклического функционирования или фертильности эндометрия, но именно они могут способствовать развитию гормонозависимых заболеваний эндометрия. Андрогены и эстрогены имеют схожие структуры, более того, эстрадиол является производным ароматизации тестостерона,

он выполняет разные функции в женском организме через свои специфические рецепторы в работе не только репродуктивных органов, но и головного мозга, костей, сердца, сосудистой системы и печени. Половые гормоны поддерживают гендерную принадлежность индивида. Эндогенные эстрогены у мужчин и андрогены у женщин не только формируют здоровье каждого человека, но и при определенных состояниях способны вызвать патологический процесс с возможной угрозой для жизни, андрогены, по большей части, превышают уровни эстрогенов, исключая преовуляторную и фолликулиновую фазы менструального цикла. Подавляющее большинство случаев РЭ возникает в период постменопаузы, и при I патогенетическом варианте связывается с избытком эстрогенов при одновременном угнетении продукции прогестерона. В то же время уровни циркулирующих эстрогенов после наступления менопаузы резко снижаются на фоне неизменённых уровней тестостерона на протяжении всего менопаузального периода. Повышенный уровень сывороточных андрогенов используется организмом менопаузальных женщин для метаболической конверсии в эстрогены непосредственно в жировой ткани, клетках молочной железы и эндометрия, обеспечивая интракринный механизм ароматизации андрогенов в эстрогены.

На протяжении женского репродуктивного возраста как ретикулярная зона надпочечников, так и тека-клетки гонад, окружающие фолликулы яичников, вносят свой вклад в выработку андрогенов [13]. С возрастом происходит инволюция ретикулярной зоны надпочечников и резкое уменьшение количества фолликулов яичников, что в целом вызывает снижение синтеза андрогенов. Тем не менее обе железы остаются важным источником андрогенов в период менопаузы. Дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS), дегидроэпиандростерон (DHEA), андростендион (A4), тестостерон и дигидротестостерон (DHT) являются наиболее распространенными андрогенами у женщин. Как полагают Labrie F. et al., DHEA и тестостерон рассматриваются как индикаторы секреции андрогенов надпочечниками и яичниками соответственно [19]. В период менопаузы выработка эстрогена заметно снижается, но яичники продолжают вырабатывать андрогены, включая DHEA, A4 и тестостерон. У женщин в постменопаузе DHEA является основным источником андрогенов и эстрогенов.

Примерно 20% циркулирующего DHEA вырабатывается яичниками, а остальные 80% поступают из надпочечников [19]. DHEA преобразуется в DHEAS ферментом стероидной сульфотрансферазой типа 2A1 (SULT2A1) или в A4 ферментом 3β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (HSD3B2). Далее A4 преобразуется в тестостерон под действием 17β -гидроксистероиддегидрогеназы 5-го типа (17β -HSD 5-го типа), также известной как альдокеторедуктаза 1-го члена семейства 3 (AKR1C3) [25]. Наконец, тестостерон превращается в DHT под действием 5α -редуктазы. Образовавшиеся DHEAS, DHEA, A4 и тестостерон поступают в системный кровоток, взаимодействуя с глобулином, связывающим половые стероиды (SHBG). У женщин 80% андрогенов связываются с SHBG, 19% – с сывороточным альбумином и только 1% андрогенов являются свободными. Именно этот 1% свободных андрогенов и является активным половым стероидом, а связанные андрогены уходят в ресурс циркулирующих, ожидая конверсии в эстрогены.

Помимо классических андрогенов, надпочечники также производят метаболиты андрогенов, которые имеют общий атом кислорода в положении C11, называемые 11-оксиандрогенами. Эти 11-оксиметаболиты особенно интересны для физиологии женщин в постменопаузе, поскольку их уровни, в отличие от классических андрогенов, не снижаются с возрастом [2, 26]. Биологически активные андрогены, такие как тестостерон (Т) и 5α -дигидротестостерон (ДГТ), действуют на ткани-мишени преимущественно через андрогенный рецептор (AR). Точно так же некоторые 11-оксиандрогены, такие как 11-кето-Т (11-КТ) и 11-кето-ДГТ (11-К-ДГТ), обладают аналогичным сродством к связыванию с AR, как и классические гормоны [14, 35]. AR является фактором транскрипции ядерных гормональных рецепторов [40]. AR в матке в основном локализуется в эндометрии, мезенхиме и миометрии. Особо следует отметить, что эпителиальные клетки в функциональном слое эндометрия повышают экспрессию AR в ответ на падение уровня прогестина в нормальном менструальном цикле, что влечёт за собой снижение пролиферативной активности. При этом экспрессия AR в стромальных клетках базального слоя во время менструации остается неизменной [12]. В нескольких исследованиях оценивалась экспрессия AR в зависимости от степени злокачественности

атипической гиперплазии эндометрия и гистотипов РЭ и сравнивалась с таковой при доброкачественной гиперплазии эндометрия и в эутопическом эндометрии [46]. Эти исследования показали, что снижение AR связано с увеличением степени злокачественности эндометриальной карциномы (ЭК); самая низкая экспрессия AR определяется в опухолях с неэндометриальной гистологией. В то время как в первичных эндометриальных опухолях экспрессия AR, по-видимому, коррелирует с более низкой степенью злокачественности и менее агрессивным заболеванием, то в ткани метастазов ЭК высокое соотношение AR и рецепторов эстрогена (ER) коррелировали с более низкой выживаемостью [46]. В целом эти данные предполагают, что передача сигналов AR в ЭК, вероятно, многогранна и, скорее всего, различается на протяжении эволюции опухоли. Убедительные доказательства влияния андрогенов на риск ЭК получены в исследованиях на пациентках со склерополикистозом яичников, у которых риск РЭ I типа возрастал на фоне гиперандрогении. По данным Tanaka S. et al., уровень ДГТ у больных эндометриальной аденокарциномой на фоне склерополикистоза яичников в 8 раз превышает аналогичный показатель у здоровых женщин [45]. Hashmi A.A. et al. в исследовании 89 пациенток с РЭ не обнаружили такой корреляции [15]. Shahin N.A. et al. в ретроспективном исследовании с помощью иммуногистохимической экспрессии AR проанализировали 40 опухолей РЭ I и 12 опухолей РЭ II типа [41]; Mahdi Z. et al. аналогичным способом проанализировали 209 случаев РЭ I и 52 случая РЭ II типа [21]. В обоих исследованиях ученые пришли к солидарному мнению о положительном влиянии экспрессии AR на прогноз РЭ. Более того, Mahdi Z. et al. обнаружили выраженную корреляцию между экспрессией AR, отсутствием LVSI и уменьшением количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов, в то время как Shahin N.A. et al. подобной зависимости не обнаружили [21, 41]. Tanaka S. et al. в своем исследовании 86 образцов ЭК показали, что статус AR не имел самостоятельного прогностического значения у пациенток с данным гистотипом опухоли [45]. Очевидно, насколько полярны мнения исследователей.

Опухолевая ткань эндометрия оснащена необходимым ферментативным механизмом, чтобы считаться подходящим источником биологически

активных андрогенов из их предшественников и 11-оксиандрогенов. Экспрессия нескольких ключевых ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов, таких как ферменты AKR1C и SRD5A, была исследована в ткани опухоли эндометрия [16, 17]. Интересно, что как эндометриальные, так и неэндометриальные РЭ, демонстрируют более высокую экспрессию нескольких генов *SLCO*, кодирующих транспортеры с широкой субстратной специфичностью, по сравнению с нормальными тканями эндометрия. Недавно было показано, что повышенная регуляция нескольких транспортеров может объяснить больший приток стероидных предшественников, включая DHEA-S, в опухоли эндометрия [30]. Другим ключевым ферментом метаболизма андрогенов является AKR1C3, сверхэкспрессия которого, как полагают, вносит вклад в пул андрогенов при ряде патологий [31]. При этом более высокая экспрессия AKR1C3 коррелирует с большей общей выживаемостью при ЭК [16]. Следует отметить, что, как в эндометриальных, так и в неэндометриальных опухолевых тканях отсутствует экспрессия *CYP11B1*, что позволяет предположить, что опухоли эндометрия, скорее всего, не могут метаболизировать классические андрогены в 11-оксиандрогены. Тем не менее активные 11-оксиандрогены могут образовываться локально из предшественников 11-оксиандрогенов, таких как 11 β -OH-A4, присутствующих в относительно высоких системных концентрациях. Действительно, гены, кодирующие ферменты HSD11B2 и SRD5A, экспрессируются в опухолях эндометрия. Кроме того, экспрессия изоформ *SRD5A1* и *SRD5A3* в ткани ЭК предполагает, что ДГТ и 11-К-ДГТ могут образовываться локально [42].

В нескольких исследованиях сообщалось о связи между повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови и риском развития РЭ. У больных РЭ в постменопаузе были обнаружены повышенные уровни DHEA, DHEAS, A4 и тестостерона по сравнению со здоровой популяцией. В последние годы в двух случайных менделевских исследованиях генетически проанализированы уровни гормонов более чем у 12 000 пациенток РЭ на протяжении их жизни, и обнаружено, что свободный тестостерон был связан с неблагоприятным течением заболевания [24, 37]. Как полагают Mullee A. et al., подобный факт можно объяснить активным преобразованием высокоуровня андрогенов ароматазой в

эстрогены именно в ткани карциномы, что способствует пролиферации опухолевых клеток [24]. Интракринный механизм экспрессии ароматазы обнаружен не только в опухолевых, но и в стволовых клетках эндометрия, что объединяет их пролиферативный потенциал и ведет к неблагоприятному исходу [4]. Qiu M. et al. показали, что AR способен усиливать пролиферацию клеток РЭ, связываясь с раздвоенным боксом A1 (FOXA1) и при этом активируя сигнальный путь Notch. В другом исследовании было доказано, что активизируя эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), андрогены и AR стимулируют рост стволовых клеток ЭК и усиливают миграцию раковых клеток, способствуя метастазированию [34]. Кроме того, по мнению Chen L. et al., андрогены способны стимулировать экспрессию иммунокомпетентных клеток CD133, которые отвечают за формирование резистентности карциномы эндометрия к химиотерапии цисплатином [5].

Сравнительное исследование 313 пациенток с РЭ и 354 сопоставимых по возрасту здоровых женщин показало, что повышенный риск развития РЭ связан с самыми высокими сывороточными концентрациями исходных андрогенов — DHEA, андростендиона и тестостерона [23]. Clendenen T.V. et al. в своём исследовании пришли к интересному и, в некоторой степени, неожиданному выводу [8]. Анализируя 161 случай РЭ в сопоставлении с данными 303 контрольных пациенток, авторы не обнаружили влияния андрогенов на возникновение РЭ у женщин моложе 55 лет, находящихся в перименопаузе. В то же время авторы наблюдали значительный рост заболеваемости РЭ у пациенток старше 55 лет, у которых было зафиксировано повышение уровня общего и свободного тестостерона в сыворотке крови. Последнее заключение, касающееся повышения системного уровня общего и свободного тестостерона у пациенток в период менопаузы, требует уточнения, поскольку РЭ в подавляющем большинстве случаев возникает именно в этом возрастном периоде, и связан с гиперэстрогенией за счет ароматизации андрогенов. Полагают, что в возрасте 65 лет уровни общего тестостерона постепенно снижаются вплоть до достижения 80 лет. В то же время уровни свободного тестостерона и A4 повышаются, что связывают с почти троекратным риском возрастания РЭ в период глубокой менопаузы [8, 18].

Основываясь на действии ароматазы, факт снижения уровня андрогенов под ее воздействием вызывает соответствующее угнетение экспрессии эстрогенов у женщин в менопаузе. Однако низкая концентрация эстрогенов не снижает частоту возникновения РЭ. Кроме того, существует корреляция между сигнальным путем андрогенов и сигнальным путем прогестина. Ароматаза катализирует превращение андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрон и эстрадиол), поэтому предполагают, что препараты, ингибирующие ароматазу, повышают концентрацию андрогенов, которые являются ее субстратами, и одновременно снижают синтез эстрогенов. В этой связи Tanaka S. et al. полагают, что синхронная терапия ингибиторами ароматазы и андрогенами может быть полезной для пациенток с AR-положительным РЭ [45]. Было продемонстрировано, что андрогены повышают экспрессию рецепторов прогестерона в ЭК, что, в свою очередь, подавляет стимулирующие эффекты эстрогенов на рост опухоли. Таким образом, терапия экзогенными андрогенами может быть инновационной терапией для пациенток с РЭ I типа, нечувствительных к лечению прогестинами [29]. В клетках млекопитающих, экспрессирующих экзогенный или эндогенный AR, ацетат медроксипрогестерона (MPA) оказывает выраженный агонистический эффект на андрогены. Значительное увеличение транскрипционной активности AR наблюдалось в клеточной линии COS-1 после обработки MPA *in vitro* [39].

Очевидно, из-за сложного гормонального взаимодействия, клеточной специфичности, типа андрогена, времени воздействия андрогена и других, пока неопределенных факторов, выяснение роли андрогенов в развитии РЭ затруднено [3].

Микробиом, то есть совокупность геномов всех микроорганизмов, входящих в состав человеческого организма, обычно изменяется у онкологических больных. Было показано, что в случае РЭ множество факторов, включая менопаузальный статус и индекс массы тела, влияют на состав микробиома матки, определяющего специфику преморбидного хронического метродометрита, что, в свою очередь, может способствовать развитию РЭ [47]. В исследовании, проведенном Pur G.D. et al., изучены данные всего генома и всего транскриптома у пациенток РЭ, не получавших лечения, включенных в

исследование TCGA, и выявлено, что большинство основных типов рака, включая РЭ, обладают уникальной микробной сигнатурой, которая позволяет отличить больных раком от здоровых людей [33].

Измененная микробиота может быть потенциальным источником андрогенов и 11-оксиандрогенов у пациенток с ЭК. Действительно, огромное разнообразие уникальных ферментов позволяет микробиоте превращать стероидные молекулы в мощные андрогены после деконъюгации первых из глюконовой кислоты или сульфатной группы. Например, недавнее исследование, посвященное возможным источникам андрогенов у пациенток с гормонрезистентным раком предстательной железы, показало, что некоторые виды бактерий кишечного микробного сообщества могут превращать стероиды, такие как прегненолон и 17 α -ОН-прегненолон, в классические андрогены, такие, как ДНЕА и тестостерон. Отдельные микроорганизмы у некоторых пациентов были способны к индукции более высокого уровня тестостерона [32]. Кроме того, микробное сообщество может использовать глюкокортикоиды С21 в качестве нетрадиционного источника андрогенов [11]. Например, бактериальный фермент, превращающий глюкокортикоидный кортизол в 11 β -ОН-А4, был обнаружен у некоторых видов бактерий микробиоты кишечника и мочевыводящих путей [49].

Завершая данный обзор, мы соглашаемся с мнением тех исследователей, которые полагают, что роль андрогенов в патогенезе РЭ остаётся до конца не изученной и, вследствие чего, в некоторой степени противоречивой. Действительно, андрогены оказывают выраженный антипролиферативный эффект вследствие прямой конфронтации эстрогенам или через активацию рецептора прогестерона, ингибирующего влияние эстрогенов на эндометрий [29]. С другой стороны, А4 и тестостерон являются предшественниками не только продукции ДГТ, но и синтеза эстрадиола, как субстрата ароматазы. Последняя вполне может служить негативным регулятором продукции ДГТ *in situ* в клетках карциномы эндометрия, ограничивая доступность предшественников тестостерона и/или А4. Экспрессия ароматазы в стромальных клетках эндометрия при ЭК прямо связана с неблагоприятным прогнозом. Усиление пролиферативного эффекта андрогенов вполне может быть связано с

активацией рецепторов эпидермального фактора роста в стромальном компартменте [39].

Таким образом, роль андрогенов в канцерогенезе, формировании гистотипов РЭ и прогнозе лечения остаётся не до конца выясненной. Фракции андрогенов, их предшественников, эстрогенных конверсантов и рецепторов андрогенов могут стать эффективными мишенями для обновлённого эндокринного лечения РЭ, резистентного к терапии прогестинами. Трансформация тестостерона в ДГТ под действием 5 α -редуктазы необратима, что оставляет меньше тестостерона, доступного для конверсии в эстрадиол. Кроме того, необходимо изучить характер влияния, которое ДГТ оказывает на ткань эндометрия [20]. Если агенты, ингибирующие ароматазу, вызывают не только депривацию эстрогена, но и усиление антипролиферативного действия ДГТ, комбинированная терапия ДГТ и ингибиторами ароматазы вполне может стать важным кандидатом в качестве нового эндокринного воздействия для терапии карциномы эндометрия, особенно у пациенток в постменопаузе.

Литература

1. Bailey M.H., Tokheim C., Porta-Pardo E. et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):371-385.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.060
2. Caron P, Turcotte V, Guillemette C. A quantitative analysis of total and free 11-oxygenated androgens and its application to human serum and plasma specimens using liquid-chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2021 Aug 2;1650:462228. DOI: 10.1016/j.chroma.2021.462228
3. Chan Y.X., Yeap B.B. Dihydrotestosterone and cancer risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2018;25:209–217. DOI: 10.1097/MED.0000000000000411
4. Che Q., Liu B.Y., Liao Y. et al. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17 β -estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment. *Int. J. Cancer*. 2014;135:282-294. DOI: 10.1002/ijc.28679
5. Chen L., Chang W.C., Hung Y.C. et al. Androgen receptor increases CD133 expression and progenitor-like population that associate with cisplatin resistance in endometrial cancer cell line. *Reprod. Sci.* 2014;21:386-394. DOI: 10.1177/1933719113497281
6. Clarke M.A., Devesa S.S., Harvey S.V., Wentzensen N. Hysterectomy-Corrected Uterine Corpus Cancer Incidence Trends and Differences in Relative Survival Reveal Racial Disparities and Rising Rates of Nonendometrioid Cancers. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:1895-1908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151
7. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A. et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern.*

- Med. 2018;178:1210-1222. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2820
8. Clendenen T.V., Hertzmark K., Koenig K.L. et al. Premenopausal Circulating Androgens and Risk of Endometrial Cancer: Results of a Prospective Study. *Horm. Cancer*. 2016;7:178-187. DOI: 10.1007/s12672-016-0258-1
9. Constantine G.D., Kessler G., Graham S., Goldstein S.R. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J. Women's Health*. 2019;28:237-243. DOI: 10.1089/jwh.2018.6956
10. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N. et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
11. Devendran S., Méndez-García C., Ridlon J.M. Identification and characterization of a 20 β -HSDH from the anaerobic gut bacterium *Butyrivibrio desmolans* ATCC 43058. *J Lipid Res*. 2017 May;58(5):916-925. DOI: 10.1194/jlr.M074914
12. Gibson D.A., Simitsidellis I., Collins F., Saunders P.T.K. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. *J Endocrinol*. 2020 Sep;246(3):R75-R93. DOI: 10.1530/JOE-20-0106
13. Gjorgoska M., Rizner T.L. Integration of androgen hormones in endometrial cancer biology. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Sep;33(9):639-651. DOI: 10.1016/j.tem.2022.06.001
14. Handelsman D.J., Cooper E.R., Heather A.K. Bioactivity of 11 keto and hydroxy androgens in yeast and mammalian host cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022 Apr;218:106049. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.106049
15. Hashmi A.A., Hussain Z.F., Qadri A. et al. Androgen receptor expression in endometrial carcinoma and its correlation with clinicopathologic features. *BMC Res. Notes*. 2018;11:289. DOI: 10.1186/s13104-018-3403-9
16. Hevir-Kene N., Rižner T.L. The endometrial cancer cell lines Ishikawa and HEC-1A, and the control cell line HIEEC, differ in expression of estrogen biosynthetic and metabolic genes, and in androstenedione and estrone-sulfate metabolism. *Chem Biol Interact*. 2015 Jun 5;234:309-19. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.11.015
17. Hojnik M., Kenda Šuster N., Smrkolj Š. et al. AKR1C3 Is Associated with Better Survival of Patients with Endometrial Carcinomas. *J Clin Med*. 2020 Dec 19;9(12):4105. DOI: 10.3390/jcm9124105
18. Jamison P.M., Altekruze S.F., Chang J.T. et al. Site-specific factors for cancer of the corpus uteri from SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014 Dec 1;120 Suppl 23:3836-45. DOI: 10.1002/cncr.29054
19. Labrie F., Martel C., Bélanger A., Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017;168:9-18. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.007
20. Maček P., Molinari N., Sobočan M., Knez J. What Role do Androgens Play in Endometrial Cancer? *J Pers Med*. 2023 Feb 16;13(2):341. DOI: 10.3390/jpm13020341
21. Mahdi Z., Abdulfatah E., Pardeshi V. et al. The Impact of Androgen Receptor Expression on Endometrial Carcinoma Recurrence and Survival. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2017;36:405-411. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000355
22. Masood M., Singh N. Endometrial carcinoma: Changes to classification (WHO 2020) *Diagn. Histopathol*. 2021;27:493-499. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2021.09.003
23. Michels K.A., Brinton L.A., Wentzensen N. et al. Postmenopausal Androgen Metabolism and Endometrial Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3:pkz029. DOI: 10.1093/jncics/pkz029
24. Mullee A., Dimou N., Allen N. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor-1 and endometrial cancer risk: Observational and Mendelian randomization analyses. *Br. J. Cancer*. 2021;125:1308-1317. DOI: 10.1038/s41416-021-01518-3
25. Nakamura Y., Hornsby P.J., Casson P. et al. Type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) contributes to testosterone production in the adrenal reticularis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94:2192-2198. DOI: 10.1210/jc.2008-2374
26. Nanba A.T., Rege J., Ren J. et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Do Not Decline With Age in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2615-2622. DOI: 10.1210/jc.2018-02527
27. Neves T.R., Correia M.T., Serrado M.A. et al. Staging of Endometrial Cancer Using Fusion T2-Weighted Images with Diffusion-Weighted Images: A Way to Avoid Gadolinium? *Cancers*. 2022;14:384. DOI: 10.3390/cancers14020384
28. Oaknin A., Gilbert L., Tinker A.V. et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777. DOI: 10.1136/jitc-2021-003777
29. Park C., Babayev S., Carr B.R. et al. Androgen regulation of progesterone receptor (PR) expression in endometrium: Implications for endometriosis. *Fertil. Steril*. 2014;102:e79-e80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.270
30. Pavlič R., Vidic S., Anko M. et al. Altered Profile of E1-S Transporters in Endometrial Cancer: Lower Protein Levels of ABCG2 and OST β and Up-Regulation of SLCO1B3 Expression. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 7;22(8):3819. DOI: 10.3390/ijms22083819
31. Penning T.M., Wangtrakuldee P., Auchus R.J. Structural and Functional Biology of Aldo-Keto Reductase Steroid-Transforming Enzymes. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1;40(2):447-475. DOI: 10.1210/er.2018-00089
32. Pernigoni N., Zagato E., Calcinotto A. et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science*. 2021 Oct 8;374(6564):216-224. DOI: 10.1126/science.abf8403
33. Pur G.D., Kopylova E., Zhu K. et al. Blood and tissue microbiological tests suggest an approach to cancer diagnosis. *Nature*. March 2020; 579 (7800): 567-574. DOI: 10.1038/s41586-020-2095-1
34. Qiu M., Bao W., Wang J. et al. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:78. DOI: 10.1186/1471-2407-14-78
35. Rege J., Turcu A.F., Kasa-Vubu J.Z. et al. 11-Ketotestosterone Is the Dominant Circulating Bioactive Androgen During Normal and Prema-
- ture Adrenarache. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;103(12):4589-4598. DOI: 10.1210/jc.2018-00736
36. Rodriguez A.C., Blanchard Z., Maurer K.A., Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: A Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm. Cancer*. 2019;10:51-63. DOI: 10.1007/s12672-019-0358-9
37. Ruth K.S., Day F.R., Tyrrell J. et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat. Med*. 2020;26:252-258. DOI: 10.1038/s41591-020-0751-5
38. Santoro A., Angelico G., Travaglini A. et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers*. 2021;13:2623. DOI: 10.3390/cancers13112623
39. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008;73:222-231. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.10.003
40. Schweizer M.T., Yu E.Y. Persistent androgen receptor addiction in castration-resistant prostate cancer. *J. Hematol. Oncol*. 2015;8:128. DOI: 10.1186/s13045-015-0225-2
41. Shahin N.A., Aladily T., Alhaj N.A. et al. Differential Expression of Androgen Receptor in Type I and Type II Endometrial Carcinomas: A Clinicopathological Analysis and Correlation with Outcome. *Oman Med. J*. 2021;36:e245. DOI: 10.5001/omj.2021.53
42. Sinreih M., Hevir N., Rižner T.L. Altered expression of genes involved in progesterone biosynthesis, metabolism and action in endometrial cancer. *Chem Biol Interact*. 2013 Feb 25;202(1-3):210-7. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.11.012
43. Soumerai T.E., Donoghue M.T.A., Bandlamudi C. et al. Clinical Utility of Prospective Molecular Characterization in Advanced Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5939-5947. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0412
44. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
45. Tanaka S., Miki Y., Hashimoto C. et al. The role of 5 α -reductase type 1 associated with intratumoral dihydrotestosterone concentrations in human endometrial carcinoma. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2015;401:56-64. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.022
46. Tangen I.L., Onyango T.B., Kopperud R. et al. Androgen receptor as potential therapeutic target in metastatic endometrial cancer. *Oncotarget*. 2016;7:49289-49298. DOI: 10.18632/oncotarget.10334
47. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J. et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). *Sci Rep*. 2019 Dec 16;9(1):19213. DOI: 10.1038/s41598-019-55720-8
48. Zadeh S.L., Duska L.R., Mills A.M. Androgen Receptor Expression in Endometrial Carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2018;37:167-173. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000401
49. Zimmerman M., Zimmerman-Kogadeeva M., Wegman R. et al. Mapping drug metabolism in the human microbiome with gut bacteria and their genes. *Nature*. June 2019;570 (7762): 462-467. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3

DOI 10.25789/УМЖ.2024.85.25

УДК 616.366-002-036.11-089

А.А. Яшнов, М.М. Винокуров, О.Г. Коновалова, Н.Б. Яшнова ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

В настоящее время активно распространена и используется классификация острого холецистита, которая базируется на Токийских соглашениях. Однако она не позволяет определить степень деструктивного процесса в стенке желчного пузыря. Это зачастую приводит к затягиванию продолжительности консервативной терапии и увеличению процента интраоперационных и послеоперационных осложнений. В данной публикации мы постарались охарактеризовать имеющиеся классификации острого холецистита с учетом преимуществ и недостатков. А также предложить свою более рациональную классификацию с точки зрения практического хирурга.

Ключевые слова: холелитиаз, острый холецистит, классификация, деструктивные формы, желчнокаменная болезнь, диагностика.

Currently, the classification of acute cholecystitis, which is based on the Tokyo agreements, has received active distribution and use. However, this classification does not allow us to determine the degree of destructive process in the wall of the gallbladder. This often leads to a prolongation of the duration of conservative therapy and an increase in the percentage of intraoperative and postoperative complications. In this publication, we have tried to characterize the available classifications of acute cholecystitis, taking into account the advantages and disadvantages. And also, to propose a more rational classification from the point of view of a practical surgeon.

Keywords: cholelithiasis, acute cholecystitis, classification, destructive forms, gallstone disease, diagnosis.

Острый холецистит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в неотложной абдоминальной хирургии. По данным А.Ш. Ревивили, встречаемость острого холецистита за последние 5 лет составляет около 160 тыс. случаев в год [13]. Вместе с тем возрастает оперативная активность в отношении данной нозологии, частота которой достигает 60-63%. При этом послеоперационная летальность находится в пределах 1,2-1,4%, а в ряде регионов 3-5% [13]. Существует проблема высокого процента как интраоперационных (10-15%), так и послеоперационных осложнений (15-20%) [1,3,8,9]. Наряду с этим частота гнойно-септических послеоперационных осложнениях доходит до 7-15% [1].

В настоящее время существует ряд классификаций острого холецистита. В России широко применение нашла классификация, разработанная В.С. Савельевым, в которой острый холецистит подразделяется на неосложненный и осложненный. В первый вариант вошли следующие формы: катаральный, флегмонозный, гангре-

нозный. Осложненный встречается в 10-15% случаев и включает такие осложнения, как механическая желтуха, перивезикальный инфильтрат, перивезикальный абсцесс, перфорация желчного пузыря, перитонит, холангит, наружные и внутренние свищи, эмпиема или водянка желчного пузыря. Неосложненный холецистит, согласно классификации В.С. Савельева, бывает первичным, вследствие тромбоза пузырной артерии, и вторичным, вызванным инфекционным агентом [2]. Необходимо отметить, что, несомненно, данная классификация имеет смысл у прооперированных пациентов. Однако на момент поступления больного в стационар нет возможности установить определенную форму неосложненного холецистита в виду большого разбега критериев. А при отсутствии четких критериев установления той или иной формы нет рекомендаций по ведению больных с конкретным вариантом данного заболевания.

По патогенезу острый холецистит подразделяют на обтурационный, ферментативный и сосудистый. С точки зрения практического хирурга, данное деление острого холецистита не несет ценности и представляет определенный интерес только для теоретической медицины.

1 апреля 2006 г. была принята новая классификация острого холецистита, разработанная группой ведущих хирургов гепатологов в японской столице. В основу ее легли 3 группы тяжести течения острого холецистита [15, 20]:

I st (легкая стадия), характеризуется отсутствием полиорганной дисфункции и слабыми воспалительными из-

менениями в желчном пузыре у больных с острым холециститом;

II st (умеренная стадия), в основу легли следующие критерии: значительные воспалительные изменения желчного пузыря (эмфизематозный холецистит, гангренозный холецистит, перипузырный абсцесс, желчный перитонит), длительность заболевания свыше 72 ч, лейкоцитоз свыше $18 \times 10^9/\text{л}$;

III st (тяжелая стадия), характеризуется нарушениями в жизненно-важных органах или системах: неврологические нарушения (снижение уровня сознания); почечная недостаточность (олигурия, креатинин $> 2 \text{ мг/дл}$ (177 мкмоль/л); печеночная дисфункция ($\text{МНО} > 1,5$); дыхательная недостаточность (соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$); сердечно-сосудистая недостаточность (гипотензия, требующая коррекции дофамина в дозе $\geq 5 \text{ мг/кг}$ в 1 мин или любой дозой добутамина); нарушения в системе гемостаза (тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$).

Авторами данной классификации установлено, что при легкой стадии оперативное лечение (холецистэктомия) считается безопасным вмешательством. У пациентов в умеренной стадии выполнение холецистэктомии может привести к серьезным неблагоприятным последствиям. При тяжелой стадии – оперативное лечение опасно в виду высокого анестезиологического и операционного риска и может быть выполнено при коррекции данных нарушений.

В 2013, 2018 гг. происходит пересмотр и усовершенствование Токийских соглашений (TG13) [18, 19, 21

Читинская гос. медицин. академия: **ЯШ-НОВ Алексей Александрович** – д.м.н., доцент, alexuyashnov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6881-4455>, **КОНОВАЛОВА Ольга Геннадьевна** – к.м.н., доцент, доцент, <https://orcid.org/0000-0002-5601-9558>, **ЯШНОВА Надежда Борисовна** – ассистент кафедры, <https://orcid.org/0000-0002-5761-8376>; **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н. проф., зав. кафедрой Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, акад. АН РС(Я), <https://orcid.org/0000-0002-1235-6560>.

- 24]. С этого момента острый холецистит следует подразделять на 3 стадии: III st. (тяжёлая стадия) сопровождается нарушением функции одного или нескольких органов или систем (сердечно-сосудистая недостаточность: гипотония, требующая введения допамина более 5 мкг/кг в 1 мин или любой дозы норадреналина; неврологическая недостаточность: снижение уровня сознания; дыхательная недостаточность: PaO_2/FiO_2 менее 300; почечная недостаточность: олигурия, уровень креатина в крови более 2,0 мг/дл; печеночная недостаточность: дисфункция печени МНО более 1,5; гематологическая недостаточность: тромбоцитопения $<100\ 000/mm^3$). Для II st. (умеренная стадия) характерно наличие у больного одного из критериев: лейкоцитоз $> 18\ 000/mm^3$; выраженной боли в области правого подреберья с напряжением мышц; длительность от начала заболевания более 72 ч и/или признаков местного воспаления (гангренозный холецистит, перипузырный абсцесс, печеночный абсцесс, желчный перитонит, эмфизематозный холецистит). При этом I st. (легкая стадия) выставляется если больной не попадает под критерии III степени или II степени острого холецистита и характеризуется наличием острого холецистита у пациента без наличия каких-либо дисфункций органов и умеренных воспалительных изменений в желчном пузыре. Токийская классификация взята за основу при разработке отечественных НКР «Острый холецистит» 2021-2023 гг. [11]. М. Уокое в своей публикации показывает прямую корреляционную связь между тяжестью острого холецистита и 30-дневной летальностью. Им отмечено, что летальность у пациентов с лёгким течением острого холецистита составляет 1,1%, среднетяжёлым – 0,8, а при тяжёлом – 5,4%. Если имеет место нарушение функции жизненно важного органа или системы, то летальность у пациентов с тяжёлым течением достигает 3,1%, двух органов или систем – 7,8, трёх – 18,2 и шести – 25,0% [25].

В своем научном изыскании, включающем 10 рандомизированных и 14 нерандомизированных исследований и охватывающем 1841 пациента, Шарлота Лозен указывает, что консервативная терапия эффективна у 87% больных с острым калькулёзным холециститом и у 96% с легкой степенью Grad1 [16]. М.А. Коссович в своем исследовании показывает эффективность консервативной терапии у пациентов с легким течением острого хо-

лецистита и указывает на отсутствие у данной группы больных осложнений при плановой холецистэктомии в отдаленном «холодном» периоде спустя 3 мес. [4]. Автор утверждает, что при положительном эффекте консервативного лечения операцию следует выполнять не раньше, чем через несколько месяцев. При этом Токийские соглашения трактуют нам информацию о безопасности холецистэктомии у больных с легкой степенью. На самом деле, как уже описано выше, существует проблема высокого процента интраоперационных и послеоперационных осложнений. Любой хирург, безусловно, согласится с безопасностью холецистэктомии в «холодном» периоде, после стихания воспаления в желчном пузыре. Койшибаева Л.М. показывает, что качество жизни больных, которым выполнялась холецистэктомия по поводу острого холецистита в 1,1 раза ниже, чем у больных с хроническим холециститом [5]. Данный автор отмечает, что у больных, которым холецистэктомия выполнялась в плановую госпитализацию, качество жизни в 1,1 раза выше, чем в группе, где это же оперативное вмешательство производилось во время экстренной госпитализации. Наряду с этим оперативное лечение должно быть выполнено незамедлительно у больных с деструктивными формами острого холецистита, которые непосредственно угрожают жизни больного. При этом нет критериев, которые с высокой точностью могли бы своевременно выставить деструкцию стенки желчного пузыря, в связи с чем затягивается время оперативного вмешательства. В 2015 г. Питер Амбе проанализировал карты 138 пациентов с различной степенью тяжести течения острого холецистита согласно Токийским соглашениям и установил несоответствие легкой степени тяжести (I st.) и интраоперационной картины. Выводы данного ученого подтверждались гистологическим исследованием [14].

Одним из недостатков Токийской классификации является тот момент, что отдельно не выделяется группа больных с острым холециститом и одновременным поражением желчевыводящих протоков. И.Г. Натрошвили в своей публикации указывает, что методы лечения данной группы пациентов могут существенно отличаться [10]. Мы также считаем, что в Токийских рекомендациях и Национальных клинических рекомендациях Российского общества хирургов, необходимо выделить группу больных с острым деструктивным холециститом. В ряде ис-

следований, использующих критерии тяжести острого холецистита, исходы лечения данных больных учитывают в общей группе, но методы лечения могут значительно отличаться. Особые затруднения могут возникать при решении тактических вопросов в группе лиц пожилого возраста при тяжёлой сопутствующей патологии.

Необходимо отметить, что в настоящее время ведутся поиски новых возможностей классификации острого холецистита.

В частности, в своих публикациях И.М. Буриев указал на необходимость смены существующей классификации. Автором подмечено, что такие методы исследования, как УЗИ, КТ и МРТ, в совокупности могут дать возможность визуализировать глубину разрушения стенки желчного пузыря на уровне подслизистого или мышечно-серозного слоя [12]. При этом такой взгляд на структуру вещей позволит лишь приблизиться к морфологической классификации выраженности деструкции на дооперационном этапе. Существуют единичные исследования отечественных и зарубежных ученых, которые посвящены изучению результатов клинико-лабораторных исследований, данных УЗИ, КТ, МРТ у пациентов с острым холециститом и дают возможность оценить степень тяжести течения заболевания [6,7,17]. При этом следует учитывать тот факт, что стационары не всех уровней оснащены компьютерными и магниторезонансными томографами, что и затрудняет своевременную диагностику деструктивного холецистита.

С нашей точки зрения, рациональным подходом к классификации острого холецистита является выделение двух основных групп: неструктивной (катаральной) и деструктивной. Для практического хирурга данное подразделение позволило бы определиться с лечебной тактикой.

Острый деструктивный холецистит следует выставлять на основании следующих данных:

- клинических:
 - ✓ положительные симптомы: Кера, Мерфи, Грекова-Ортнера;
 - ✓ лихорадка свыше $38^{\circ}C$;
- лабораторных:
 - ✓ лейкоцитоз более $11 \times 10^9/l$;
 - ✓ повышение показателей КФК более 250 Ед/л, ЛДГ более 290 Ед/л;
 - ✓ снижение концентрации ГГТП менее 100 Ед/л и щелочной фосфатазы менее 150 Ед/л;
 - ✓ концентрация общего иммуноглобулина более 450 МЕ/мл.

- инструментальных:
- данных ультразвукового исследования:
 - ✓ гиперэхогенность желчи,
 - ✓ симптом свисания,
 - ✓ слоистость стенки желчного пузыря;
- данных компьютерной томографии:
 - ✓ симптом «сэндвича»,
 - ✓ интрамуральное скопление газа,
 - ✓ скопление газа в просвете желчного пузыря.

Для постановки деструктивного холецистита должно быть сочетание не менее 2 признаков (отмечены ✓) из каждой группы данных. Деструктивный холецистит может осложняться развитием: перивезикального инфильтрата, перивезикального абсцесса, перфорации желчного пузыря, желчного перитонита, наружных и внутренних свищей, эмпиемы желчного пузыря. Диагноз деструктивного холецистита подразумевает выполнение оперативного вмешательства в течение 2 ч с момента установления диагноза. У больных с тяжелой сопутствующей патологией и у лиц с высоким анестезиологическим риском определенную эффективность показали малоинвазивные вмешательства (дренирование желчного пузыря под УЗИ наведением, наложение холецистостомы и др.). У пациентов «сохранных» оперативное вмешательство необходимо начинать с лапароскопической холецистэктомии, при невозможности альтернативой может служить холецистэктомия из минидоступа или выполнение традиционной лапаротомной холецистэктомии. При наличии инфильтрата в области шейки и невозможности выполнить холецистэктомию, рекомендуется произвести резекцию желчного пузыря по Прибраману или по карману Гартмана с целью избежать травматизации жизненно-важных структур и предупреждения развития тяжёлых интраоперационных и послеоперационных осложнений.

При отсутствии критериев деструкции стенки желчного пузыря следует выставлять диагноз: Острый катаральный холецистит. При установлении данного диагноза лечение должно быть консервативное с динамическим наблюдением, а оперативное лечение у таких пациентов безопаснее выполнять в плановом порядке. При подозрении на развитие деструкции стенки желчного пузыря необходимо выполнить оперативное лечение в экстренном порядке. Важным является тот факт, что у больных с катаральным хо-

лециститом консервативное лечение успешно в 97% случаев.

Аналогично существует проблема и осложнений острого холецистита, которым также уделено недостаточное внимание в Национальных клинических рекомендациях. Данную проблему мы постараемся осветить в дальнейших публикациях.

Литература

1. Бауткин, А.В., Черкасов М.Ф., Елев А.А. Проблема интра- и послеоперационных осложнений при лечении острого калькулезного холецистита и способы их профилактики // Медицинский вестник Юга России. 2012. № 3. С. 4-6.
2. Bautkin, A.V., Cherkasov M.F., Eleev A.A. The problem of intra- and postoperative complications in the treatment of acute calculous cholecystitis and methods of their prevention // Medical Bulletin of the South of Russia. 2012. No. 3. P. 4-6.
3. Бебуришвили А.Г. Желчная гипертензия и острый холецистит (80 лекций по хирургии под ред. В.С. Савельева). М.: Литтера, 2008. С. 388-400.
4. Beburishvili A.G. Biliary hypertension and acute cholecystitis // 80 lectures on surgery edited by V.S. Savelyev. Moscow: Litera, 2008. P. 388-400.
5. Возможности лучевых методов в диагностике осложненных форм холецистита (обзор литературы и клинические наблюдения) / Е.А. Егорова [и др.] // Радиология-практика. 2016. № 5. С. 26-41.
6. The possibilities of radiation methods in the diagnosis of complicated forms of cholecystitis (literature review and clinical observations) / E.A. Egorova [et al.] // Radiology-practice. 2016. No. 5. P. 26-41.
7. Выбор оптимальных сроков выполнения оперативного вмешательства при остром калькулезном холецистите / М.А. Коссович [и др.] // Хирургия. Ж-л им. Н.И. Пирогова. 2020. №3. С56-60. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003156>.
8. Choosing the optimal timing of surgical intervention in acute calculous cholecystitis / M.A. Kossovich [et al.] // Surgery. Magazine named after N.I. Pirogov. 2020. No. 3. P. 56-60. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003156>.
9. Койшибаева Л.М., Тургунов Е.М., Саханова А.А. Сравнение уровня качества жизни пациентов до и через 6 месяцев после холецистэктомии // Медицин. ж-л Западного Казахстана. 2018. №1(57). С. 52-57.
10. Koishibaeva L.M., Turgunov E.M., Sukhanova A.A. Comparison of the quality of life of patients before and 6 months after cholecystectomy // Medical Journal of Western Kazakhstan. 2018. No.1(57). P. 52-57.
11. Кудрявцева А. В. Компьютерно-томографическая диагностика острого холецистита // Конгресс российск. общества рентгенологов и радиологов. М., 2019. С. 101-102.
12. Kudryavtseva A.V. Computed tomographic diagnostics of acute cholecystitis // Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists. Moscow. 2019. P. 101-102.
13. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в клинической практике. Сравнительная оценка лучевых методов диагностики и влияние магнитно-резонансной холангиопанкреатографии на тактику ведения пациента в стационаре / Б.М. Бородецкий [и др.] //

Российск. электрон. ж-л лучевой диагностики. 2016. Т. 6. № 1. С. 48-54. <https://doi.org/10.18411/a-2016-005>.

Magnetic resonance cholangiopancreatography in clinical practice. Comparative evaluation of radiation diagnostic methods and the influence of magnetic resonance cholangiopancreatography on the tactics of patient management in the hospital / B. M. Borodetsky [et al.] // Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. 2016. Vol. 6, No. 1. P. 48-54.

8. Малахова И.Г., Шкляев А.Е., Уткин И.Ю. Острый холангит, осложненный билиарным сепсисом: клинический случай с благоприятным // Архивъ внутренней медицины. 2016. № 6 (4). С. 65–69. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-4-65-69>.

Malakhova I.G., Shklyayev A.E., Utkin I.Yu. Acute cholangitis complicated by biliary sepsis: a clinical case with a favorable // Archive of Internal Medicine. 2016. No. 6 (4). P. 65-69.

9. Махмадов Ф.И., Каримов П.Ш., Мирбегиёв Д., Махмадеров Х.Ш. К вопросу о холецистэтомии при остром калькулезном холецистите у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском / Махмадов Ф.И. и др. // Вестник Академии медицин. наук Таджикистана. 2019. Т.9. №1(29). С.40-46. <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2019-9-1-40-46>.

Makhmadov F.I., Karimov P.S., Mirbegiev D., Makhmaderov H.S. On the issue of cholecystectomy in acute calculous cholecystitis in patients with high surgical and anesthetic risk / Makhmadov F.I. et al. // Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan. 2019. Vol.9. No. 1(29). P.40-46.

10. Натрошвили И.Г., Прудков М.И. Насколько активной должна быть хирургическая тактика у больных острым холециститом (по результатам проспективного многоцентрового исследования) // Вестник Российск. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 2. С. 156–167. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-2-156-167>.

Natroshvili I. G., Prudkov M.I. How active should surgical tactics be in patients with acute cholecystitis (according to the results of a prospective multicenter study) // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2019. Vol. 23. No. 2. P. 156-167.

11. Национальные клинические рекомендации. Острый холецистит. Приняты на XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.) / А. Г. Бебуришвили [и др.]. М., 2015. 20 С.

National clinical guidelines. Acute cholecystitis. Adopted at the XII Congress of Surgeons of Russia "Topical issues of surgery" (Rostov-on-Don, October 7-9, 2015) / A.G. Beburishvili [et al.]. Moscow. 2015. 20 p.

12. Ультразвуковая и клиничко-лабораторная диагностика истинных морфологических форм острого холецистита: необходимость смены классификации / И.М. Буриев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25. № 3. С. 55-62. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020355-62>.

Ultrasound and clinical and laboratory diagnostics of true morphological forms of acute cholecystitis: the need to change the classification / I.M. Buriyev [et al.] // Annals of surgical hepatology. 2020. Vol. 25. No. 3. P. 55-62.

13. Хирургическая помощь в Российской Федерации в период пандемии – основные итоги 2020 года / А.Ш. Ревизшвили [и др.] // Хирургия. Ж-л им Н.И. Пирогова. 2021. №12. С.5-14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2021.12.15>.

Surgical care in the Russian Federation during the pandemic – the main results of 2020 / Revish-

vili A.Sh. et al. // Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov. 2021. No.12. P.5-14.

14. Ambe P.C., Christ H., Wassenberg D. Does the Tokyo guidelines predict the extent of gallbladder inflammation in patients with acute cholecystitis? A single center retrospective analysis // BMC Gastroenterology. 2015. Vol. 15. № 1. P. 142. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0365-4>.

15. Assessing clinical outcomes of patients with acute calculous cholecystitis in addition to the Tokyo grading: A retrospective study / W.C. Cheng [et al.] // Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2014. Vol. 30. № 9. P. 459–465. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5011-x>.

16. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis / C.S. Loozen [et al.] // Surg Endosc. 2017. №31(2). P. 504-515. doi: 10.1007/s00464-016-5011-x.

17. Dili A., Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy // World journal of gastroenterology. 2017. Vol.

23. № 29. P. 5438-5450. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5438>.

18. Factor analysis influencing postoperative hospital stay and medical costs for patients with definite, suspected, or unmatched diagnosis of acute cholecystitis according to the Tokyo Guidelines 2013 / A. Hayasaki [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. 2016. Vol. 2016. P. 7675953. <https://doi.org/10.1155/2016/7675953>

19. Risk factors for difficulty of laparoscopic cholecystectomy in grade II acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines 2013 / K. Inoue [et al.] // BMC surgery. 2017. Vol. 17, № 1. P. 114. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0319-6>

20. The severity grading of acute cholecystitis following the Tokyo Guidelines is the most powerful predictive factor for conversion from laparoscopic 213 cholecystectomy to open cholecystectomy / M. Bouassida [et al.] // Journal of Visceral Surgery. 2017. Vol. 154. № 4. P. 239-243. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.11.007>

21. Tokyo Guidelines 2018 surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis

(with videos) / G. Wakabayashi [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018. Vol. 25, № 1. P. 73-86. <https://doi.org/10.1002/jhbp.517>

22. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis / H. Gomi [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018. Vol. 25. P. 3-16.

23. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) / M. Yokoe [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018. Vol. 25, № 1. P. 41-54. <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>

24. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis / K. Okamoto [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018. Vol. 25. № 1. P. 55-72. <https://doi.org/10.1002/jhbp.516>

25. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis / M. Yokoe [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2017. Vol. 24. № 6. P. 338-345. <https://doi.org/10.1002/jhbp.457>

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Н.И. Микуляк, И.А. Сорокин, Л.А. Сорокина,
П.А. Полубояринов

ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ *CHLORELLA VULGARIS* НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.26

УДК 615.036

Исследованы биохимические и гематологические показатели группы лиц после курса приема суспензии микроводоросли. Отмечались иммуномодулирующее действие, выраженное в увеличении LYM% и снижении ESR, омоложение клеточного звена в первую очередь среди здоровых мужчин, а также тенденции к увеличению ALB и TP в молодом возрасте. После 50 лет обнаруживалась тенденция к снижению уровня GLU после проведенного курса. При этом происходило увеличение CREA и UREA, что может быть связано как с улучшением доступности белковых соединений, так и с составом среды выращивания микроводоросли, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: суспензия, *chlorella vulgaris*, гематология, биохимия, возраст, пол, состояние здоровья.

Biochemical and hematologic indices of a group after a course of microalgae suspension reception were studied. There were immunomodulatory effects, expressed as an increase in LYM% and a decrease in ESR, cellular rejuvenation primarily among healthy men, and trends toward increased ALB and TP at younger ages. After 50 years of age, a tendency for GLU levels to decrease after the course was detected. There was an increase in CREA and UREA, which may be related to both improved availability of protein compounds and the composition of the microalgae growth medium, which requires further investigation.

Keywords: suspension, *chlorella vulgaris*, hematology, biochemistry, age, sex, health status.

Пензенский государственный университет, Медицинский институт: **МИКУЛЯК Надежда Ивановна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, normphys@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8473-5781>, **СОРОКИН Илья Александрович** – студент, iuh30072001@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4206-0653>, **ПОЛУБОЯРИНОВ Павел Аркадьевич** – к.с.-х.н., доцент, poluboyarinovpavel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9870-0272>.

СОРОКИНА Лариса Александровна – к.м.н., зав. лаб. Областной психиатрической больницы им. К.Р. Евграфова, г. Пенза, sorlorla@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8953-5184>

Введение. Интерес к изучению *C.vulgaris* как перспективного источника незаменимых и питательных веществ возник в 1950-х гг. и был связан с мировым продовольственным кризисом [6]. В последнее время интерес к изучению влияния употребления данной микроводоросли на организм человека только растет. Это связано с тем, что продукты с *C.vulgaris* обладают уникальным составом, который включает набор всех незаменимых аминокислот, минеральные соединения, пищевые волокна, полиненасы-

щенные жирные кислоты, витамины [5], в том числе D2 и B12, отсутствующие в растительной пище [1], и др. соединения. Употребление такого количества биологически активных веществ, безусловно, оказывает эффект на организм человека, что требует его более расширенного и углубленного изучения посредством различных методов исследования.

Все выпускаемые формы препарата можно разделить на те, при которой хлорелла сохраняется в естественном состоянии и при кото-

рой она разрушается механически. Наиболее часто препараты содержат разрушенные штаммы *C. vulgaris*. Данный факт связан с тем, что клетки микроводоросли не могут быть переварены человеком из-за клеточной стенки, состоящей из целлюлозы, что снижает усвояемость белков [1]. Тем не менее даже в естественном состоянии в суспензии *C. vulgaris* способна оказывать эффект на организм человека.

Целью данной работы является исследование влияния употребления суспензии *C. vulgaris* на показатели крови человека для выявления паттернов к ее использованию.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с участием 34 добровольцев. В течение 30 дней (курс) они принимали суспензию *C. vulgaris* штамма ИФР №С-111 по 200 мл утром натощак. Плотность суспензии составляла 60 млн микроводорослей на 1 мл. Каждые 10 дней добровольцам выдавали по 2 л (2 бутылки) суспензии *C. vulgaris* на указанный срок. Исследование проводилось при условии подписания добровольцами информированного согласия в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Полностью пропить курс смогли 28 чел. Среди причин прекращения курса добровольцы указывали: неприятные органолептические свойства, повышение диуреза.

В начале исследования, до приема суспензии *C. vulgaris*, а также по окончании курса выполнялся забор цельной крови. Исследовались следующие показатели общего и биохимического анализа крови: WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PDW, MPV, P-LCR, PCT, PLT, LYM%, MXD%, NEUT%, LYM#, MXD#, NEUT#, RDW-SD, RDW-CV, RET, ESR 30 min, ESR 1 h, ESR 2 h, ALB, ALP, AMYL, SGPT, SGOT, BILT, D-BIL, ID-BIL, CHOL, CREA, GLU, TP, TG, UREA, LDH. Помимо этого, в базу данных заносились данные о возрасте добровольцев, их половой принадлежности и состоянии здоровья. Некоторые добровольцы имели следующие хронические заболевания: поликистоз почек, анемия, полиноз, аллергия, панкреатит хронический, язва 12-перстной кишки, гипертоническая болезнь, СД 2 типа, гепатит. По указанным группам проводилось ранжирование добровольцев (рис. 1). Первая возрастная группа (ПВГ) включала бо-

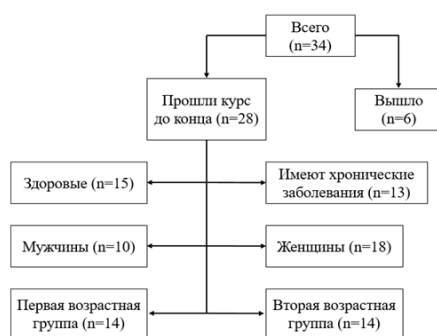


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования

лее молодых добровольцев (36,14±6,4 лет), а вторая (ВВГ) - более старших (54,54±7,3).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Microsoft Office 2019. Результаты предоставлялись в виде расчета медианы и 25% и 75% процентиля. Для визуализации результатов использовалась коробчатая диаграмма. Данные в выборке распределялись ненормально, поэтому для оценки значимости их различия использовался непараметрический U-критерий

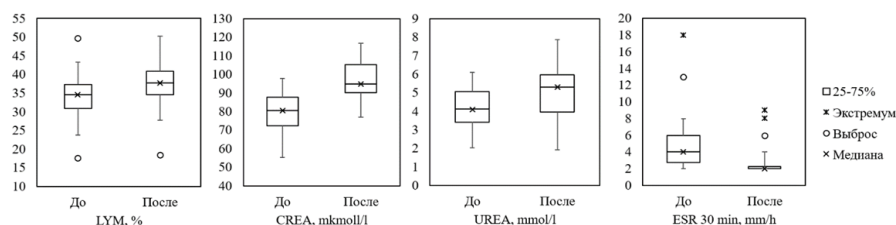


Рис. 2. Значимые изменения гематологических и биохимических показателей крови в общей группе до и после приема суспензии *C. vulgaris*

Таблица 1

Внутригрупповое сравнение значимых гематологических и биохимических показателей крови до и после приема суспензии *C. vulgaris*

Показатель	До приема	После приема	p	До приема	После приема	p
По состоянию здоровья	Здоровые (n=15)			Имеют хронические заболевания (n=13)		
MCHC, g/dL	353 [346;356,5]	348 [343;356,5]	0,6965	357 [354,0;363,0]	350 [347,0;358,0]	0,0455
MPV, fL	9,3 [9,2;10,8]	9,9 [9,4;10,9]	0,0016	10,3 [10,1;11,1]	10,4 [10,1;10,8]	0,7948
ESR 30 min, mm/h	5,0 [3,5;7,5]	2,0 [2,0;2,5]	0,0016	4,0 [2,0;5,0]	2,0 [2,0;2,0]	0,1585
ESR 1 h, mm/h	11,0 [6,0;14,0]	5,0 [4,0;8,5]	0,0065	9,0 [4,0;10,0]	5,0 [4,0;8,0]	0,4122
CREA, µmol/l	85,2 [78,1;90,0]	91,1 [89,6;107,2]	0,0104	75,0 [61,5; 85,2]	98,4 [90,1; 102,2]	0,0000
UREA, mmol/l	3,9 [3,5;4,6]	5,3 [4,3;5,7]	0,0182	4,2 [3,4;5,5]	5,37 [3,9;5,9]	0,3575
По половой принадлежности	Мужчины (n=10)			Женщины (n=18)		
ESR 30 min, mm/h	4,0 [2,2;6,5]	2,0 [2,0;2,0]	0,0257	4,5 [3,0;5,7]	2,0 [2,0;3,7]	0,0257
CREA, µmol/l	90,0 [85,2;92,3]	105,6 [104,6;110,5]	0,0005	76,1 [63,6; 83,6]	90,1 [89,4; 95,3]	0,0000
По возрасту	ПВГ (n=14)			ВВГ (n=14)		
ESR 30 min, mm/h	3,0 [2,0;4,0]	2,0 [2,0;2,0]	0,0257	5 [4,2;7,7]	2,0 [2,0;4,7]	0,0214
ESR 1 h, mm/h	6,0 [4,2;9,0]	5,0 [4,0;6,7]	0,3472	12,5 [10,0; 14,0]	5,5 [4,2; 12,7]	0,0307
CREA, µmol/l	78,1 [70,8;85,2]	93,3 [90,1;104,5]	0,0001	84,8 [75,5; 87,6]	97,1 [89,4; 107,9]	0,0024
UREA, mmol/l	3,5 [3,2;4,4]	5,0 [3,9;5,5]	0,0413	4,7 [3,8;5,5]	5,3 [4,5;6,1]	0,1556

Манна-Уитни при пороговом значении $p < 0,05$. Также проводился ROC-AUC анализ некоторых представленных показателей крови в соответствии с возрастными периодами: 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60 лет и старше.

Результаты и обсуждение. Большая часть из взятых нами гематологических и биохимических показателей крови после проведенного курса значительно не изменялась. Тем не менее определенные изменения, как ожидаемые, так и не ожидаемые, были выявлены.

При сравнении показателей крови до и после курса без ранжирования выборки отмечались следующие изменения: увеличение LYM% ($p=0,0384$), ускорение ESR 30 min ($p=0,0013$), увеличение CREA ($p=0,0000$), UREA ($p=0,0198$) (рис. 2).

При ранжировании группы добровольцев по состоянию здоровья было выявлено, что при наличии хронического заболевания после курса уменьшался MCHC ($p=0,0455$) и в большей степени увеличивался CREA ($p=0,0000$). У здоровых добровольцев

увеличивался MPV ($p=0,0016$), ускорились ESR 30 min ($p=0,0016$), ESR 1 h ($p=0,0065$), увеличивался CREA ($p=0,0104$) и UREA ($p=0,0182$). Как у мужчин ($p=0,0257$), так и у женщин ($p=0,0257$) ускорилось ESR 30 min. CREA также значимо повышался как у мужчин ($p=0,0005$), так и у женщин ($p=0,0000$). В ПВГ ускорилось ESR 30 min ($p=0,0257$), увеличилась CREA ($p=0,0001$) и UREA ($p=0,0413$), во ВВГ - ESR 30 min ($p=0,0214$) и ESR 1 h ($p=0,0307$), а также увеличился CREA ($p=0,0024$) (табл. 1).

Таблица 2

Межгрупповое сравнение значимых изменений гематологических и биохимических показателей крови до и после приема суспензии *C.vulgaris*

Показатель	До приема суспензии		p	После приема суспензии		p
	Здоровые (n=15)	Имеют хронические заболевания (n=13)		Здоровые (n=15)	Имеют хронические заболевания (n=13)	
По состоянию здоровья						
CREA, $\mu\text{mol/l}$	85,2 [78,1;90,0]	75,0 [61,5;85,2]	0,0477	91,1 [89,6;107,2]	98,0 [90,1;102,2]	0,8181
По половой принадлежности	Женщины (n=18)	Мужчины (n=10)		Женщины (n=18)	Мужчины (n=10)	
RBC, $10^9/\text{l}$	4,2 [4,3;4,6]	5,1 [4,7;5,4]	0,0127	4,5 [4,2;4,7]	5,0 [4,7;5,3]	0,0198
HGB, g/l	134,0 [130,0;139,0]	156,0 [152,2;165,2]	0,0000	131,0 [126,5;137,7]	152,0 [150,2;157,5]	0,0001
HCT, %	38,0 [36,8;39,1]	43,4 [42,4;45,4]	0,0002	37,7 [36,7;39,0]	42,7 [41,9;45,4]	0,0004
MCHC, g/dL	353,5 [342,7;358,5]	356,5 [353,2;364,5]	0,0687	347,0 [340,0;353,7]	356,5 [351,0;358,0]	0,0292
RET, %	5,0 [3,0;6,0]	5,0 [4,0;8,0]	0,7565	4,5 [4,0;5,0]	7,0 [5,0;10,0]	0,0110
ALP, U/l	50,0 [42,8;55,8]	58,0 [49,6;77,6]	0,1074	50,0 [47,2;62,5]	74,5 [63,2;89,0]	0,0018
CREA, $\mu\text{mol/l}$	76,1 [63,6;83,6]	90,0 [85,2;92,3]	0,0013	90,1 [89,4;95,3]	105,6 [104,6;110,5]	0,0004
По возрасту	ПВГ (n=14)	ВВГ (n=14)		ПВГ (n=14)	ВВГ (n=14)	
RDW-SD, %	40,7 [40,1;42,3]	43,2 [40,9;45,2]	0,0455	40,9 [40,1;41,9]	43,8 [41,2;44,6]	0,0348
RET, %	4,0 [3,0;5,0]	6,0 [5,0;8,0]	0,0366	5,0 [4,0;5,7]	5,0 [4,0;9,2]	0,5961
ESR 30 min, mm/h	3,0 [2,0;4,0]	5,0 [4,2;7,7]	0,0107	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;4,7]	0,0989
ESR 1 h, mm/h	6,0 [4,2;9,0]	12,5 [10,0;14,0]	0,0027	5,0 [4,0;6,7]	5,5 [4,2;12,7]	0,3125
ESR 2 h, mm/h	11,0 [8,2;14,5]	20,0 [16,0;25,0]	0,0038	12,5 [9,2;14,7]	13,5 [9,5;25,0]	0,3125
ALB, g/l	45,5 [43,1;48,0]	43,7 [41,2;44,4]	0,0703	46,5 [45,8;47,0]	44,1 [42,0;45,4]	0,0051
ALP, U/l	47,6 [42,1;50,4]	58,0 [53,7;62,2]	0,0307	49,0 [47,2;64,5]	63,5 [58,7;74,5]	0,0384
CHOL, mmol/l	4,5 [4,2;4,9]	5,6 [4,9;6,0]	0,0057	5,0 [4,5;5,3]	5,6 [5,4;6,4]	0,0131
UREA, $\mu\text{mol/l}$	3,5 [3,2;4,4]	4,7 [3,8;5,5]	0,0292	5,0 [3,9;5,5]	5,3 [4,5;6,1]	0,3843
LDH, U/l	294,0 [266,5;310,7]	320,0 [308,5;339,0]	0,0146	284,0 [258,7;321,7]	316,5 [303,0;360,2]	0,0366

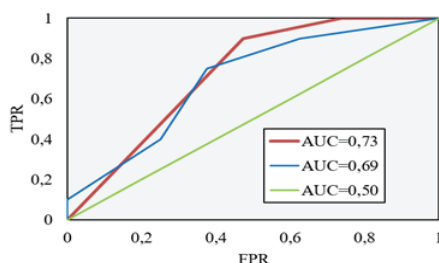


Рис. 3. ROC-кривые уровня GLU и TP при приеме суспензии *C. vulgaris* в соответствии с возрастом: красная кривая – GLU; синяя кривая – TP; зеленая кривая – контроль

Помимо внутригруппового анализа данных осуществлялся их межгрупповой анализ. Исчезнувшая разница ($p=0,0477$; $p=0,8181$) между уровнем CREA здоровых и имеющих хронические заболевания добровольцев может указывать на его больший подъем во второй группе после проведения курса. Разница в уровне RBC ($p=0,0127$; $p=0,0198$), HGB ($p=0,0000$; $p=0,0001$), HCT ($p=0,0002$; $p=0,0004$) у мужского и женского пола объясняется действием половых гормонов. При этом наблюдается снижение MCHC у женщин, в то время как у мужчин изменения не наблюдаются ($p=0,0687$; $p=0,0292$). При изначально равном значении RET после курса у женщин показатель снизился, а у мужчин, наоборот, увеличился ($p=0,7565$; $p=0,0110$). Также изначально не наблюдающаяся разница в ALP после проведенного курса увеличилась у мужчин, что отразилось и на уровне значимости ($p=0,1074$; $p=0,0018$). Разница в уровне CREA присутствовала до курса и не изменилась после его проведения ($p=0,0013$; $p=0,0004$). Во ВВГ RDW-SD был выше как до, так и после курса, по сравнению с ПВГ, что обуславливает разницу ($p=0,0455$; $p=0,0348$). Уровень RET после курса в ПВГ увеличился, в то время как во ВВГ снизился ($p=0,0366$; $p=0,5961$). Показатель ESR 30 min ($p=0,0107$; $p=0,0989$), 1 h ($p=0,0027$; $p=0,3125$), 2 h ($p=0,0038$; $p=0,3125$) до курса преобладал во ВВГ, после же курса ESR снизился в обеих группах до равных значений. После курса увеличились ALB, в большей степени в ПВГ ($p=0,0703$; $p=0,0051$). Уровень ALP был относительно увеличен у ВВГ как до, так и после курса ($p=0,0307$; $p=0,0384$). Уровень CHOL также был более высокий во ВВГ, однако после курса разница была хуже выражена из-за незначительного увеличения показателя в ПВГ ($p=0,0057$; $p=0,0131$). UREA до курса была выше во ВВГ,

чем в ПВГ, но после курса разница выявлялась хуже при общем повышении показателя в двух группах ($p=0,0292$; $p=0,3843$). Показатель LDH как до, так и после курса был ниже у ПВГ при общем его снижении ($p=0,0146$; $p=0,0366$) (табл. 2).

Среди полученных результатов в общей группе, а также в остальных группах заметно увеличение LYM% и ESR в различные временные промежутки замера, что может указывать на иммуномодулирующее и противовоспалительное действие суспензии микроводоросли на организм человека. Вероятно, для *C. vulgaris* характерен следующий механизм иммуномодуляции. Микроводоросль богата аргинином, в зависимости от штамма на него приходится около 3200 мг на 100 г сухой массы. Аргинин способствует образованию такой важной сигнальной молекулы, как NO, которая в свою очередь является активатором гуанилатциклазы, запускающей многочисленные внутриклеточные цепочки реакций, в том числе приводящие к иммунному ответу в компетентных клетках [1, 7]. Помимо этого, механизм иммуномодуляции объясняется присутствием среди углеводов микроводоросли α -глюкана, который вызывает пролиферацию спленоцитов, а также восстанавливает уровень секреции цитокинов TNF- α и IL-2 [5, 10].

Изменения в показателях GLU и TP были незначимыми. Однако при рассмотрении тенденции изменения данных показателей с возрастом можно обнаружить характерные изменения. Так, уровень GLU в большей степени снижался среди добровольцев старше 50 лет (AUC=0,73). В свою очередь повышение TP было характерно для добровольцев моложе 50 лет (AUC=0,69) (рис. 3). Антидиабетический эффект *C. vulgaris* описан в литературе и может быть обусловлен: снижением перекиси липидов в сыворотке крови [9], увеличением экспрессии рецептора GLUT4 в скелетных мышцах [11], а также снижением экспрессии индукторов инсулинорезистентности, например, резистина [3].

Полученные результаты могут быть объяснены улучшением доступности белковых соединений, что также выражается в тенденции к увеличению ALB и TP, а также совместным влиянием на организм человека состава питательной среды для выращивания микроводоросли [1]. Стоит обратить внимание и на увеличение CREA и UREA, которое само по себе не является положительным результатом. Различные

исследования указывают на то, что свойство препарата микроводоросли зависит от следующих факторов: температуры среды, состава питательных веществ для роста, доступности света [8], а также от самого штамма. Так, для синтеза витамина B12 и корриноидных соединений [2] в среду выращивания *C. vulgaris* добавлялся Co^{2+} , что также могло вызвать повышение описываемых показателей. Тенденция к увеличению CHOL среди молодого возраста вряд ли указывает на развитие патологического процесса, но тем не менее розниться с данными, представленными в литературе. Клеточная стенка *C. vulgaris*, по-видимому, должна препятствовать всасыванию липидов в просвете кишечника, что обуславливает снижение CHOL в аналогичных исследованиях [4]. Также непонятно, за счет какой фракции липидов (ЛПНП или ЛПВП) происходило повышение показателя.

Заключение. Таким образом, прием суспензии *C. vulgaris* оказывает на организм человека выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект независимо от пола, возраста и состояния здоровья. Микроводоросль способствует омоложению эритроидного, мегакариоцитарного и лимфоцитарного ростка клеточного звена, в особенности у мужчин в молодом возрасте. Также в молодом возрасте выражено увеличение белоксинтезирующей функции. После 50 лет употребление микроводоросли оказывает гипогликемический эффект. При этом обнаруженное увеличение CREA, UREA, CHOL требует дальнейшего изучения и контроля за употреблением и производством *C. vulgaris*.

Литература

1. Bito T., Okumura E., Fujishima M., Watanabe F. Potential of Chlorella as a Dietary Supplement to Promote Human Health. *Nutrients*. 2020; 12(9):2524. DOI: 10.3390/nu12092524.
2. Bito T., et al. Characterization and quantitation of vitamin B12 compounds in various Chlorella supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2016; 64(45):8516–8524. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03550.
3. Itakura H., Kobayashi M., Nakamura S. Chlorella ingestion suppresses resistin gene expression in peripheral blood cells of borderline diabetics. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2015; 10(3):e95–e101. DOI: 10.1016/j.clnesp.2015.04.002.
4. Kim S, et al. A dietary cholesterol challenge study to assess Chlorella supplementation in maintaining healthy lipid levels in adults: A double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Nutrition*. 2016; 15(1):1–7. DOI: 10.1186/s12937-016-0174-9.
5. Kwak J.H., et al. Beneficial immunostimulatory effect of short-term Chlorella supplement-

tation: Enhancement of Natural Killer cell activity and early inflammatory response (randomized, double-blinded, placebo-controlled trial). *Journal of Nutrition*. 2012; 11:1–8. DOI: 10.1186/1475-2891-11-53.

6. Montoya, E.Y.O., et al. Production of *Chlorella vulgaris* as a source of essential fatty acids in a tubular photobioreactor continuously fed with air enriched with CO₂ at different concentrations. *Biotechnology Progress*. 2014; 30(4):916–22. DOI: 10.1002/btpr.1885.

7. Morris Jr S.M. Recent advances in ar-

ginine metabolism: roles and regulation of the arginases. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157(6):922-30. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00278.x.

8. Panahi Y., Khosroshahi A.Y., Sahebkar A., Heidari H.R. Impact of Cultivation Condition and Media Content on *Chlorella vulgaris* Composition. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2019; 9(2):182-194. DOI: 10.15171/apb.2019.022.

9. Shibata S., et al. Antioxidant and anti-cataract effects of *Chlorella* on rats with streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Nutritional Sci-*

ence and Vitaminology. 2003; 49(5):334–39. DOI: 10.3177/jnsv.49.334.

10. Tabarsa M., et al. An immune-enhancing water-soluble α -glucan from *Chlorella vulgaris* and structural characteristics. *Food Science and Biotechnology*. 2015; 24:1933–1941. DOI: 10.1007/s10068-015-0255-0.

11. Vecina J.F., et al. *Chlorella* modulates insulin signaling pathway and prevents high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Life Sciences*. 2014; 95(1):45–52. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.11.020.

Д.Н. Сидорова, А.М. Спиридонов, И.П. Троев,
Л.Г. Маринова, М.П. Кириллина, Г.А. Пальшин, Д.В. Сивцев,
А.А. Дьяконов, Н.Н. Лазарева, А.А. Охлопкова

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕНА МАРКИ ПН-90 НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.27

УДК 617; 678.5

В работе приведены результаты исследования биосовместимости политетрафторэтилена марки ПН-90 имплантированного в подкожно-жировое пространство лабораторных животных – крысы линии Wistar. Вживление полимера проводилось под общим наркозом в подлопаточную область. Рассмотрены гистологические срезы тканей с контрольного участка и близлежащих к имплантату. Вокруг имплантированного политетрафторэтилена наблюдается интенсивный рост новых сосудов разного калибра в сочетании с сильной пролиферацией фибробластов. Также проведены исследования на ИК-спектрометре и растровом электронном микроскопе полимерного материала до и после имплантации. По результатам исследований методом ИК-спектроскопии можно сделать вывод о том, что после имплантации химический состав полимера остается неизменным. Поверхность политетрафторэтилена после имплантации выглядит практически идентично с поверхностью исходного полимера. По полученным данным сделаны выводы о биологической совместимости политетрафторэтилена и его возможности использования в медицине в качестве основы для имплантов.

Ключевые слова: биосовместимость, воспаление, имплантация, политетрафторэтилен, крысы.

СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **СИДОРОВА Долгуяана Николаевна** – вед. инженер ИЕН, инженер-исследователь лаб. МИ, ORCID 0000-0001-7470-5634, dolguyaana.sidorova@bk.ru, **СПИРИДОНОВ Александр Михайлович** – к.х.н., в.н.с.-руковод. лаб. ИЕН, ORCID 0000-0001-6520-5785, spalnik@mail.ru, **ТРОЕВ Иван Петрович** – с.н.с. МИ, ORCID 0000-0001-9782-8565, ysumed@yandex.ru, **МАРИНОВА Людмила Германовна** – к.м.н., н.с. МИ, ORCID 0000-0001-8284-0051, marinova@mail.ru, **ПАЛЬШИН Геннадий Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ, ORCID 0000-0002-2346-8090, palgasv@mail.ru, **СИВЦЕВ Денис Витальевич** – студент ИЕН, ORCID 0000-0002-0115-4699, Alen1882@gmail.com, **ДЪЯКОНОВ Афанасий Алексеевич** – с.н.с. ИЕН, ORCID 0000-0002-1076-0631, afonya71185@mail.ru, **ЛАЗАРЕВА Надежда Николаевна** – к.т.н., доцент, в.н.с.-зав. лаб. ИЕН, ORCID 0000-0001-5090-0793, lazareva-nadia92@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Айтилина Алексеевна** – д.т.н., проф., гл.н.с. ИЕН, ORCID 0000-0003-0691-7066, okhlopkova@yandex.ru, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, г. Якутск, ORCID 0000-0002-8629-1296, kirillinamp@mail.ru.

This paper presents the results of biocompatibility research of PN-90 polytetrafluoroethylene implanted in the subcutaneous fat space of laboratory animals (Wistar rats). The implantation of the polymer was carried out under general anesthesia in the subscapular region. Histological sections of tissues from the control area and adjacent to the implant were investigated. Around the implanted polytetrafluoroethylene there was an intensive growth of new vessels of various calibers combined with a severe fibroblasts proliferation. The polymeric material was also investigated by means of an IR spectrometer and a scanning electron before and after implantation. According to the results of IR spectroscopy the chemical composition of the polymer remains unchanged. The surface of polytetrafluoroethylene after implantation was practically identical to the surface of the initial polymer. Based on the data obtained, it can be concluded that polytetrafluoroethylene is biologically compatible and can be used in medicine as a base for implants.

Keywords: biocompatibility, inflammation, wear resistance, implantation, polytetrafluoroethylene, rats.

Введение. В медицине уже давно широко используются синтетические полимерные материалы в качестве расходных изделий, систем доставки лекарств, протезов и имплантов, экстракорпоральных устройств и т.д. В большинстве случаев использование полимеров обуславливается дешевизной и технологичностью в процессе изготовления требуемых изделий, а также возможностью легко варьировать их эксплуатационные свойства. Также к материалам, имплантируемым в человеческое тело, предъявляется ряд

требований, включающих в себя: высокую биосовместимость, химическую инертность, высокую чистоту изделия, износостойкость, стабильность основных характеристик [3].

Подходящим для использования в медицине полимером является политетрафторэтилен (ПТФЭ), или тефлон – это воскообразный и гладкий синтетический полимерный материал, широко используемый во многих отраслях промышленности и медицины. Он обладает очень высокой термической и химической стабильностью, низким

коэффициентом трения и высокой гидрофобностью. Также к списку его свойств относятся: биосовместимость, коррозионная стойкость, инертность и сравнительно низкая стоимость. Первое медицинское применение ПТФЭ заключалось в создании искусственных клапанов сердца. Впоследствии область применения постепенно расширилась с разработкой сосудистых трансплантатов, опор для регенерации кости и протезов для вправления грыж [4, 6-8, 11, 12].

Степень биологической совместимости материалов исследуется на лабораторных животных путем хирургической имплантации в физиологические пространства. Совместимость определяется иммуногенностью и характером воспалительных процессов в тканях организма вокруг исследуемого объекта. Во время имплантирования материалов наиболее ярко проявляются изменения тканей при минимальном травмирующем воздействии инородного объекта. Чаще всего вживление исследуемых образцов проводится в гиподерму или подкожные слои. Оценка реакции окружающих тканей на имплантацию производится путем сравнения морфологических признаков воспаления, миграции иммунокомпетентных клеток и васкуляризации в тканях вокруг имплантированного материала с морфологической характеристикой тканей с нетронутых участков симметричных зон при помощи микроскопии. Отсутствие местного патогенного действия определяется косвенно с применением субкутанных имплантационных тестов. С учетом размеров имплантируемых материалов, кратковременной длительности эксперимента в качестве испытуемых лабораторных моделей используются мелкие грызуны и кролики [1, 2].

Целью данного исследования является проверка биосовместимости ПТФЭ марки ПН-90 *in vivo* на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. В качестве имплантируемого материала использовался политетрафторэтилен марки ПН-90 (ГалоПолимер, Россия) со средним размером частиц 90 мкм и плотностью 2,16 г/см³. Образцы из ПТФЭ получали методом холодного прессования в гидравлическом прессе ПКМВ-100 (Импульс, Россия) при комнатной температуре с давлением 50 МПа и дальнейшем спеканием в программируемой печи SNOL 15/900 (Umega Group, Литва) при 375 °С.

Исследование износостойкости

проводили на трибологической машине UMT-3 (CETR, США) по схеме трения «палец-диск», согласно ГОСТ 11629-2017. В процессе испытания определяли изменение объема (ΔV , см³), скорость массового изнашивания (I , мг/ч) и коэффициент трения (f) материала.

ИК-спектры имплантируемого ПТФЭ до и после операции получили на ИК-спектрометре с Фурье преобразованием Varian 7000 FT-IR (Varian, США). Спектры, полученные с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения, находятся в диапазоне 500-4000 см⁻¹.

С помощью растрового электронного микроскопа JSM-7800F (Jeol, Япония) исследовали надмолекулярную структуру материала до и после имплантации в режиме вторичных электронов при низком ускоряющем напряжении.

In vivo исследование проводилось на 3 лабораторных крысах линии Wistar в возрасте 4 месяцев весом в 450-500 г. Для операции лабораторные крысы вводились в общий наркоз путем внутримышечного введения 2%-ного раствора ксилазина из расчета 0,05 мл на кг массы тела животного и раствора «Телазол 100 мг», содержащего 50% тилетамина и 50% золазепам из расчета 40 мкл препарата на 100 грамм массы тела животного. Производили продольный разрез параллельно линии позвоночника через всю толщину кожи длиной 0,5-0,8 см, скальпелем формировали канал длиной 2 см со слепым утолщением в сторону подвздошной области для размещения имплантата (рис. 1), фиксируемого естественными соединительнотканными образованиями. Гемостаз осуществляли стерильным ватным тампоном. Готовые имплантаты размером 0,5x1,0 см в ширину и длину вводились в сформированный карман. Фиксацию имплантата контролировали визуально и пальпаторно. Рана зашивалась простым непрерывным узловым швом.

Через 10 дней производилось извлечение имплантата с биопсией всех слоев тканей одним блоком непосредственно над имплантатом. Зона биопсии определялась пальпаторно. С противоположной стороны дорсальной области биоптировали слои тканей для контрольного сравнения. Прилегающие к имплантату ткани после изъятия осматривались визуально. Все биоптаты помещались в 10%-ный раствор нейтрального формалина и предоставлялись в гистологическую лабораторию для подготовки препа-

ратов. Биоптаты заключались в парафин на гистологической станции EG 1150 (Leica Microsystems, Германия). Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм изготавливались на полуавтоматическом санном микротоме SM2010R (Leica Microsystems, Германия). Образцы окрашивались гематоксилином и эозином на аппарате Autostainer XL (Leica Microsystems, Германия) и направлялись на исследование при помощи оптического микроскопа.

Исследование гистологических срезов тканей после имплантации полимерных материалов в лабораторное животное проводилось на оптическом микроскопе BX-41 (Olympus, Япония).

Результаты и обсуждение. Результаты трибологических исследований полимерного материала представлены в таблице.



Рис. 1. Фотографии лабораторной крысы при имплантации ПТФЭ

Результаты трибологических исследований

Показатели	ΔV , см ³	I , мг/ч	f
ПТФЭ ПН-90	0,07	51,39	0,23

Примечание. ΔV – изменение объема, см³; I – скорость массового изнашивания, мг/ч; f – коэффициент трения.

Исходный ПТФЭ обладает средними значениями износостойкости, но эти показатели возможно варьировать до требуемых свойств путем добавления в полимер наполнителей. Природу наполнителей определяется в зависимости от предназначения конечного материала [10-11].

ИК-спектры имплантата из ПТФЭ до и после клинического испытания приведены на рис. 2.

Пики, показывающие наиболее интенсивные полосы поглощения, имеют волновые числа 1200 и 1146 см⁻¹ и относятся к валентным колебаниям групп -CF₂-. Колебания при 640 см⁻¹ относят к вверным колебаниям ν_{H}

(-CF₂-), а при 555 см⁻¹ описывают колебания деформационного вида групп -CF₂-. Также по ИК-спектру можно увидеть, что материал до и после имплантации сохранил свои изначальные свойства, т.е. не подвергся каким-либо изменениям в теле лабораторного животного [9].

Растровый электронный микроскоп применялся для наблюдения изменений в морфологии поверхности ПТФЭ до и после операции по имплантации (рис. 3).

Как видно, после имплантации поверхность материала не претерпела значительных изменений (рис. 3, б) по сравнению с исходным (рис. 3, а).

Образовались некоторые микровыступы после имплантации, которые, вероятно, появились под воздействием циклических нагрузок на полимер, возникающих в живом организме. Для исключения дальнейших изменений возможно проведение модификации физико-механических свойств полимерных образцов на основе ПТФЭ различными методами, что позволит увеличить спектр применения материала в имплантологии.

На рис. 4 приведены гистологические срезы тканей с контрольных зон и с участка вокруг имплантата. Проведена сравнительная характеристика гистологических образцов тканей вокруг имплантатов и биоптатов (рис. 4, б), взятых из не затронутых областей (рис. 4, а), в качестве контрольных образцов. На 10-й день воспаления начинаются пролиферативная стадия воспаления и завершающие этапы экссудации, характеризующиеся активным ростом клеток, участвующих в процессах репарации, ростом новых сосудов. Наличие отеков и неопангенеза свидетельствует об интенсивности и продолжительности стадии экссудации. Количествомигрировавших лимфоцитов и макрофагов оценивали степень иммунореактивности на присутствие чужеродного материала. Воспалительный инфильтрат во всех образцах частично заполнялся фибробластоподобными клетками, что свидетельствует об активации репаративных процессов [10].

Вокруг имплантированного полимера наблюдается интенсивный рост новых сосудов разного калибра в сочетании с сильной пролиферацией фибробластов во всех слоях дермы. Это может свидетельствовать о наступлении пролиферативной стадии воспаления и начала репаративных процессов. Количество фибробластоподобных клеток в поле зрения варьирует от 50 до 80 клеток. Однако наблюдается низкая инфильтрация иммунокомпетентных клеток – число мононуклеаров в поле зрения в среднем 20±5 клеток. Это говорит о низкой степени иммунореактивности и деструктивных процессов.

Заключение. По результатам исследований биосовместимости имплантируемого политетрафторэтилена в лабораторных животных можно сделать выводы:

- методом ИК-спектроскопии установлено, что имплант из политетрафторэтилена не подвергается химическим изменениям в теле лабораторного животного;

- методом электронной микроскопии

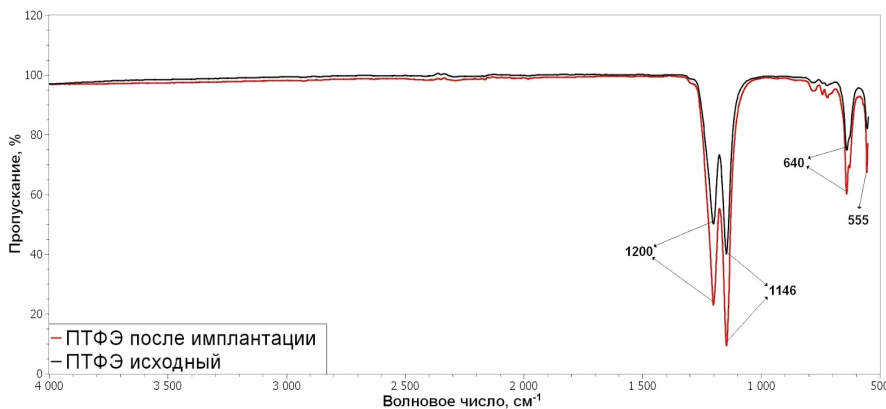


Рис. 2. ИК-спектр имплантата из ПТФЭ

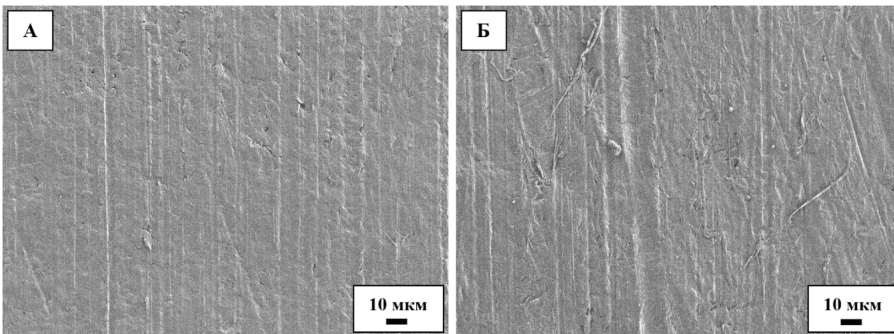


Рис. 3. Микрофотографии поверхности ПТФЭ до (а) и после имплантации (б)

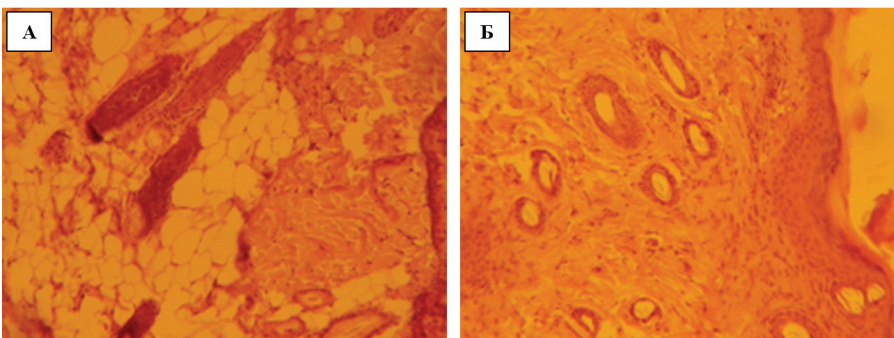


Рис. 4. Гистологические срезы тканей крыс: контрольный участок (а) и участок вокруг имплантата ПТФЭ (б)

установлено, что поверхность полимера не подвергается значительным изменениям в теле лабораторного животного;

- по гистологическим срезам наблюдается биологическая инертность ПТФЭ, которая проявляется практически полным отсутствием ответной иммунной реакции со стороны организма, полимер легко прорастает окружающими тканями организма и надежно в них фиксируется благодаря сообщаемой системе пустот.

Полученные результаты свидетельствуют о химической стойкости, низкой токсичности и иммуногенности ПТФЭ марки ПН-90 *in vivo*, что определяет актуальность его практического применения в медицине как биологически совместимого материала. В последующем планируется проведение более обширных и длительных доклинических испытаний на биологическую совместимость.

Работа выполнена в рамках федерального проекта "Развитие человеческого капитала в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок" национального проекта "Наука и университеты", шифр тематики FSRG-2022-0009 "Разработка и испытание новых биомедицинских клеточных продуктов, композиционных медицинских изделий".

Литература

1. Изучение равномерности формирования соединительной ткани на месте биодеградируемого импланта в эксперименте на животных / И.А. Эйзенх [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2020. № 4. С. 14-20. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10034

Study the Uniformity of Connecting Tissue

Forming Instead Biodegradable Implant in Experiment With Animals / Eisenach I.A. [et al.] // Medicine in Kuzbass. 2020. № 4. P. 14-20. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10034

2. Изучение воспалительной реакции на имплантацию биодеградируемого полимера в сравнении с полипропиленом в эксперименте на животных / И.А. Эйзенх [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2020. № 3. С. 13-20. DOI:10.24411/2687-0053-2020-10022

Study of Tissue Inflammatory Response to Implantation of a Biodegradable Polymer Compared to Polypropylene in an Animals Experiment / Eisenach I.A. [et al.] // Medicine in Kuzbass. 2020. № 3. P. 13-20. DOI:10.24411/2687-0053-2020-10022

3. Лось Д.М., Шаповалов В.М., Зотов С.В. Применение полимерных материалов для изделий медицинского назначения // Проблемы здоровья и экологии. 2020. Т. 64, №2. С. 5-13. DOI: 10.51523/2708-6011.2020-17-2-1

Los D.M., Shapovalov V.M., Zotov S.V. The Use of Polymer Materials for Medical Applications // Problems of Health and Ecology. 2020. Vol. 64. № 2. P. 5-13. DOI: 10.51523/2708-6011.2020-17-2-1

4. Сравнительная характеристика воспалительной реакции при имплантации синтетических полимерных материалов на экспериментальных животных / И.П. Троев [и др.] // Ползуновский вестник. 2023. № 1. С. 178-185. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2023.01.022

Comparative Characteristics of the Inflammatory Reaction During Implantation of Synthetic Polymeric Materials in Experimental Animals / Troev I.P. et al. // The Polzunov Bulletin. 2023. №1. 178-184. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2023.01.022

5. Dhas D.J., Senthilnathan S.S., Manivannan G., Azhagesan N. Extensive Investigation in Wear Behavior of Alumina-PTFE Composite for Medical Implant Applications // International Journal of Composite Materials. 2017. Vol. 7. № 4. P. 115-119. DOI: 10.5923/j.comaterials.20170704.01

6. Gostev A.A., Chernonosova V.S., Murashov I.S., Sergeevichev D.S., Korobeinikov A.A., Karaskov A.M., Karpenko A.A., Laktionov P.P. Electrospun Polyurethane-Based Vascular Grafts: Physicochemical Properties and Functioning in Vivo // Biomedical Materials. 2020. Vol. 15. № 1. P. 015010. DOI: 10.1088/1748-605X/ab550c

7. Lee K.S., Kayumov M., Emechebe G.A., Kim D.W., Cho H.J., Jeong Y.J., Lee D.W.,

Park J.K., Park C.H., Kim C.S., Obiweluozor F.O., Jeong I.S. A Comparative Study of an Anti-Thrombotic Small-Diameter Vascular Graft with Commercially Available e-PTFE Graft in a Porcine Carotid Model // Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2022. № 19. P. 537-551. DOI: 10.1007/s13770-021-00422-4

8. Randone B., Cavallaro G., Polistena A., Cucina A., Coluccia P., Graziano P., Cavallaro A. Dual Role of VEGF in Pretreated Experimental e-PTFE Arterial Grafts // Journal of Surgical Research. 2005. Vol. 127. № 2. P. 70-79. DOI: 10.1016/j.jss.2004.09.005

9. Sleptsova S.A., Lazareva N.N., Fedoseeva V.I., Kapitonova Yu.V., Okhlopko A.A. The Influence of Metal Cations of Mechanoactivated Bentonite on Tribochemical Processes in PTFE // Journal of Friction and Wear. 2018. Vol. 39. P. 469-475. DOI: 10.3103/S1068366618060120

10. Saleh A.S. Evaluation of Hepatorenal Protective Activity of Moringa Oleifera on Histological and Biochemical Parameters in Cadmium Intoxicated Rats // Toxine Reviews. 2018. Vol. 28. № 4. P. 338-345. DOI: 10.1080/15569543.2018.1478859

11. Wilasrusmee C., Siribumrungwong B., Horsirimanont S., Poprom N., Jirasiritham J., Thakkinian A. Clinical Results of Biologic Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies // Annals of Medicine and Surgery. 2017. № 15. P. 26-33. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.01.018

12. Xi Chen, Ruiyang M, Jie Min, Zhi Li, Ping Yu, Haiyang Yu. Effect of PEEK and PTFE Coatings in Fatigue Performance of Dental Implant Retaining Screw Joint: An *in Vitro* Study // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2020. № 103. P. 103530. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2019.103530

13. Van der Lei B., Dijk F., Bartels H.L., Jongbloed HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jongbloed+WL&cauthor_id=8461898" HYPERLINK "<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jongbloed+WL>" HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jongbloed+WL&cauthor_id=8461898"& HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jongbloed+WL&cauthor_id=8461898" W.L., Robinson P.H. Healing of Microvenous PTFE Prostheses Implanted Into the Rat Femoral Vein // British Journal of Plastic Surgery. 1993. Vol. 46. № 2. P. 110 - 115. DOI: 10.1016/0007-1226(93)90140-7

С.И. Софронова

СВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.28

УДК 612.352.1

Проведено одномоментное популяционное исследование работающего населения в Южной Якутии некоренной национальности. У 27 % обследованных лиц выявлен повышенный уровень мочевой кислоты (МК). Выявлена ассоциация уровня МК с ИМТ, ОТ, липидным спектром в основном у мужчин, систолическим АД и глюкозой крови у женщин. Абдоминальное ожирение одинаково часто регистрировалось как у мужчин, так и у женщин, независимо от наличия или отсутствия гиперурикемии. Логистическая регрессия показала удовлетворительную информативность прогностической значимости уровня МК с АГ только у женского населения. Гиперурикемия не явилась независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: мочевая кислота, артериальная гипертензия, ожирение, липидный спектр, некоренное население, Южная Якутия.

A one-stage population study was conducted in the working population in south Yakutia. The 174 people of non-indigenous nationality were examined. Increased uric acid (UA) levels were found in 27% of the individuals. The association of UA level with BMI, OT, lipid spectrum was revealed mainly in men, systolic blood pressure and blood glucose in women. Abdominal obesity was equally frequently recorded in both men and women, regardless of the presence or absence of hyperuricemia. Logistic regression showed satisfactory information content of the prognostic significance of the level of UA with hypertension only in the female population. Hyperuricemia was not an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology.

Keywords: uric acid, hypertension, obesity, lipid spectrum, non-indigenous population, south Yakutia.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, принимая эпидемический характер. Коррекция факторов риска наряду со снижением артериального давления влияет на профилактику сердечно-сосудистых осложнений. За 20-летний период распространенность АГ в России возросла с 39,2 до 45,7% [1].

В последние годы отмечается тенденция к росту гиперурикемии (ГУ) среди населения всего мира [8]. В многоцентровых исследованиях URRAN и NHANES показано, что бессимптомная ГУ ассоциируется с развитием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета и т.д. [8,16]. Также зарубежными авторами доказано влияние ГУ на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений [10,12,14]. Ретроспективное когортное исследование 5899 чел. продемонстрировало, что повышение уровня мочевой кислоты является мощным фактором трансформации предгипертензии в АГ [12],

а также повышает риск развития метаболического синдрома, дислипидемии, сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) [14]. Некоторые данные основываются на том, что ГУ активирует ренин-ангиотензиновую систему (RAS) и блокирование RAS ингибирует действие ксантиноксидазы [15]. Тем не менее до сих пор обсуждается возможная прямая связь ГУ с развитием АГ.

Цель исследования: выявить связь гиперурикемии с артериальной гипертензией и ее факторами риска у работающего населения некоренной национальности в Южной Якутии.

Материалы и методы исследования. Одномоментное популяционное исследование работающего населения Республики Саха (Якутия) Алданского района согласно списку организации промышленной отрасли проводилось в рамках НИР по Государственному заданию ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии» (FGWU-2022-0014) с откликом 75%. На осмотр подошли 174 представителя некоренной национальности (русские, украинцы и др.). Медиана (Ме) возраста составила 44 [36; 52] года. Из числа об-

следованных женщины составили 108 чел., мужчины - 66. По возрасту были сопоставимы для анализа. Главным условием включения в исследование явилось отсутствие подагры, подкожных тофусов.

Всем респондентам проводили анкетирование, антропометрическое исследование с измерением роста, веса тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), измерение артериального давления (АД). Для лабораторных анализов забирали утром натощак венозную кровь через 12 ч после последнего приема пищи. Всеми участниками исследования было подписано добровольное согласие на проводимые обследования. Исследование было одобрено этическим комитетом ЯНЦ КМП.

Индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле II, рассчитывали по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Избыточная масса тела составлялась при значении $ИМТ \geq 25$ и < 30 $кг/м^2$, ожирение регистрировали при $ИМТ \geq 30$ $кг/м^2$ [5].

Для выявления абдоминального ожирения производили измерение окружности талии (ОТ) в положении стоя. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она обязательно должна находиться на уров-

не пупка. При ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения [3].

Лабораторные методы исследования включали: определение липидного спектра (общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)), концентрации мочевой кислоты (МК) и глюкозы в плазме крови.

За повышенный уровень мочевой кислоты принимались значения >400 мкмоль/л у мужчин, >360 мкмоль/л у женщин [1]. За АГ принимали уровень АД \geq 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов [7, 18].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы SPSS (версия 26.0). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%), количественные – с помощью среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, медианы (Me) и межквартильным диапазоном (Q1-Q3). Дисперсионный анализ проводился при помощи непараметрического критерия Спирмена χ^2 . Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Статистическая значимость различий (p) принималась менее 5%. Значимость взаимосвязи между количественными показателями также проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. Среди участников проведенного исследования гиперурикемия выявлена у 47 респондентов, что составило 27%, у мужчин незначимо чаще (28,8%), чем у женщин (25,9%) ($\chi^2=0,17$, $p=0,680$). Наши данные согласовываются с результатами эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [1]. При корреляционном анализе МК с антропометрическими данными (ИМТ, ОТ) получены следующие результаты. Уровень МК статистически значимо коррелировал как с ИМТ ($r=0,222$, $p=0,003$), так и с ОТ ($r=0,271$, $p=0,000$) (рис.1). По гендерной принадлежности получены аналогичные результаты. Наши данные подтверждают результаты ряда зарубежных авторов [11,13,14,17].

Избыточная масса тела в общей группе выявлена у 32,2%, ожирение по ИМТ – у 44,3%, среди которых избыточная масса тела статистически значимо чаще зарегистрирована у мужчин

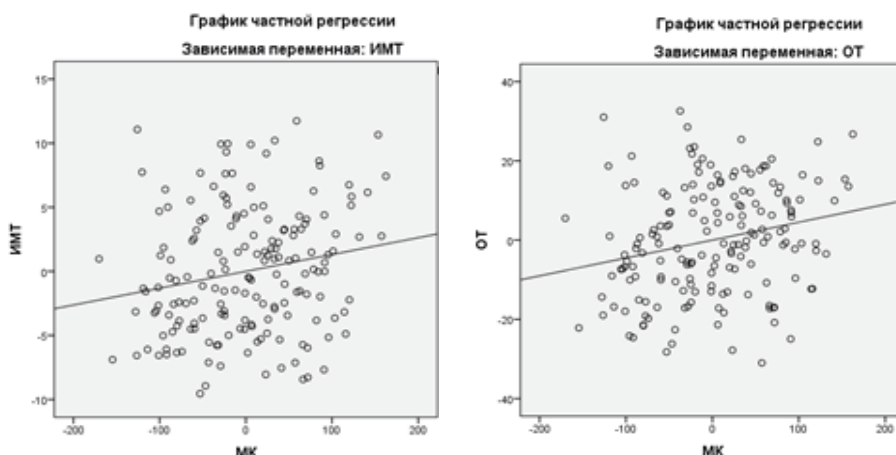


Рис. 1. Корреляции уровня мочевой кислоты с ИМТ и ОТ ($p<0,05$)

(40,9%) по сравнению с женщинами (26,9%) (ОШ 2,88; 95% ДИ [1,19-6,99], $p=0,017$), ожирение по ИМТ, напротив, одинаково часто выявлено как у мужчин, так и у женщин (43,9% и 44,4%, соответственно) (ОШ 1,87; 95% ДИ [0,80-4,37], $p=0,144$). У лиц с повышенным содержанием МК ожирение по ИМТ встречалось у более половины мужчин (57,9%) и у половины женщин (50%) без статистически значимой разницы среди сравниваемых групп ($\chi^2=0,633$, $p=0,426$).

Абдоминальное ожирение (АО) выявлено у 67,2% респондентов, незначимо чаще зарегистрировано у женского населения (69,4%) по сравнению с мужчинами, у которых также часто выявлено (63,6%) ($\chi^2=0,694$, $p=0,405$). Далее проведен дисперсионный анализ наличия у лиц с ГУ АО, в результате чего АО имели более чем две трети мужчин с ГУ (73,7%) и 82,1% женщин (ОШ 0,60; 95% ДИ [0,14-2,48], $p=0,486$). В общей популяции при наличии и отсутствии ГУ АО встречалось одинаково часто. В частности, без ГУ АО регистрировалось в 80 случаях, что составляло 63% от всех лиц с нормальными уровнями МК, из них у 31 мужчины (65,9%) и 50 женщин (46,2%) (ОШ 0,86; 95%ДИ [0,40-1,82], $p=0,695$). Связь ГУ с АО в нашем исследовании прослеживается, но без значимой связи.

Анализ распространенности АГ среди участников исследования выявил высокую частоту ее встречаемости (56,3%), различий статистически значимых по гендерной принадлежности не выявлено: у мужчин – 62,1%, женщин – 52,8% ($\chi^2=1,45$, $p=0,227$).

ГУ как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений описана в ряде литературных источников. В метаанализе 18 проспективных когортных исследований, включая 55 607 участников, показана связь ГУ с повышенным риском развития АГ (OR 1,41; [95% CI] 1,23-1,58) [10]. 5-летнее когортное исследование 5899 лиц в Японии показало связь бессимптомной ГУ с увеличением количества больных АГ, дислипидемией, избыточным весом и ожирением [14]. В Якутии ранее были проведены исследования среди коренного и некоренного населения на наличие ассоциации МК с коронарным атеросклерозом, АГ, дислипидемией, описанные А.Н. Романовой, где получены более ассоциативные связи у некоренных жителей [6]. Для корреляционного анализа нами проведена параллель силы и направления связи повышения уровня МК с систолическим АД, липидным спектром у всех участников, а также отдельно для мужского и женского населения (таблица). С систолическим АД получена корреляционная связь

Корреляционный анализ уровня мочевой кислоты с САД, липидным спектром и глюкозой крови по Спирмену

Параметры		САД	ОХС	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	глюкоза
Все	r	0,122	0,387	-0,186	0,330	0,353	0,251
	p	0,107	0,000	0,014	0,000	0,000	0,001
Муж.	r	-0,086	0,536	-0,404	0,519	0,546	0,158
	p	0,494	0,000	0,001	0,000	0,000	0,206
Жен.	r	0,224	0,121	0,118	-0,040	0,232	0,340
	p	0,020	0,211	0,224	0,682	0,016	0,000

только у женщин. Определена прямая статистически значимая связь уровня МК с параметрами липидного спектра, в частности с ОХС и его атерогенными фракциями, и глюкозой плазмы крови, отрицательная значимая связь – с ЛПВП. При анализе по гендерному признаку статистически значимые корреляционные связи получены в основном у мужчин, у женщин только с уровнями ТГ и глюкозой крови.

Таким образом, выявлена взаимосвязь уровня МК с ОХС и его атерогенными фракциями, в основном у мужского населения, у женщин с уровнем САД, ТГ и глюкозой крови. По нашим данным, повышенный уровень МК явился независимым фактором риска гиперлипидемии у мужского, гипертриглицеридемии и гипергликемии у женского населения. Наши данные согласуются с исследованиями зарубежных и отечественных авторов [6,12,14].

Проведен анализ наличия ГУ у гипертоников и лиц без АГ, а также в зависимости от гендерных различий. У лиц с АГ незначимо чаще регистрировалась ГУ (42 %) по сравнению с нормотониками (31%) ($\chi^2=0,757$, $p=0,384$). При сравнении по гендерному признаку среди мужчин независимо от наличия АГ или без АГ частота встречаемости ГУ не имела статистических отличий (26,8 и 32% соответственно) ($\chi^2=0,202$, $p=0,652$). Среди женщин с АГ 31,6% имели повышенный уровень МК, без АГ – 19,6%. Частота встречаемости ГУ у женщин-гипертоников выше без статистически значимой разницы ($\chi^2=2,008$ $p=0,156$).

В крупномасштабных исследованиях URRAN, включивших 22714 чел., многофакторный регрессионный анализ Кокса выявил независимую связь концентраций МК как с общей (OR=1,53, 95% ДИ 1,21-1,93, $P<0,001$), так и сердечно-сосудистой смертностью (OR=2,08, 95% ДИ 1,146-2,97; $P<0,001$) [8]. Учитывая это, для выявления прогностического влияния значений МК на риск развития АГ, значимой взаимосвязи нами проведен ROC-анализ (рис. 2). AUC для этой модели составляет $0,605 \pm 0,044$ с удовлетворительной информативностью (95% ДИ: 0,518-0,690), значимость модели составила $p=0,019$. Отрезной точкой определили 314,5, чувствительность составила 61,2%, специфичность 51,2%.

Далее проведен регрессионный анализ связи МК с риском развития АГ отдельно для мужчин и женщин (рис. 3), в ходе которого получен удовлетворительный результат только у жен-

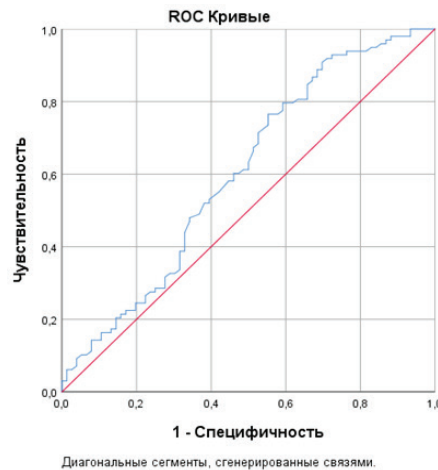


Рис. 2. ROC-кривая МК для прогнозирования развития АГ

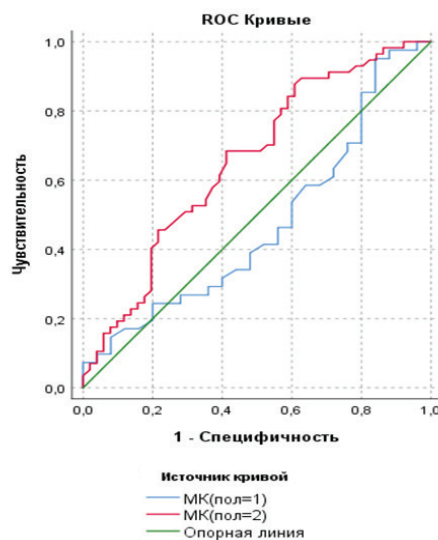


Рис. 3. ROC-кривая МК прогнозирования развития АГ в зависимости от гендерной принадлежности: 1 - муж., 2 - жен.

щин (AUC 0,656; [95% ДИ 0,552-0,760]; $p=0,003$) с чувствительностью 68,4% и специфичностью 54,9%.

Таким образом, логистическая регрессия показала менее вероятную прогностическую значимость уровня МК в развитии АГ, как фактор риска развития АГ в нашем исследовании ее можно рассматривать только у женщин. Имеется параллель с липидными нарушениями и гипергликемией, а также с ожирением как по ИМТ, так и абдоминальным.

Заключение. Следует отметить, что частота встречаемости ГУ соответствовала эпидемиологическим исследованиям ЭССЕ-РФ. Проведенное нами исследование выявило ассоциацию уровня МК с ИМТ, ОТ, липидным спектром в основном у мужчин, систолическим АД и глюкозой крови у жен-

щин. АО одинаково часто регистрировалось как у мужчин, так и у женщин, независимо от наличия или отсутствия ГУ. Логистическая регрессия показала удовлетворительную информативность прогностической значимости уровня МК с АГ только у женского населения. Повышенный уровень МК является неблагоприятным фактором, воздействующим на метаболизм организма. Определение концентрации его у больных АГ рутинным методом в первичном звене здравоохранения рекомендовано ввести согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [7, 18]. В недавнем Консенсусе по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском указано о пересмотре целевых уровней МК [4]. Вместе с тем, в нашем исследовании уровень МК не является прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Возможно, это связано с небольшой выборкой пилотного исследования.

Литература

1. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.В. Артамонова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
2. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study) / S.A. Shalnova, A.D. Deev, G.V. Artamonov, et al. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153-9.
3. Двухлетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т.16, №4. С.4-10.
4. Twenty-year trends in obesity and arterial hypertension and their associations in Russia / S.A. Shalnova, A.D. Deev, Yu.A. Balanova [et al.] // Cardiovascular therapy and prevention. 2017. Т.16, No. 4. P.4-10.
5. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.28, №5. С.119-249. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
6. Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations / S.A. Boytsov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2023. Т.28, No. 5. P.119-249. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
7. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, О.А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. 2019. Т. 16, № 4. С. 8–21.
8. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk / I.E. Chazova, Yu.V. Zhernakova, O.A. Kislyak [et al.] // Systemic hypertension. 2019. Vol. 16, No. 4, P. 8–21.
9. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и ме-

таболизм. 2021. Т. 18, №1. С. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>

Interdisciplinary clinical recommendations "Treatment of obesity and comorbid diseases" / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, G.A. Melnichenko [et al.] // Obesity and metabolism. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>

6. Романова А.Н., Воевода М.И., Кривошапкина З.Н. Ассоциация мочевой кислоты с коронарным атеросклерозом у жителей Якутии // Якутский медицинский журнал. 2013. №2. С.28-31.

Romanova A.N., Voevoda M.I., Krivoshapkina Z.N. Association of uric acid with coronary atherosclerosis in residents of Yakutia // Yakut Medical Journal. 2013. No. 2. P.28-31.

7. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертонии. 2019. №1(16). С.6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>

Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension // Systemic hypertension. 2019. No. 1(16). P.6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>

8. Del Pinto R, Viaggi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAH study // Pan-

minerva Med. 2021. 63(4):416-423. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04357-3>

9. Elfshawi MM, Zleik N, Kvgic Z, Michet CJ Jr, Crowson CS, Matteson EL, Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years // J Rheumatol. 2018; 45(4):574-579. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170806>

10. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(1):102-10. doi:10.1002/acr.20344

11. Kuo KL, Chen HM, Hsiao SH, et al. The relationship between anthropometric factors and hyperuricemia in adolescent athletes // Obes Res Clin Pract. 2021;15(4):375-380. doi: 10.1016/j.orcp.2021.03.012

12. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan // Int J Cardiol. 2018; 261:183-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

13. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American

Subjects. Nutrients. 2018 Aug 3;10(8):1011. <https://doi.org/10.3390/nu10081011>

14. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. Hypertension. 2017;69(6):1036-44. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998

15. Laura G Sanchez-Lozada, Bernardo Rodriguez-Iturbe, Eric E Kelley, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations // Am J Hypertens. 2020 Dec 31;33(12):1150. doi: 10.1093/ajh/hpaa118

16. Ruocco G, Palazzuoli A. Hyperuricemia in US Population with Heart Failure: Causal or Incidental Bystander? // Cardiorenal Med. 2019;9(6):341-343. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31645036. <https://doi.org/10.1159/000503058>

17. Wang YY, Li L, Cui J, et al. Associations between anthropometric parameters (body mass index, waist circumference and waist to hip ratio) and newly diagnosed hyperuricemia in adults in Qingdao, China: A cross-sectional study // Asia Pac J Clin Nutr. 2020; 29(4):763-770. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29\(4\).0011](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0011)

18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.

В.В. Аржаков, В.Д. Кузнецов, А.Я. Гриценко

ОЦЕНКА СОРЕВНОВАТЕЛЬНОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВОЗДУШНО-ДЕСАНТНЫХ ВОЙСК, УЧАСТВУЮЩИХ ВО ВСЕАРМЕЙСКОМ КОНКУРСЕ «ДЕСАНТНЫЙ ВЗВОД», ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.29

УДК 159.91:355.232.6

На основе данных вариабельности сердечного ритма произведен анализ состояния регуляторных процессов организма, проведена оценка соревновательной выносливости военнослужащих воздушно-десантных войск до и после выполнения специальных задач в конкурсе военно-полевой выучки «Десантный взвод». С помощью ортостатической пробы оценены скрытые возможности функциональных систем организма. Организм военнослужащих, стоящих на должностях механиков-водителей, характеризуется выраженным напряжением регуляторных систем при проведении ортостатической пробы, у солдат других учетных специальностей организм реагирует адекватно.

Внедрение мониторинга функционального состояния с помощью анализа вариабельности ритма сердца в процессе подготовки военных спортсменов к соревнованиям должно помочь в корректировке планов подготовки солдат и офицеров.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, военнослужащие спортсмены, физическая подготовленность, конкурс военно-полевой выучки «Десантный взвод».

Based on the data of heart rate variability, the analysis of the state of the regulatory processes of the body was carried out, an assessment of the competitive endurance of the airborne troops before and after performing special tasks in the "Airborne Platoon" military field training competition was carried out. With the help of an orthostatic test, the latent capabilities of the functional systems of the body were evaluated. The body of military personnel serving as driver mechanics is characterized by a pronounced tension of regulatory systems during the orthostatic test, in soldiers of other accounting specialties, the body reacts adequately.

The introduction of functional monitoring by means of heart rate variability analysis in the preparation of military athletes for the competition should help in adjusting the training plans of soldiers and officers.

Keywords: heart rate variability, military athletes, physical fitness, military field training competition "Airborne Platoon".

АРЖАКОВ Виктор Викторович – к.п.н., доцент, проф., Военный институт физической культуры, Санкт-Петербург, dzirdrou@yandex.ru; **КУЗНЕЦОВ Вадим Дмитриевич** – помощник ком. полка по физич. подготовке – нач. физич. подготовки части 32515; **ГРИЦЕНКО Анна Ярославовна** – к.м.н., доцент, Военный институт физической культуры.

Введение. На протяжении 10 лет успешно проводятся комплексные состязания по военно-полевой выучке военнослужащих «Армейские игры». Одним из сложнейших конкурсов считается «Десантный взвод». «Десантный взвод» – это комплексное состязание парашютно-десантных и десантно-штурмовых подразделений, включающее в себя выполнение физических и боевых упражнений в соревновательной форме [4].

Соревнование состоит из 4 этапов, которые включают в себя такие дисциплины, как десантирование, вождение и применение боевых машин, преодоление препятствий, ведение огня из стрелкового оружия и гранатометов, ориентирование на местности, рукопашные схватки, различные маршброски. Данные дисциплины проводятся в виде состязаний между командами, что создает, помимо вредных факторов, вызванных военной службой (от перепада барометрического давления до вибрации и укачиваний) [4, 5, 12], психозмоциональное напряжение, влияющее на функциональное состояние военных спортсменов [9].

Из вышесказанного понятно, что подготовка военнослужащих к данному конкурсу это сложный динамический процесс, требующий от тренерского штаба применения всех возможных средств совершенствования физических возможностей организма военных спортсменов [2, 3].

Отдельно необходимо выделить наличие воздействия на военнослужащих разных вредных факторов. Для стрелков основными вредными факторами можно считать повышенную нагрузку на опорно-двигательный аппарат и сердечно-сосудистую систему, для пулеметчиков и гранатометчиков этот вредный фактор усугубляется повышенным весом снаряжения от 4 до 10 кг, а для механиков-водителей и наводчиков-операторов все это усугубляется угарным газом, парами горюче-смазочных материалов, многократно повышенным шумовым фоном, вызванным действием двигателем военной техники и огнем тяжелого вооружения, повышенной вибрацией, замкнутым пространством, долгим нахождением в одном положении, ограниченной видимостью [5].

Своевременная оценка функционального состояния военнослужащего с помощью экспресс-метода на основе вариабельности сердечного ритма (ВСР) должна помочь в правильном планировании подготовки команды к выступлению на конкурсе «Десантный

взвод», а также своевременно выявить негативные изменения в состоянии здоровья солдат и вовремя скорректировать тренировочный процесс [7].

С развитием компьютерных технологий и программного обеспечения в последнее время отмечается новый подъем интереса к исследованию вариабельности сердечного ритма как в клинической практике, так и в прикладной физиологии [8, 10, 11, 14]. Однако число работ, посвященных изучению ВСР у военнослужащих, несмотря на актуальность исследований, недостаточно и требует дополнительных исследований [14].

Цель исследования – оценить соревновательную выносливость военных спортсменов, участвующих в конкурсе военно-полевой выучки «Десантный взвод» и имеющих разные военно-учетные специальности (командир отделения, старший стрелок, стрелок – действующие с легким стрелковым вооружением; пулеметчик, гранатометчик – действующие с тяжелым вооружением; механик-водитель, наводчик-оператор – действующие в боевых машинах), с помощью экспресс-теста на основе вариабельности сердечного ритма.

Задачи:

1) оценить уровень функционального состояния военных спортсменов в относительном состоянии физиологического покоя и распределить их по типам регуляции сердечного ритма;

2) исследовать изменения в показателях анализа вариабельности ритма сердца военнослужащих после соревновательной нагрузки.

Материалы и методы исследования. В исследовании принял участие

21 военнослужащий из десантно-штурмового подразделения. Средний возраст исследуемых составил $24 \pm 3,1$ года. Военнослужащие имели от 1-го спортивного разряда до звания «Мастер спорта России» (рисунок) по разным видам спорта.

Физическая подготовленность всех военнослужащих, участвующих в исследовании, находится на очень высоком уровне.

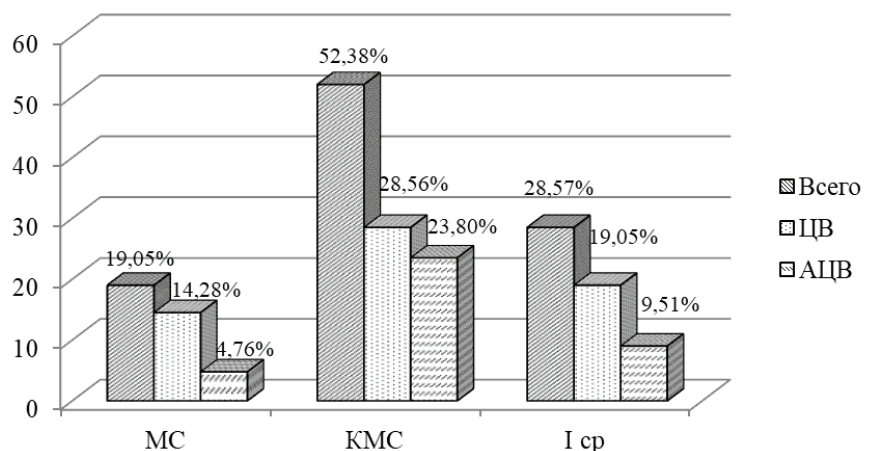
Исследование включало 3 этапа:

1-й – оценка функционального состояния военнослужащих до выполнения специальных задач в конкурсе военно-полевой выучки;

2-й – оценка функционального состояния военнослужащих после выполнения специальных задач в конкурсе «Десантный взвод»;

3-й – математико-статистическая обработка данных, анализ полученных результатов исследования, формирование выводов исследования.

Чтобы определить уровень функционального состояния использовался экспресс-метод оценки функционального состояния, анализировались показатели вариабельности сердечного ритма. Анализ ВСР проводился в утренние часы. Перед обследованием военнослужащие находились 15 мин в неподвижном состоянии. Полученные результаты заносились в индивидуальный протокол. Запись кардиограммы проходила в течение 300 кардиоциклов в положении сидя. Проводили оценку спектральных показателей ВСР. Рассчитывали частотные параметры мощности в высокочастотном диапазоне (HF, ms^2/Gz), в низкочастотном (LF, ms^2/Gz), «очень» низкочастотном (VLF, ms^2/Gz) и сверхнизком (ULF,



Распределение в процентном отношении военнослужащих по видам спорта в соответствии со спортивными званиями и разрядами: MC – мастер спорта России; KMC – кандидат в мастера спорта России; I sp – первый спортивный разряд; ЦВ – циклические виды спорта; АЦВ – ациклические виды спорта

Таблица 1

Типы вегетативной регуляции в зависимости от боевого предназначения военнослужащих до начала выступления в конкурсе военно-полевой выучки, %

Воинско-учетная специальность		Тип вегетативной регуляции			
		I	II	III	IV
Действующие с легким стрелковым вооружением	n=9	4,75	-	33,4	4,75
Действующие в боевых машинах	n=6	4,75	14,3	4,75	4,75
Действующие с тяжелым вооружением	n=6	14,3	4,75	4,75	4,75

мс²/Гц) диапазонах, анализировали общую мощность спектра (TP, мс²/Гц), а также оценивали индекс напряжения (ИН, у.е.). Также у военнослужащих определялся тип регуляции вегетативной системы [1, 6].

В научной литературе выделяют следующие типы регуляции сердечно-го ритма:

- с умеренным преобладанием центрального контура регуляции сердечного ритма – первый тип вегетативной регуляции;

- с выраженным преобладанием центрального контура регуляции сердечного ритма – второй тип вегетативной регуляции;

- с умеренным преобладанием контура регуляции сердечного ритма – третий тип вегетативной регуляции;

- с выраженным преобладанием автономного контура регуляции сердечного ритма – четвертый тип вегетативной регуляции [10, 11, 14].

В данном исследовании использовались следующие математико-статистические методы: критерий Колмогорова-Смирнова (при проверке количественного характера признака на нормальность распределения); критерий Крускала-Уоллиса (при сравнении результатов между группами); t-критерий Стьюдента для парных выборок (сравнение количественных признаков при выполнении условия их равенства) – для сравнения результатов внутри команды, в случае сравнения результатов качественных признаков дополнительно применялся критерий Мак-Нимара [13]. Вся математико-статистическая обработка материалов проводилась с помощью программы STATISTICA 10.

Результаты исследования. Первой задачей исследования была оценка функционального состояния военных спортсменов в относительном состоянии физиологического покоя.

После окончания тренировочного процесса военнослужащие команды десантно-штурмового подразделения находились в течение 3 дней на отдыхе. В первый день соревнований, утром, за несколько часов до старта первой соревновательной задачи (десантирование в составе взвода и марш-броска на 10 км), с военнослужащими проведен экспресс-тест оценки функционального состояния с помощью анализа ВСР (табл. 1).

До начала соревнований военнослужащие-участники конкурса распределились примерно в преобладающем соотношении на благоприятные типы (I и III типы) - 66,7% (23,8 и 42,9% соот-

ветственно) и неблагоприятные типы (II и IV типы) регуляции сердечного ритма - 33,3 % (19,05 и 14,25% соответственно). Представленные результаты свидетельствуют, что 66,7% военнослужащих функционально готовы к выполнению специальных задач конкурса и отдых в 3 сут был для них достаточным. У 33,3% членов взвода выявлены дезрегуляторные проявления функционирования организма. Эти данные говорят о недостаточном отдыхе военных спортсменов. Чрезмерные физические нагрузки совместно с влиянием вредных факторов военной службы вызвали перенапряжение нервной системы военнослужащих и привели к перетренированности. Наибольшее количество военнослужащих с неблагоприятным типом регуляции сердечного ритма было в группе десантников, действующих в боевых машинах - 19% или 66,6% от всей группы.

Представленные данные в табл. 2 говорят о том, что после выполнения соревновательных задач конкурса военно-полевой выучки «Десантный взвод» показатели ВСР у военнослужащих соревновательного взвода изменяются, регистрируется гипореактивность при изменении показателя TP, гиперреактивность по индексу напряжения и парадоксальная реакция по спектральному показателю «очень низкие частоты». Изменение представленных показателей может свидетельствовать о снижении работоспособности десантников [1, 4, 6, 10, 11]. С учетом физиологических особенностей I и IV тип регуляции встречается у 38% спортсменов (по 19% каждого типа), II тип регистрируется у 10% и III тип регистрируется у 52% военнослужащих.

Необходимо заметить, что III тип регуляции встречается у военнослужащих всех военно-учетных специальностей; IV тип характерен для военнослужащих, действующих с легким вооружением; I тип проявился у двух десантников, действующих в боевых машинах (оба механики-водители). После окончания соревнований про-

исходит «выравнивание» по типам, а именно тип регуляции изменяется на III. По результатам исследования можно сказать, что после конкурса у одних военнослужащих умеренная централизация управления сердечным ритмом переходит в умеренное доминирование автономного контура регуляции, а у других военных спортсменов выраженное доминирование автономного механизма переходит в умеренный тип регуляции. Переход от II и IV типа к III типу регуляции, то есть проявление оптимального типа вегетативной регуляции с умеренным преобладанием автономной регуляции, подтверждает известное положение о том, что именно управляемая саморегуляция позволяет достичь оптимума без перенапряжения системы управления. Включение в процесс управления центрального контура стабилизирует управляемую систему (организм), особенно когда выражена высокая активность центрального контура, который полностью подавляет процессы саморегуляции [6, 7]. Также необходимо подчеркнуть, что несмотря на принадлежность некоторых военнослужащих к III типу регуляции сердечного ритма, в зависимости от военно-учетной специальности за время выполнения соревновательных задач конкурса возможны существенные изменения по отдельным показателям вплоть до перехода в другой тип регуляции.

Достоверно установлено ($p \geq 0,02$), что в ответ на соревновательную нагрузку реакция регуляторных систем зависит от типа и степени воздействия на военнослужащих вредных факторов. Согласно результатам исследования, у военных спортсменов, входящих в состав экипажа и участвующих в рукопашной схватке, в разы увеличивается показатель индекса напряжения по сравнению с военнослужащими, действующими со стрелковым вооружением.

Выводы. Оценка уровня функционального состояния военнослужащих

Изменение некоторых средних показателей variability сердечного ритма до и после соревнований

Функциональная проба	Военнослужащие со стрелковым вооружением			Военнослужащие, входящие в состав экипажа			Военнослужащие с тяжелым вооружением			Значимость различий между группами (p)	
	Md [Q ₁ ; Q ₂]									до	после
	до	после	p	до	после	p	до	после	p		
HF, мс ² /Гц	914 [780,25;1179]	448 [323,5;707,5]	0,003	778,5 [620,5;1032,25]	288,5 [137;478,5]	0,002	1063,5 [1000;1193]	283 [252,75;339,5]	0,02	0,1	0,04
LF, мс ² /Гц	1182,5 [967,25;1442,5]	1759,5 [1526,5;2020,5]	0,003	1093,5 [732,5;1436,5]	2169 [1824,25;2328,75]	0,002	657 [592;697,25]	1834 [1599,75;2240,75]	0,02	0,1	0,05
VLF, мс ² /Гц	1094 [861,25;1438,25]	2559 [2279,25;2669,75]	0,003	1295 [938,5;1504]	3041 [2751;3268,75]	0,002	950 [646,75;1484,25]	3065 [2685,25;3505,5]	0,02	0,7	0,005
ULF, мс ² /Гц	2019 [1635;2155]	1541,5 [1415,75;1824]	0,04	1963,5 [1812,25;2089]	1771,5 [1603,5;2046,25]	0,2	1514 [1404,25;1788]	1918,5 [1819,5;2103,75]	0,1	0,05	0,09
TP, мс ² /Гц	5352 [4297;5770]	6322,5 [6142,25;6728]	0,004	5035,5 [4610,75;5325,5]	7242,5 [6998;7741]	0,02	4430 [4254,25;4649,25]	7320 [6730,75;7856]	0,02	0,1	0,04
ИН, у.е.	52 [44;60,5]	113,5 [90,25;167,5]	0,005	63,5 [37,5;69,5]	288,5 [232;323,5]	0,02	64 [61,75;68,5]	261,5 [216,5;300,5]	0,02	0,7	0,003

до начала соревнования помогла распределить военнослужащих спортсменов по типам регуляции и выявить солдат, находящихся в состоянии перетренированности. Внедрение мониторинга функционального состояния с помощью анализа variability ритма сердца в процессе подготовки военных спортсменов к соревнованиям должно помочь в корректировке планов подготовки солдат и офицеров.

Решение второй задачи исследования показало, что изучение и анализ показателей variability ритма сердца у военнослужащих воздушно-десантных войск до и после участия в конкурсе военно-полевой выучки «Десантный взвод» может помочь в получении объективной информации о состоянии механизмов регуляции сердечной деятельности военных спортсменов на разных уровнях нейрогуморальной регуляции. Наилучшей соревновательной выносливостью обладают военнослужащие, относящиеся к группе «действующих» с легким стрелковым вооружением. Согласно полученным результатам исследования можно предположить, что десантники, выступающие в конкурсе на должностях механиков-водителей и наводчиков-операторов, имеют более низкий уровень соревновательной выносливости, но связано это не с недостающим уровнем физической подготовленности, а с воздействием большего количества вредных факторов военной службы (испарения ГСМ, шум, вибрация, замкнутое пространство и т.д.), что приводит к повышению напряженности со стороны регуляторных механизмов организма десантников, чаще переходящей в дезадаптацию.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Новые методы электрокардиографии / под ред. С. В. Грачева, А. Л. Сыркина. - М.: Техносфера, 2007 - С. 474-496.

Baevsky R.M. Ivanov G.G. Heart rate variability: theoretical aspects and clinical application possibilities // New methods of electrocardiography / Edited by S. V. Gracheva, A. L. Syrkina. M.: Tehnosfera. 2007. P. 474-496.

2. Волосков Д.А., Волоскова Г.В. Особенности физической подготовки военнослужащих воздушно-десантных войск к участию в международном конкурсе военно-профессионального мастерства "Десантный взвод" // Ученые записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. – 2019. – № 4(170). – С. 70-73.

Voloskov D.A. Voloskova G.V. Features of physical training of airborne troops to participate in the international competition of military professional skills landing platoon // Scientific notes of

the P.F. Lesgaft University. 2019. № 4(170). P. 70–73.

3. Гаврилова Е.А. Вариабельность ритма сердца и спорт: монография (3-е изд., дополн.) СПб.: Институт спорта и здоровья, 2018. 186 с.

Gavrilova E.A. Heart rate variability and sport: Monograph (3rd edition, expanded). SPb, 2018. 186 p.

4. Кузнецов В.Д., Медянцева В.С., Гинзель В.А. Оценка функционального состояния и его регулирование у военнослужащих воздушно-десантных войск, выполняющих учебно-боевые задачи в соревновательных условиях средствами физической подготовки // Человеч. капитал. 2023. № 3(171). С. 231-237. DOI 10.25629/HC. 2023.03.25.

Kuznetsov V.D. Medyantsev V.S. Ginzhelev V.A. Assessment of the functional state and its regulation in military personnel of airborne troops performing combat training tasks in competitive conditions by means of physical training // The Human Capital. 2023. № 3(171). P. 231-237. DOI 10.25629/HC.2023.03.25.

5. Курьянович Е.Н., Вихрук Т.И., Марцинкевич Е.Д., Апенков А.Ф. Физиология человека: учеб. пособие. СПб.: ВИФК, МО РФ, 2014. С. 182.

Kuryanovich E.N., Vikhruk T.I., Martinskevich E.D., Apenkov A.F. Human physiology: study guide. SPb.: VIFK, MO RF, 2014. 182 p.

6. Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Кротова К.А. Оценка соревновательной выносливости баскетболистов по данным вариабельности сердечного ритма // Современ. вопросы биомедицины. 2022. Т. 6, № 2(19). DOI 10.51871/2588-0500_2022_06_02_7.

Litvin F.B., Brooke T.M., Krotova K.A. Evaluation of competitive endurance of basketball players according to heart rate variability // Modern issues of biomedicine. 2022. T. 6, № 2(19). DOI 10.51871/2588-0500_2022_06_02_7.

7. Применение модели оценки и регулирования функционального состояния военнослужащих воздушно-десантных войск в условиях высокогорья для организации учебно-тренировочных сборов самбистов в горной местности/ Кузнецов В.Д., Романов В.В., Васильков И.Е., Ткаченко А.В. // Интеграция науки и спортивной практики в единоборствах: мат-лы XXII Всероссийск. с международ. участием науч.-практич. конф. молодых ученых, посв. памяти заслуж. мастера спорта СССР, заслуж. тренера СССР, проф. Е.М. Чумакова. М., 16 февраля 2023 г. М.: ФБГУ ВО "Российский уни-

верситет спорта "ГЦОЛИФК", 2023. С. 130-135.

Application of a model for assessing and regulating the functional state of airborne troops in highaltitude conditions for the organization of sambo training camps in mountainous areas / Kuznetsov V.D., Romanov V.V., Vasilkov I. E., Tkachenko A.V. // Integration of science and sports practice in martial arts : materials of the XXII All-Russian Scientific and Practical Conference of Young scientists with international participation, dedicated to the memory of the Honored Master of Sports of the USSR, Honored Coach of the USSR, Professor Evgeny Mikhailovich Chumakov, Moscow, February 16, 2023. – Moscow: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Sports "GTSOLIFK" .2023. P. 130-135.

8. Семенов Ю.Н. Использование методов анализа ВСР при планировании уровня физических нагрузок // Всероссийск. физкультур.-спортив. комплекс "Готов к труду и обороне (ГТО)" и массовый спорт в системе здорового образа жизни населения: мат-лы междунаро. науч.-практич. конф. Электронное издание. 2016. С. 149-155.

Semenov Yu.N. The use of HRV analysis methods in planning the level of physical activity // The All-Russian physical culture and sports complex "Ready for Work and Defense (RWD)" and mass sports in the system of a healthy lifestyle of the population. Materials of the international scientific and practical conference. Electronic edition. 2016. P. 149-155.

9. Степанов М.Ю., Скворцов А.А., Ильин В.Ю. Влияние соревновательной деятельности в тайском боксе на психоэмоциональное напряжение с позиции вариабельности сердечного ритма// Подготовка единоборцев: теория, методика и практика: сб. мат-лов VI всероссийск. науч.-практич. конф., Чайковский, 06 апреля 2018 г. 2018. С. 101-104.

Stepanov M.Yu., Skvortsov A.A., Ilyin V.Yu. Competitive activity in Thai boxing on psychoemotional stress from the position of heart rate variability // Training of martial artists: theory, methodology and practice: Collection of materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference, Tchaikovsky, April 06, 2018. 2018. P. 101-104.

10. Шлык Н.И. Оценка патологической брадикардии в покое и ортостазе у спортсменов по результатам анализа вариабельности сердечного ритма// Физич. воспитание и спортивн. тренировка. 2023. № 1(43). С. 87-93.

Shlyk N.I. Assessment of pathological bradycardia at rest and orthostasis in athletes based on the results of the analysis of heart rate variability // Physical education and sports training. 2023. № 1(43). P. 87-93.

11. Шлык Н.И. Вариабельность сердечного ритма и методы ее определения у спортсменов в тренировочном процессе: методическое пособие. Ижевск: Удмурт. гос. ун-т, 2022. – 80 с.

Shlyk N.I. Heart rate variability and methods of its determination in athletes in the training process: a methodological guide. Izhevsk: Udmurt State University. 2022. 80 p.

12. Щеголев В.А., Окишев М.А. Анализ содержания системы физической подготовки военнослужащих парашютно-десантных, десантно-штурмовых и разведывательных подразделений воздушно-десантных войск вооруженных сил Российской Федерации// Актуальн. проблемы физич.и специальн. подготовки силовых структур. 2016. №2. С. 106-110.

Shchegolev V.A. Okishchev M.A. Analysis of the content of the system of physical training of military personnel of the parachute, amphibious assault and reconnaissance units of the airborne troops of the Armed Forces of the Russian Federation // Actual problems of physical and special training of law enforcement agencies. №2. 2016. P. 106-110.

13. Щербак А.П. Математико-статистическая обработка материалов научной и методической деятельности: учеб. пособие для студентов спец-сти Физическая культура. Рыбинск: ЯГПУ, 2007.

Shcherbak A.P. Mathematical and statistical processing of materials of scientific and methodological activity: a textbook for students of the specialty Physical culture. Rybinsk: JaGPU. 2007.

14. Щуров А.Г. Результаты динамических исследований функционального состояния и физической подготовленности курсантов первого курса вуза в период общевоинской подготовки// Актуальн. проблемы физич. и специальн. подготовки силовых структур. 2022. № 4. С. 267-272.

Shchurov A.G. The results of dynamic studies of the functional state and physical fitness of first-year university cadets during combined arms training // Actual problems of physical and special training of law enforcement agencies. 2022. № 4. P. 267-272.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.Н. Захарова, Д.Г. Тихонов, М.В. Голубенко, Т.М. Сивцева,
С.И. Семенов, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева,
Т.М. Климова, В.Л. Осаковский, С.А. Федорова

ГЕТЕРОПЛАЗМИЯ МУТАЦИИ m.3243A>G МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ЯКУТСКОЙ СЕМЬЕ С MELAS-СИНДРОМОМ: СВЯЗЬ С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.30

УДК 616.8-056.7

Впервые генетически верифицирован диагноз MELAS-синдрома в якутской семье с помощью секвенирования митохондриального генома. Подтверждена замена аденина на гуанин в позиции 3243 (m.3243A>G) в гене *tRNA^{Leu(UUR)}* (MT-TL1). Уровень мутантного аллеля (гетероплазмия) у пациентки составил 38,5%, тогда как у матери всего лишь 9,8%, что объясняется явлением селекции быстро делящихся клеток крови с низким уровнем мутантных аллелей в течение жизни. Показано, что явление гетероплазмии мтДНК формирует значительную клиническую гетерогенность проявления болезни и демонстрирует сложность постановки диагноза субклинических форм MELAS.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, синдром MELAS, мутация m.3243A>G

For the first time, the diagnosis of MELAS syndrome in a Yakut family was genetically verified using mitochondrial genome sequencing. The substitution of adenine for guanine at position 3243 (m.3243A>G) in the *tRNA^{Leu(UUR)}* gene (MT-TL1) was confirmed. The level of the mutant allele (heteroplasmy) in the patient was 38.5%, while in the mother only 9.8%, which is explained by the selection of rapidly dividing blood cells with a low level of mutant alleles during life. It has been shown that the phenomenon of mtDNA heteroplasmy forms a significant clinical heterogeneity in the manifestation of the disease and demonstrates the complexity of diagnosing subclinical forms of MELAS.

Keywords: mitochondrial diseases, MELAS syndrome, m.3243A>G mutation.

Введение. MELAS-синдром относится к орфанным заболеваниям, вызванным мутацией в митохондриальной ДНК [2, 3, 11]. Митохондриальный геном, наследуемый по материнской линии, контролирует в клетке процессы окислительного фосфорилирования и выработку АТФ, играя ключевую

роль в энергетическом балансе организма. Заболевания, вызванные мутациями в митохондриальном геноме, отличаются широкой клинической гетерогенностью и мультисистемным характером поражения органов и тканей [12]. Наиболее характерными признаками синдрома MELAS являются сочетание энцефалопатии с судорогами и лактатацидоз [2, 3].

Важную роль в фенотипических проявлениях митохондриальных заболеваний играет явление гетероплазмии - соотношение уровней нормального и мутантного вариантов митохондриальной ДНК (мтДНК). Было показано, что небольшое увеличение уровня гетероплазмии приводит к умеренным дефектам окислительного фосфорилирования, изменениям в экспрессии ядерных генов и фенотипе клетки [15, 16].

Материал и методы исследования. Исследовалась семья пациентки 27 лет с клиническими проявлениями синдрома MELAS. Генетический анализ мтДНК был проведен методом полного секвенирования на базе НИИ медицинской генетики Томского НИЦ СО РАН.

Результаты исследования. Клиническое наблюдение манифестной формы MELAS-синдрома. Больная N, 1995 г.р. (27 лет), врач по образова-

нию, не работающая, на учете у невролога ранее не состояла, без хронических заболеваний. Дебют заболевания произошел в 23-летнем возрасте (январь 2019 г.) в виде генерализованного тонико-клонического эпилептического статуса, во время поездки в Японию.

Пациентка была госпитализирована в отделение реанимации, проведены МРТ головного мозга, люмбальная пункция, общеклинические анализы. Признаки воспалительного процесса и структурных изменений в головном мозге не обнаружены. Эпилептический статус купирован фосфенитоном. Пациентка выписана на следующий день после купирования приступов, дообследование было решено пройти в Якутске в связи с отсутствием медицинской страховки.

По приезду в г. Якутск проведена консультация эпилептолога, на видео-ЭЭГ-мониторинге патологических изменений не выявлено.

В марте 2019 г. больную начали вновь беспокоить слабость, головные боли, стала забывать название предметов, слова, а также стали появляться эпизоды зрительных галлюцинаций (например, «по лицу пробежал огромный таракан»). 30 марта 2019 г. появились головная боль, субфебрильная температура, правосторонняя гемипарез, затем развилась серия че-

НИЦ Медицинского ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., prn.inst@mail.ru, ORCID 0000-0002-1395-8256, **ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич** – д.м.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0003-3385-9471, **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., в.н.с., ORCID 0000-0002-1501-7433, **СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич** – д.м.н., в.н.с., ORCID 0000-0001-8099-2270, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, с.н.с. НИЦ, с.н.с. ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., гл.н.с., ORCID 0000-0001-9529-2488; **ГОЛУБЕНКО Мария Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, ORCID 0000-0002-7692-9954; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского ин-та СВФУ, ORCID 0000-0002-4159-500X; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ, ORCID 0000-0002-4201-8570; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., НИЛ молекулярной биологии Ин-та естественных наук СВФУ, ORCID: 0000-0002-6952-3868.

тырех генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов. Проведены КТ головного мозга, люмбальная пункция, обследование не выявило данных о нарушении мозгового кровообращения и воспалительном процессе. Общеклинические и биохимические анализы крови не выявили патологических отклонений от нормы. Пациентка находилась под медикаментозной седацией в течение 3 сут. После восстановления сознания отмечались выраженные когнитивные нарушения в виде сенсомоторной афазии, апраксии одевания, не узнавала родственников, была дезориентирована в месте и во времени. Сохранялась правосторонняя гомонимная гемианопсия, выявлялась гипорефлексия в руках, симптом Бабинского слева.

МРТ головного мозга выявила признаки церебральной гиперперфузии с поражением левой затылочной, теменной долей, подушки таламуса слева (рис. 1).

На ЭЭГ обнаружены значительные изменения с признаками поражения на уровне ствола мозга и интериктальные эпилептические паттерны с фокусом в лобной области.

На основании проведенного обследования был установлен диагноз аутоиммунного менингоэнцефалита с когнитивными нарушениями, элементами сенсомоторной афазии, зрительными нарушениями (гомонимная гемианопсия), симптоматическими простыми фокальными эпилептическими приступами, с эволюцией в билатерально-синхронные, тенденцией к серийному течению.

С целью уточнения диагноза больная обследована в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в Москве, где дополнительно были исследованы кровь на: L-лактат – 9,40 ммоль/л, пируват – 0,11 ммоль/л, соотношение лактат/пируват – 84,0, в динамике L-лактат – 9,21 ммоль/л (в норме до 3,0 ммоль/л), пируват – 0,11 ммоль/л (в норме от 0,03 до 0,09 ммоль/л), соотношение лактат/пируват – 82,4.

На МР-спектроскопии головного мозга был обнаружен пик лактата в обоих полушариях большого мозга, преимущественно слева в зоне поражения (рис. 2).

На основании выявленных данных был выставлен диагноз Митохондриальная энцефалопатия.

Консультирована нейропсихологом, выявлены акустико-мнестическая афазия, акалькулия, зрительно-пространственные нарушения, изменения в динамических процессах.

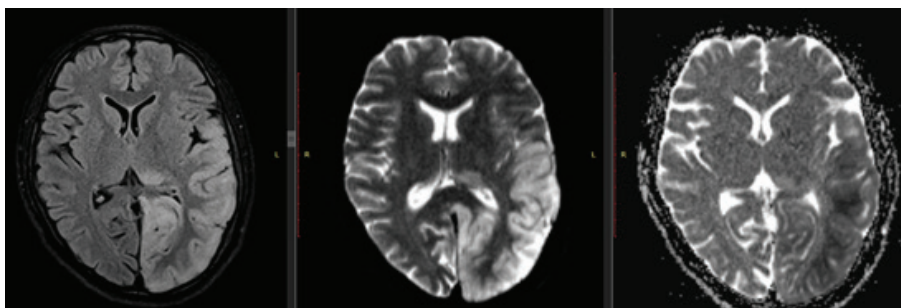


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки N. от 05.04.2019

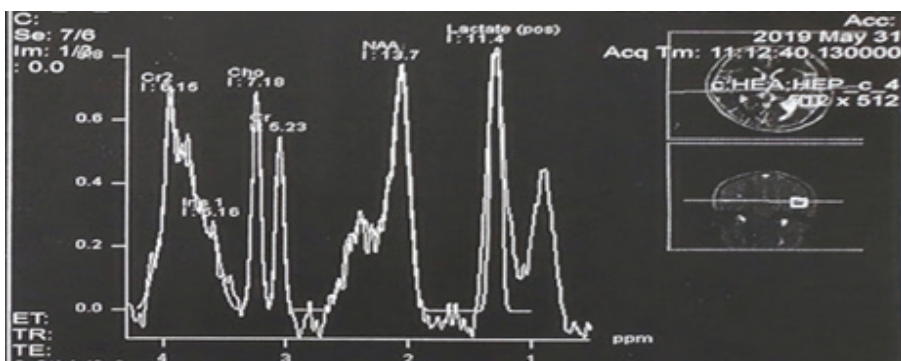


Рис. 2. МР-спектроскопия головного мозга пациентки N. Выраженное увеличение пика лактата в области зоны измененного МР-сигнала в левой височной доле и небольшое повышение пика лактата в неизменном белом веществе правого полушария большого мозга

В 2019-2022 гг. ежегодно поступала с развитием эпилептического статуса в реанимацию, что было связано с повышением уровня лактата до 8 ммоль/л (в норме 0,5-1,6 ммоль/л). Неоднократно проходила видео-ЭЭГ-мониторинг, по результатам которой выявлялась фокальная в лобно-височных отделах и/или генерализованная эпилептическая активность в виде пик-медленной волны (рис. 3).

рога левого бокового желудочка (рис. 4, а,б).

Пациентка осмотрена в мае 2023 г. В неврологическом статусе: Сознание ясное. Поведение упорядоченное. В контакт вступает хорошо. Обоняние в норме. Зрение снижено за счет миопии, корректирует очками (-11D). Зрачки D=S, фотореакция живая. Гемианопсии нет. Чувствительность на лице сохранена, тригге-

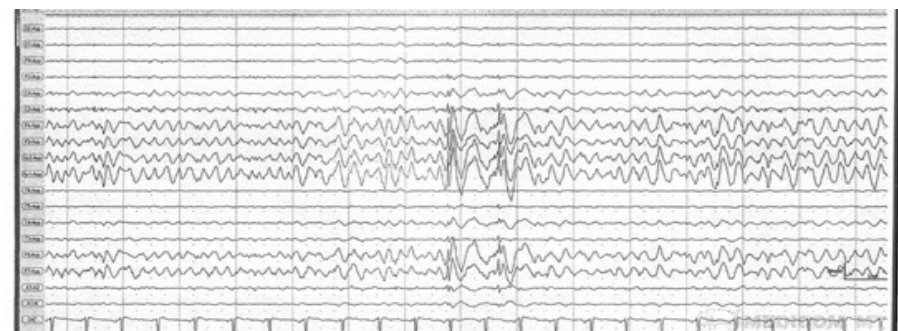


Рис. 3. ЭЭГ пациентки N. в состоянии покоя и при нагрузке – фокальная интериктальная активность в виде «острая-медленная» волн в лобно-височных отделах, без генерации (18.10.2023 г.)

Дальнейшие МРТ головного мозга от 2019 (рис. 4, а) и 2022 г. (рис. 4, б) выявили гиперинтенсивные FLAIR-сигналы от левой височной доли с нарастающим расширением заднего

минальные точки безболезненные. Корнеальные рефлексы живые. Лицо симметричное, функция мимических мышц сохранена. Вкусовая чувствительность на языке сохранена. Реф-

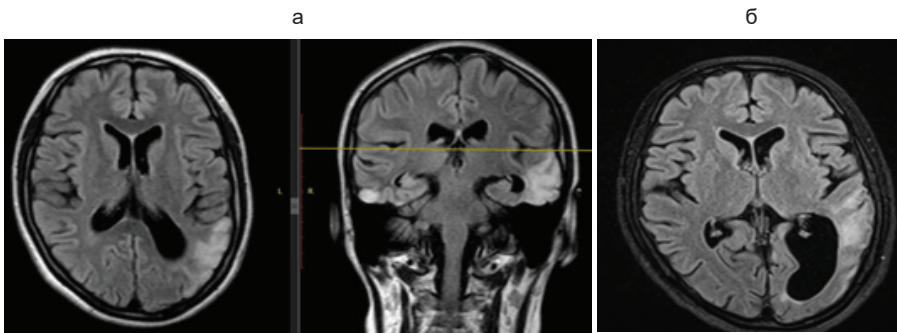


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки N.: а) октябрь 2019 г., б) октябрь 2022 г.

лексы орального автоматизма не вызываются. Язык по средней линии, без фибрилляций. Сила в конечностях достаточная, парезов нет. Диффузная мышечная гипотония. Атрофий и гипотрофий в мышцах нет. Рефлексы с бицепса, трицепса низкие, карпорадиальные не вызываются; коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Патологических рефлексов нет. Подошвенные и брюшные рефлексы не вызываются. Координаторные пробы выполняет хорошо. Чувствительных нарушений нет. Менингеальных знаков нет.

Оценка когнитивных функций по шкале MoCA выявляет снижение до 26/30 баллов: не смогла повторить два предложения, снижена речевая активность (3 слова на букву «л» в течение 1 мин), запомнила 4 из 5 слов.

Определяются признаки акустико-мнестической и оптико-мнестической афазии (например, пациентка не может вспомнить названия предметов при сохранности узнавания их предназначения; плохо понимает речь собеседника, особенно при быстром темпе); в речи выявляются фонемические парафазии (например, «работОВ» вместо «работ»; «исГории» вместо «истории»). Пациентка не способна читать (алексия) и правильно писать, как спонтанно, так и под диктовку (аграфия). На момент осмотра признаки моторной, идеаторной, конструктивной апраксии не выявлены.

За время наблюдения у больной проводилась ЭКГ сердца для исключения некоронарного инфаркта миокарда 2-го типа. На многочисленных ЭКГ выявлены синусовая тахикардия до 100 уд/мин, ранняя реполяризация желудочков, затем появились изменения миокарда по переднеперегородочной области по типу повреждения (элевация ST V1-V3, отрицательный зубец T V4-V6, I-II, (+/-) T IIIAVF0. Консультация кардиолога: Дисметаболическая кардиомиопатия, связанная с

энергетической несостоятельностью митохондрий (Митохондриальная КМП). ХСН с ФВ=61%, стадии I-IIA, ФК не дифференцируется.

Показатели глюкозы в крови у больной в начале 2019 г. при госпитализации отмечались на уровне 4,49 - 6,45 ммоль/л, затем в мае 2019 - 4,0 ммоль/л. В мае 2019 г.: до нагрузки - 4,6 ммоль/л, после - 4,2 ммоль/л. 14 октября 2022 г. регистрировалось повышение до 7,2 ммоль/л, а в последующем от 13.02.2023 г. - 5,38 ммоль/л.

Генетический анамнез и молекулярно-генетическое исследование.

Пациентка родилась от второй беременности. Первая и третья беременности у матери закончились преждевременными родами. Рожденные мальчики умерли по причине недоношенности через 5-6 ч.

Мать пациентки (57 лет) осмотрена ревматологом, неврологом и врачом-генетиком. При осмотре матери выявлен выраженный дефицит массы тела (ИМТ - 15,7 кг/м²), нарушения фосфорно-кальциевого обмена (многочисленные низкоэнергетические переломы костей), смешанный остеопороз, смешанная форма (хирургическая менопауза в 2000 г., прием глюкокортикоидов) с множественными переломами ключицы, ребер (2013, 2014 гг.), патологическими переломами дистальных отделов костей предплечья обеих верхних конечностей (2018 г.), проксимального отдела левой бедренной кости (2021 г.). ИБС: Стенокардия напряжения. ФК2. Приобретенный порок сердца: недостаточность аортального клапана 3 ст., митрально-го 1 ст., трикуспидального 1 ст.

В анамнезе папиллярная аденокарцинома левой доли щитовидной железы. Состояние после операции струмэктомии от 25.08. 2010 г. Гипотиреоз. С 2003 г. страдает болезнью Шегрена, проявляющейся сухостью кожи, глаз, нефропатией, лимфоаденопатией, полиартралгией, не исключался сиало-

денит, однако в последующем диагноз не был подтвержден лабораторно-инструментальными методами исследования. Кроме того, у пациентки была выполнена холецистэктомия в 2003 г., замена хрусталика обоих глаз на искусственные в 2014 г.

Характерных признаков MELAS-синдрома у матери не выявлено. У матери и дочери диагностирована нейро-сенсорная тугоухость.

Родной брат матери (дядя пациентки N., возраст 60 лет) страдает детским церебральным параличом, является инвалидом 1-й группы, учился в коррекционной школе, неврологический дефицит в виде когнитивного снижения и спастического тетрапареза, кроме того, имеется структурная эпилепсия, сахарный диабет 2-го типа. Родители матери пациентки: мать умерла в 2023 г. в возрасте 84 лет от рака легких. Отцу 91 год, жив.

Проведено секвенирование мтДНК у пациентки и ее матери. В результате анализа последовательности мтДНК у пациентки N. выявлена замена аденина на гуанин в позиции 3243 (m.3243A>G), которая, по литературным данным, ассоциируется с MELAS-синдромом [8]. В образце крови пациентки N. доля мутантного аллеля G в позиции 3243, т.е. уровень гетероплазмии, составляет 38,5% (227 из 590 ридов). В образце митохондриальной ДНК, выделенной из крови матери пациентки, мутантный аллель G выявлен с уровнем гетероплазмии 9,8% (37 из 379 ридов).

Линии мтДНК матери и дочери относятся к гаплогруппе D4j5a1a.

Обсуждение. Мутация m.3243A>G в гене *tRNA^{Leu(UUR)}* (MT-TL1) мтДНК является патогенной и имеет значительные фенотипические вариации. Заболевание может проявляться полиорганным поражением с большим разнообразием клинических проявлений и разной степенью тяжести. Известно, что дебют митохондриальных заболеваний варьирует от 3 до 40 лет [3]. Наша пациентка заболела в 23 года, заболевание проявилось в виде эпилептического статуса с потерей сознания и развитием тонико-клонических приступов. За период с 2019 по 2023 г. неоднократно повторялись эпизоды судорожных приступов с нарастанием неврологических нарушений - когнитивные нарушения, признаки акустико-мнестической и оптико-мнестической афазии, двигательная слабость, снижение слуха, зрения.

Из характерных клинических проявлений у пациентки имеется выра-

женная церебральная симптоматика с эпилепсией, подтвержденной инструментальными исследованиями (ЭЭГ, МР-спектроскопия головного мозга), лактатацидоз, выявленный в крови и при МР-спектроскопии головного мозга (пики лактата в обоих полушариях головного мозга). К другим проявлениям MELAS-синдрома можно отнести выявленную у пациентки кардиомиопатию, которая свидетельствует об энергетической несостоятельности митохондрий. По данным литературы, сердечная дисфункция возникает, примерно, у трети пациентов с митохондриальной миопатией, энцефалопатией, лактатацидозом, что является стереотипным примером митохондриального нарушения, приводящего к кардиомиопатии [6]. У нашей пациентки также выявлены нарушения со стороны органов зрения и слуха в виде миопии высокой степени с астигматизмом. Наблюдается ангиопатия сосудов ретины ОИ.

Таким образом, на основании типичных симптомов, характерных для митохондриальных болезней, а также генетических (выявление мутации m.3243A>G), общеклинических анализов (исследование уровня лактата в крови) и инструментальных методов диагностики (ЭЭГ, МРТ) у пациентки обоснован диагноз – синдром MELAS. В якутской популяции данная мутация m.3243A>G гена *tRNA^{Leu(UUR)}* мтДНК описана впервые.

Выявленную мутацию часто связывают с сахарным диабетом, она обнаруживается с частотой примерно от 1,5% до 5% среди больных диабетом из разных стран и рас [10]. У нашей пациентки и у ее матери диагноз сахарный диабет не был выставлен. Однако следует отметить наличие сахарного диабета 2-го типа у родного брата матери, что не исключает наличие у него гетероплазмы данной мутации.

MELAS-синдром может сопровождаться и другими нарушениями - тугоухостью, низкорослостью, худощавым телосложением, миопатией или неврологическими нарушениями, нарушениями со стороны щитовидной и паращитовидной желез [1, 5, 10]. У матери пациентки обнаружена гетероплазмия мутации m.3243A>G низкого уровня (9%). Характерных симптомов MELAS у матери пациентки не выявлено, однако с детства у нее отмечается низкорослость, дефицит массы тела, а в детородном возрасте отмечалось невынашивание беременности, несостоятельность плода, кровотечение при родах с ампутацией

матки и яичников. Имеющиеся многочисленные низкоэнергетические переломы трубчатых костей, ребер, ключицы у матери пациентки, возможно, были обусловлены не только ранней хирургической менопаузой и удалением щитовидной железы, но, возможно, не выявленным синдромом MELAS. В пользу наличия синдрома MELAS у матери может свидетельствовать поражение щитовидной железы и почек. Из анамнеза известно, что хроническая болезнь почек у матери была интерпретирована в рамках болезни Шегрена, однако диагноз не был верифицирован достаточным объемом лабораторно-инструментальных методов исследований.

Исследования семейных случаев выявления мутации m.3243A>G указывают на значительную клиническую гетерогенность проявлений поражения органов и систем даже внутри одной семьи [15]. Низкий уровень мутантной мтДНК у матери в настоящее время может объясняться селекцией быстро делящихся клеток крови с низким уровнем мутантных аллелей в течение жизни. Результаты долгосрочных исследований показывают, что подобная селекция является общей чертой мтДНК, несущей мутацию m.3243A>G в клетках крови [7]. Все эти факты, в том числе исследования m.3243 A>G демонстрируют, что даже одна точечная мутация мтДНК в зависимости от ее уровня в клетке может оказывать глубокое влияние на состояние экспрессии генов, формируя фенотип сложных гормонально-зависимых метаболических и дегенеративных заболеваний.

При исследовании слуха у пациентки и ее матери выявлена двусторонняя сенсоневральная синдромальная потеря слуха 1-й степени. Секвенирование мтДНК позволило идентифицировать еще одну мутацию у обеих исследованных: m.7445A>C, ранее предположительно связываемую с нейросенсорной тугоухостью. Л.У.Джемилева с соавт. рассматривали возможную роль мутации m.7445A>C в развитии нейросенсорной тугоухости у казахов, но подчеркивали при этом, что ее роль в патогенезе слуховой дисфункции требует уточнения [4]. В литературе описан случай с нейросенсорной глухотой у 13 членов семьи с вариантом мтДНК 7445C [17].

В то же время установлено, что m.7445A>C является полиморфным вариантом, определяющим гаплогруппу D4j5a [14], которая широко распространена в Центральной Азии и Якутии

[9, 13, 14]. Среди коренного населения Якутии гаплогруппа D4j5a встречается у якутов с частотой 1,2%, эвенков - 1,6, эвенков - 2,9, юкагиров - 4,5% [5]. Клинико-аудиологические исследования у этих индивидов не проводились, соответственно, роль мутации m.7445A>C в молекулярном патогенезе слуховой дисфункции требует уточнения.

Заключение. Секвенирование мтДНК выявило характерную мутацию m.3243A>G с уровнем гетероплазмы 38,8% у больной с синдромом MELAS в якутской семье. Семейный анамнез не исключает наличие мутации у родного дяди пациентки (брат матери) и менее выраженного субклинического варианта синдрома MELAS у матери при низком уровне мутантного аллеля m.3243A>G (9,76%). Данная мутация митохондриальной ДНК впервые описана среди якутского населения.

В исследованной якутской семье на основании типичного синдромокомплекса и результатов лабораторных, инструментальных методов диагностики у пациентки обоснован диагноз – синдром MELAS. Показано, что явление гетероплазмы мтДНК формирует значительную клиническую гетерогенность проявления болезни и демонстрирует сложность постановки диагноза субклинических форм MELAS.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министрства образования и науки РФ по теме «Генетические особенности населения Северо-Востока России: реконструкция генетической истории, механизмы адаптации и старения, возраст-зависимые и наследственные заболевания» (FSRG-2023-0003).

Литература

1. MELAS-синдром как необычная причина гипопаратиреоза: клиническое наблюдение / Д.Ш. Умарова [и др.]. // Остеопороз и остеопатии. - 2018. - №3. - С. 30-35.
2. MELAS syndrome as an unusual cause of hypoparathyroidism: a clinical observation / D.Sh. Umyarova [et al.]. // Osteoporosis and osteopathy. - 2018. - No.3. - P. 30-35.
3. Неврологические нарушения при митохондриальной энцефалопатии – лактатацидозе с инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS) / Д.А. Харламов [и др.] // Рос вестн перинатол и педиат. - 2012. - №4-2. - С. 44-50.
4. Neurological disorders in mitochondrial encephalomyopathy – lactate acidosis with stroke-like episodes (MELAS syndrome) / D.A. Kharlamov [et al.] // Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. - 2012. - No. 4-2. - P. 44-50.
5. Ульянова О.В., Куташов В.А. Синдром MELAS: особенности диагностики, течения заболевания и лечения (клинический случай)

// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. - №1. – С. 155-159.

Ulyanova O.V., Kutashov V.A. MELAS syndrome: features of diagnosis, course of the disease and treatment (clinical case) // *Saratov Scientific Medical Journal*. – 2021. - No.1. – P. 155-159.

4. Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNA^{Ser}(UCN) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from various regions of Russia / L. U. Dzhemilova [et al.] // *Russian Journal of Genetics*. – 2009. – Vol. 45, No. 7. – P. 861-869. – DOI 10.1134/S1022795409070151.

5. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, [et al.] // *BMC evolutionary biology*. – 2013. - 13:127. doi:10.1186/1471-2148-13-127

6. Bilateral deafness, diabetes, and different types of cardiomyopathy in family members with m.3243A > G mutation: a case report. / F. Seiler, [et al.] // *Eur Heart J Case Rep*. – 2023. - 7(2):ytad073. doi: 10.1093/ehjcr/ytad073.

7. Decrease of 3243 A→G mtDNA mutation from blood in MELAS syndrome: a longitudinal

study / S. Rahman, [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2001. - 68(1). – P.238-40. doi: 10.1086/316930.

8. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies // *Nature*. – 1990. -348(6302). P. 651-3. doi: 10.1038/348651a0.

9. Kazak mitochondrial genomes provide insights into the human population history of Central Eurasia / A. Askapuli, [et al.] // *PLoS One*. – 2022. - 17(11): e0277771. doi: 10.1371/journal.pone.0277771.

10. Kwak SH, Park KS. Role of mitochondrial DNA variation in the pathogenesis of diabetes mellitus. // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(6):1151-67. doi: 10.2741/4447.

11. MELAS: Phenotype Classification into Classic-versus-Atypical Presentations / C. Alves, [et al.] // *American Journal of Neurology*. 2023. – 44(5). – P. 602-610. https://doi.org/10.3174/ajnr.A7837

12. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise / Ng YS, [et al.]. // *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):573-584. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00098-3.

13. Mitochondrial genomes uncover the maternal history of the Pamir populations / Peng MS, [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2018. - 26: 124–136. https://doi.org/10.1038/s41431-017-0028-8

14. Origin and Post-Glacial Dispersal of Mitochondrial DNA Haplogroups C and D in Northern Asia / M. Derenko, [et al.] // *PLoS One*. – 2010. - 5(12): e15214. doi: 10.1371/journal.pone.0015214

15. Phenotypic heterogeneity in a Chinese family with mitochondrial disease and A3243G mutation of mitochondrial DNA. / Thajeb P, [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. – 2000. - 63(1):71-6.

16. Progressive increase in mtDNA 3243A>G heteroplasmy causes abrupt transcriptional reprogramming / Picard M, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2014. - 111(38):E4033-42. doi: 10.1073/pnas.1414028111.

17. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness // *Hum Mutat*. 1994;3(3):243-7. doi: 10.1002/humu.1380030311.

С.А. Евсеева, М.А. Шарина, Г.М. Мельчанова, О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, И.С. Иванова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПОДРОСТКА САХА

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.31

УДК 616.318

В статье представлен случай течения двух тяжелых аутоиммунных заболеваний (болезни Крона и ювенильного ревматоидного артрита) у подростка саха.

Ключевые слова: болезнь Крона, ювенильный ревматоидный артрит, артралгии, Якутия.

The article presents a case of the course of two severe autoimmune diseases (Crohn's disease and juvenile rheumatoid arthritis) in a Sakha teenager.

Keywords: rare tumors, children, inflammatory myofibroblastic tumor, ALK gene translocation.

Введение. Впервые описание воспалительного заболевания кишечника опубликовано в 1932 г. в США [6]. Три автора Беррилл В. Крон, Леон Гинзбург и Гордон Д. Оппенгеймер описали у молодых людей подострое и хроническое воспаление терминального отде-

ла подвздошной кишки с хроническим наркотизирующим и рубцовым воспалением. С тех пор история изучения болезни Крона продолжается, однако до сих пор не определена этиология данного заболевания и не разработана эффективная терапия, приводящая к полному выздоровлению.

Болезнь Крона (БК) – это хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся сегментарным трансмуральным гранулематозным воспалением, преимущественно с развитием местных и системных осложнений [1].

Болезнь Крона является одной из серьезных проблем в педиатрии. При данном заболевании у детей отсутст-

вуют специфические жалобы и характерные изменения в общеклинических и биохимических анализах. В патологический процесс может вовлекаться любой отдел органов пищеварения от ротовой полости до анального отверстия. Также могут быть внекишечные проявления. Для своевременной диагностики необходим междисциплинарный подход [3].

Успехи в области определения механизмов аутоиммунного воспаления и разработки генно-инженерных препаратов позволили добиться стойкой ремиссии [2,5]. В литературе описано, что пациентам с сочетанием нескольких иммуновоспалительных заболеваний показано применение генно-инженерной биологической терапии с хорошим эффектом [4].

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **ШАРИНА Мария Антоновна** – врач педиатр ПЦ РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – врач гастроэнтеролог ПЦ РБ№1-НЦМ; **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка 4 курса МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. МИ СВФУ; зав. лаб. ЯНЦ КМП.

Клинический пример. Ребенок Л., сахара, 17 лет.

Из анамнеза: Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала на фоне анемии, угрозы прерывания. Преждевременные роды на 25-26-й неделе. Масса тела при рождении 1200 г, длина тела 47 см. В связи с недоношенностью выхаживали в отделении патологии новорожденных до 2 мес.

Наследственность: отягощена по линии отца – неутонченный артрит.

Перенесенные заболевания: Острые респираторно-вирусные инфекции часто.

Аллергологический анамнез: С 5 лет страдает бронхиальной астмой, atopическая форма, легкое течение.

Анамнез заболевания: Со слов мальчика, болеет с 16 лет. В дебюте заболевания ребенка беспокоили боли в поясничной области. С начала декабря 2022 г. беспокоит боль в левой стопе. Обращался в больницу, наложен гипс. С 18 декабря 2023 г. появились боли в правой стопе с прогрессирующим отеком. Повторно обратились в больницу - даны рекомендации, местно мазь троксевазин. С 22 декабря 2022 г. присоединились боли в коленных суставах, тазобедренных суставах, лихорадка до 38°C, которая снижалась самостоятельно без жаропонижающих. В связи с чем госпитализирован в кардиоревматологическое отделение Педиатрического центра Республиканской больницы №1-Национального центра медицины им. М.Е. Николаева.

Жалобы при поступлении: боли в суставах после физической нагрузки, на периодические боли в эпигастрии при погрешностях в еде.

При поступлении: состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Рост 171 см, масса тела 90,4 кг. Частота дыхательных движений 20 в мин. Сатурация 99%. Частота сердечных сокращений 77 уд. в минуту. АД 120/65 мм рт.ст. Самочувствие снижено. Аппетит не нарушен. Сон спокоен. Сознание ясное. Телосложение правильное. Повышенного питания. Зев не гиперемирован. Слизистые оболочки рта и зева чистые, бледной окраски. Носовое дыхание свободное. Костно-суставная система без особенностей. Периферическая лимфатическая система: лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно – ясный легочный звук по всем полям. Везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболез-

ненный. Печень и селезенка не увеличены. Отек правой стопы. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Параклинически:

В общем анализе крови от 22.12.2022.: гемоглобин – 120 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты - $4,4 \times 10^{12}/л$ (РИ: $4,1-5,2 \times 10^{12}/л$); тромбоциты - $250 \times 10^9/л$ (РИ: $150 - 450 \times 10^9/л$); лейкоциты - $16,8 \times 10^9/л$ (РИ: $4,5 - 13 \times 10^9/л$); лимфоциты – 12% (РИ 8-10%); моноциты - $0,4 \times 10^9/л$ (РИ: 0,05 - $0,4 \times 10^9/л$); палочкоядерные нейтрофилы - 8% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы - 81% (РИ: 43 - 60 %); эозинофилы - 3% (РИ: 0-5%); СОЭ - 20 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: лимфоцитоз, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышенное СОЭ.

Биохимический анализ крови от 22.12.2022.: АЛТ - 96 ед/л (РИ: 00-29.00 ед/л), АСТ - 92,5 ед/л (РИ: 00-36 ед/л), С-реактивный белок - 114,9 мг/л (РИ: 0-5 мг/л). Заключение: Повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка.

Рентгенография кистей от 21.01.2022– суставные щели сохранены, суставные поверхности с ровными, четкими контурами, без костно-деструктивных изменений, параартикулярные ткани отечны.

Цифровая рентгенограмма коленных суставов в 2 проекциях от 16.10.2023.: Взаимоотношения костей не нарушены. Размеры костей обычные, контуры четкие. Внутрисуставные щели неравномерно сужены. Суставные поверхности не деформированы, четко и ровно контурированы. Структура костной ткани сохранена. Заключение: Рентгенологические признаки артрита коленных суставов.

Рентгенография органов грудной полости от 22.12.2022 без патологии.

Фиброгастроскопия от 21.12.2022.: Слизистая пищевода розовая, блестящая. Зубчатая линия четкая. Кардия смыкается. В полости желудка большое количество желчи, секреторной жидкости, гематина. Складки желудка обычной форма и высоты. Слизистая желудка отечная, гиперемированная, ранимая, с контактной кровоточивостью, тотально с множественными геморрагическими эрозиями с налетом гематина 0.5-1.5 см местами с налетом фибрина, выраженная контактная кровоточивость. Перистальтика антрального отдела средними волнами. Привратник смыкается. Луковица деформирована, по верхней стенке с формированием псевдодивертикулеза

по нижней стенке с полуциркулярным рубцом. Слизистая оболочка очагово-гиперемирована, с легкими эпителизирующимися эрозиями, слизистая нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки розовая. Заключение: Дуоденогастральный рефлюкс. Эритематозная гастропатия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 28.12.2022.: ЭХО-патологии не выявлено.

Компьютерная томография органов брюшной полости от 28.12.2022.: Печень нормальных размеров и формы, контуры ровные, структура паренхимы однородная, показатели плотности несколько понижены 47-51 ед. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь 1.5x1 см, с перетяжкой в области дна, стенки пузыря ровные. Заключение: Умеренные диффузные изменения паренхимы печени.

Колоноскопия от 22.12.2022.: Баугиниева заслонка полулунной формы, устье ее сомкнуто, ориентировано в купол слепой кишки. Осмотрен терминальный отдел повздошной кишки – слизистая розовая, бархатистая. Просвет осмотренных отделов толстой кишки не деформирован, в просвете большое количество жидкого, желтоватого содержимого, асперировано. Складчатость кишки сохранена. Складки хорошо расправляются при инсuffляции воздухом. Тонус кишки обычный. Видимая слизистая ободочной кишки бледно-розовая. Заключение: признаки катарального проктита.

Клинический диагноз: Юношеский артрит (серонегативный), полиартрикулярный вариант, 3-я степень активности, 2-я рентгенологическая стадия. ФК 3. Болезнь Крона. Язва желудка хроническая с кровотечением. Аутоиммунный гепатит.

Назначен адалимумаб (Хумира) 40 мг 1 раз в 2 недели (каждые 2 недели), месалазин (салофальк) 1 г 3 раза в сутки, с положительным эффектом.

В мае 2023 г. ребенок был повторно на плановом диспансерном обследовании, в состоянии ремиссии.

В октябре 2023 г. поступил с резкими болями в эпигастриальной области и изменением цвета стула (темного цвета, вязкой консистенции). Осмотрен в приемно-диагностическом отделении ПЦ РБ№1-НЦМ. Состояние ребенка тяжелое. Самочувствие снижено. Аппетит снижен. Беспокоен. Сознание ясное. Телосложение правильное. Повышенного питания. Зев не гиперемирован. Слизистые оболочки рта и зева чистые, бледной окраски. Носовое дыхание свободное. Костно-суставная

система без особенностей. Периферическая лимфатическая система: лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. При перкуссии грудной клетки – ясный легочный звук. При аускультации грудной клетки выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, резкая болезненность в эпигастрии. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет. Стул 19.10.2023 1 раз, оформлен.

Параклинически: Общий анализ крови от 13.10.2023.: гемоглобин – 145 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты – $5,1 \times 10^{12}/л$ (РИ: $4,1-5,2 \times 10^{12}/л$); тромбоциты – $221 \times 10^9/л$ (РИ: $150-450 \times 10^9/л$); лейкоциты – $6,31 \times 10^9/л$ (РИ: $4,5-13 \times 10^9/л$); лимфоциты – 44% (РИ 8-10%); моноциты – $9,5 \times 10^9/л$ (РИ: $0,05-0,4 \times 10^9/л$); палочкоядерные нейтрофилы – 1% (РИ: 1-5%); базофилы – 0,5% (РИ: 0-0,7%); эозинофилы – 3,2% (РИ: 0-5%); СОЭ – 7 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: лимфоцитоз.

Биохимический анализ крови от 13.10.2023.: С-реактивный белок – О (РИ: 0.00-10.00), АСЛО – 265 МЕ/мл (РИ: 0.00-200.00), Ревматоидный фактор отрицательно, Ig A общий >4.2 мг/мл (РИ: 0.7-3.00), Ig M общий >3.20 мг/мл (РИ: 0.5-2.00), Ig G 10.10 мг/мл (РИ: 8.00-16.00), Ig E – 139,30 МЕ/мл, ЦИК – 48 Ед. Заключение: повышение АСЛО, Ig A, Ig M, Ig E.

Коагулограмма от 10.10.2023.: Протромбиновый индекс – 84.00% (РИ: 20.00-140.00), протромбиновое время – 15.00 с (РИ: 13.5-17.00), МНО – 1.09 (РИ: 0.81-1.13), фибриноген – 2.82 (РИ: 1.9-4.3), АЧТВ – 41.1 (РИ: 30.8-41.4). Заключение: коагулограмма в норме.

Эзофагогастродуоденоскопия от 10.10.2023.: Заключение: Дуоденогастральный рефлюкс. Эрозивная гастропатия. Рефлюкс эзофагит неэрозивный.

Цифровая рентгенограмма коленных суставов в 2 проекциях от 16.10.2023.: Взаимоотношения костей не нарушены. Размеры костей обычные, контуры четкие. Внутрисуставные щели неравномерно сужены. Суставные поверхности не деформированы, четко и ровно контурированы. Структура костной ткани сохранена. Заключение: Рентгенологические признаки артрита коленных суставов. Остеохондропатия. Болезнь Осгуда-Шляттера.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 13.10.2023.: Визуализация частичная, крайне за-

труднительна из-за выраженного метеоризма и повышенной подкожно-жировой клетчатки. Печень увеличена, левая половина – 6.3 мм, правая доля – 129 мм, косой вертикальный размер – 150 мм. Контур ровный. Структура однородная, эхогенность выше средней. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сглажен. Печеночные вены не расширены. Воротная вена – 9 мм. Желчный пузырь расположен типично. Форма овальная, с перегибом в области дна. Стенка тонкая, в просвете чисто. Размер 69 ммх23 мм. Общий желчный проток не расширен. Поджелудочная железа не увеличена. Контур ровный. Размер головки – 21 мм, тела – 13 мм, хвост – 24 мм. Структура однородная, эхогенность средняя. Почки расположены типично. Правая почка размером 99 ммх40 мм. Контур ровный. Паренхима толщиной – 19 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. Левая почка размером 100 ммх50 мм. Контур ровный. Паренхима толщиной 20 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. Мочевой пузырь пустой. Заключение: Гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени. Деформация желчного пузыря.

Тест на *Helico bacter pylori* от 18.10.2023.: Нр +

Колоноскопия от 12.10.2023.: Просвет слепой кишки сужен на 1/3 из-за отека баугиниевой заслонки, слизистая баугиниевой заслонки резко отечна и гиперемирована, с множественными язвами 2.0 см со свежими подрытыми краями, кратер покрыт фибрином. Устье заслонки спазмировано, для аппарата непроходимо. Остальные осмотренные участки слизистой ободочной кишки без особенностей. Для биопсии взяты 2 фрагмента слизистой повздошной кишки, 3 фрагмента слизистой баугиниевой заслонки. Заключение: Терминальный илеит. Болезнь Крона. Активная стадия с язвами и стриктурированием.

Биопсия фрагментов слизистой тонкой кишки от 20.10.2023.: в биопсийном материале фрагменты слизистой тонкой кишки, с картиной хронического активного илеита, с очаговым криптидом, с очаговой гиперплазией пейерových бляшек.

Клинический диагноз: Воспалительное заболевание кишечника. Болезнь Крона с внекишечными проявлениями. Юношеский артрит (серонегативный), полиартрикулярный вариант, 3-я степень активности, рентген 2-й степени. ФК 3. Аутоиммунный гепатит. Болезнь Осгуда-Шляттера.

Назначено лечение: режим палатный, стол №5, адалимумаб (Хумира) 40 мг п/к, панкреатин 1 капсула 3 раза в сутки во время еды, омепразол 20 мг 2 раза в сутки (8 ч-20 ч) 14 дней.

20.11.2023 ребенок выписан с улучшением.

Рекомендации при выписке: наблюдение участкового педиатра, стол №4, освобождение от физкультуры (исключить физические нагрузки), противопоказана инсоляция, противопоказана вакцинация и введение гамма глобулина, противопоказания переохлаждения и купание в открытых водоемах, иммуномодуляторы, контакт с животными, противопоказаны физические и психические травмы. Осмотр гастроэнтеролога и ревматолога 1 раз в мес., окулист 1 раз в 3 мес., плановая госпитализация в ОДЭГ каждые 3 мес., УЗИ сердца 1 раз в 3 мес., компьютерная томография органов грудной клетки 1 раз в 6 мес.

Адалимумаб (Хумира) 40 мг 1 раз в 2 нед. (каждые 2 нед.) постоянно, препарат кальция, витамин Д постоянно по 3 мес., 1 мес. перерыв, месалазин (салофальк) 1 г 3 раза в сут. постоянный прием, нексиум 20 мг 1 раз в сутки 3 нед., панкреатин (креон, микразим) 10 тЕ 3 раза в день во время еды 3 нед., урдезоксихолевая кислота 250 мг в обед, 500 мг вечером.

Заключение. В статье представлен случай течения двух тяжелых аутоиммунных заболеваний (болезни Крона и ювенильного ревматоидного артрита) у подростка саха. Подобные клинические примеры в общедоступной литературе единичны. Для достижения стойкой ремиссии ведение данного ребенка требует междисциплинарного подхода и совместной терапии у гастроэнтерологов и ревматологов.

Литература

1. Болезнь Крона у детей: современное состояние проблемы/ А.С. Бекин, Е.Ю. Дьяконова, А.Н. Сурков [и др.]//Педиатрия. Ж-л им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 6. С. 78-85.

Crohn's disease in children: the current state of the problem/ A.S. Bekin, E.Y. Dyakonova, A.N. Surkov [et al.]//Pediatrics. The magazine named after G.N. Speransky. 2021. Vol. 100. No. 6. P. 78-85.

2. Каграманова А.В. Болезнь Крона: до и после 1932 года/ А.В. Каграманова, О.В. Князев, А.И. Парфенов//Терапевт. архив. 2023. Т. 95. № 2. С. 193-197.

Kagramanova A.V. Crohn's disease: before and after 1932/ A.V. Kagramanova, O.V. Knyazev, A.I. Parfenov//Therapeutic archive. 2023. Vol. 95. No. 2. P. 193-197.

3. Калатина Ю.Е. Клинические и лабораторные особенности болезни Крона у детей/ Ю.Е. Калатина, Д.В. Сорокин, Д.К. Волосников

//Педиатрич. вестник Южного Урала. 2020. № 1. С. 66-71.

Kalatina Yu.E. Clinical and laboratory features of Crohn's disease in children/ Yu.E. Kalatina, D.V. Sorokin, D.K. Volosnikov // Pediatric Bulletin of the Southern Urals. 2020. No. 1. P. 66-71.

4. Тарасова Д.Д. Клинический случай сочетания анкилозирующего спондилита и болезни Крона/ Д.Д. Тарасова, Л.Н. Шилова, М.В.

Королева //Медицин. алфавит. 2021. № 33. С. 53-57.

Tarasova D.D. A clinical case of a combination of ankylosing spondylitis and Crohn's disease / D.D. Tarasova, L.N. Shilova, M.V. Koroleva //Medical alphabet. 2021. No. 33. P. 53-57.

5. Шкурко Т.В. Болезнь Крона. К 90-летию описания/ Т.В. Шкурко, А.В. Каграманова, О.В. Князев//Проблемы социальной гигиены, здра-

воохранения и истории медицины. 2022. Т. 30. № 5. С. 1162-1166.

Shkurko T.V. Crohn's disease. To the 90th anniversary of the description/ T.V. Shkurko, A.V. Kagramanova, O.V. Knyazev // Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2022. Vol. 30. №5. P. 1162-1166.

6. Crohn B. B. Regional ileitis/ B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer //JAMA. 1932. Vol. 99. P. 1323-1328.

А.Д. Макаров, Л.М. Атласова, А.В. Тобохов, А.А. Таппахов, С.С. Сосина, Д.Н. Семенов

СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА МИЛЛЕРА ФИШЕРА И НЕСПЕЦИФИЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.85.32

УДК 611.8

В статье представлен клинический случай сочетания синдрома Миллера Фишера и неспецифицированной периферической Т-клеточной лимфомы, представляющей собой агрессивное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Проведенное патогенетическое лечение выявленного синдрома не вызвало улучшения состояния больного и не повлияло на ожидаемый неблагоприятный прогноз основного злокачественного заболевания, по поводу которого химиотерапия не была проведена ввиду крайне тяжелого состояния пациента. Вышеописанная сочетанная патология подтверждает необходимость проведения онкологического поиска у пациентов с синдромом Миллера Фишера и обязательного определения онконейральных антител, используемых в диагностике паранеопластического неврологического синдрома, встречающегося при злокачественных опухолях различного гистогенеза.

Ключевые слова: неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, паранеопластический неврологический синдром, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера Фишера.

The article presents a clinical case of combination of Miller Fisher syndrome and unspecified peripheral T-cell lymphoma, which is an aggressive disease with an extremely poor prognosis. The pathogenetic treatment of the identified syndrome did not cause an improvement in the patient's condition and did not affect the expected unfavorable prognosis of the primary malignant disease, for which chemotherapy was not carried out due to the extremely serious condition of the patient. This case emphasizes the importance of an oncological search in patients with Miller Fisher syndrome and the mandatory determination of onconeural antibodies used in the diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome, which occurs in malignant tumors of various histogenetic types.

Keywords: unspecified peripheral T-cell lymphoma, paraneoplastic neurological syndrome, Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome.

Паранеопластический синдром (ПНС) - это клиничко-лабораторное проявление злокачественной опухоли, обусловленное неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ. Он регистрируется в 10-18,5% случаев при раке толстой кишки, мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы и яичников, злокачественных лимфомах [6]. Примечателен тот факт, что паранеопластический син-

дром может проявляться до выявления опухоли, иногда одновременно с ее клиническими проявлениями [2]. После проведения радикального лечения злокачественной опухоли этот синдром может пройти и вновь появиться при рецидивах опухоли [1].

В отечественной и зарубежной литературе описаны различные проявления ПНС (гематологические, эндокринные, неврологические, гастроэнтерологические, нефрологические, дерматологические и др.).

В последнее время среди практических врачей особый интерес вызывает синдром Гийена-Барре (СГБ), имеющий много клинических форм, различающихся по особенностям течения патологического процесса, первичной точке приложения аутоиммунной агрессии (оболочка нерва или аксональный стержень), прогнозу восстановления и клиническим проявлениям. Наиболее часто (70-80%)

во всем мире, в том числе и в России, в рамках СГБ диагностируется острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП), при которой аутоантитела атакуют миелиновую оболочку нерва. На втором по частоте встречаемости (5-10%) месте находятся аксональные формы – острые моторная и моторно-сенсорная аксональные невропатии (ОМАН и ОМСАН), характеризующиеся первичным повреждением аксонов периферических нервов и отличающиеся друг от друга либо вовлечением (ОМСАН), либо интактностью (ОМАН) чувствительных волокон. Другие формы СГБ (синдром Миллера Фишера (СМФ), фаринго-цервико-брахиальная, острая пандизавтономия, парапаретическая, сенсорная) диагностируются крайне редко (1-3%). В Российской Федерации среди всех форм СГБ синдром Миллера Фишера составляет 2-5 % [4, 13].

Для синдрома Миллера Фишера ха-

Медицинский институт СВФУ им. М.К.Аммосова: **МАКАРОВ Альберт Дмитриевич** – к.м.н., доцент, makarov_albert@mail.ru, **ТОБОХОВ Александр Васильевич** – д.м.н. проф., **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент, **СОСИНА Светлана Степановна** – к.м.н. доцент, **СЕМЕНОВ Дмитрий Николаевич** – к.м.н., доцент. **АТЛАСОВА Лена Михайловна** – врач отделения терапии РБ №1-НЦМ.

рактерна триада симптомов: наружная офтальмоплегия, атаксия, гипо- или арефлексия. В тяжелых случаях может присоединиться тетрапарез и паралич дыхательной мускулатуры [15]. Установлено, что заболевание может развиваться после вирусных и бактериальных инфекций [8]. Возникновение арефлексии при СМФ связывают со снижением содержания ацетилхолина в терминалях и периферических нервах, что клинически проявляется полиневропатией [5, 12]. Изучение атаксии при данном заболевании с помощью современных методов нейровизуализации позволило выявить изменения сигнала от структур мозжечка и предположить сочетание сенситивной и мозжечковой атаксии вследствие как центральной, так и периферической демиелинизации [12]. Поражение глазодвигательных нервов объясняется образованием анти-GQ1b-антител, которые выявляются в крови у подавляющего большинства пациентов с СМФ [11, 12, 16]. Ганглиозиды являются компонентами миелиновых оболочек, окутывающих нервные волокна и обеспечивающих скорость передачи нервного импульса. По химической структуре ганглиозиды – это липополисахариды, содержащие остаток сиаловой кислоты. Многие бактерии (кишечная бактерия *Campylobacter jejuni*, возбудитель пневмонии – *Mycoplasma pneumoniae* и вирусы (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус) и др.) очень похожи по составу на ганглиозиды. При поступлении данных микроорганизмов в организм человека иммунная система может ошибочно среагировать не только на вирусы, но также на ганглиозиды нервных клеток, что приводит к выработке аутоантител к собственным нейронам и развитию разных клинических форм синдрома Гийена-Барре.

Многими исследователями установлено, что при развитии злокачественных опухолей начинают продуцироваться специфические противопухолевые антитела, называемые онко-невральными. В связи с антигенной идентичностью некоторых антигенов опухоли и компонентов нервной ткани эти антитела, ассоциируясь с онко-невральными антигенспецифичными Т-лимфоцитами, атакуют компоненты нормальной нервной ткани [7, 14].

Мы приводим собственное **клиническое наблюдение** синдрома Миллера Фишера у пациента с нодальной неспецифицированной Т-клеточной лимфомой.

Пациент Е., 63 лет, госпитализирован в отделение терапии Республи-

канской больницы №1 – Национальный центр медицины (РБ№1-НЦМ) (г. Якутск) с жалобами на онемение в нижних и верхних конечностях, невозможность передвигаться без посторонней помощи, резкую слабость, повышение температуры до 38 °С, снижение массы тела на 10 кг, кашель, одышку.

Из анамнеза: болен около 2 мес., когда увеличились шейные, надключичные паховые лимфоузлы, отмечалось ежедневное повышение температуры тела до 38 °С. Через 1 мес. с момента болезни у пациента появилось онемение в конечностях, двоение в глазах, шаткость при ходьбе, перекосило правую половину лица, присоединились кашель и одышка при физической нагрузке. За 2 мес. болезни из-за нарастающей слабости в ногах пациент перестал ходить. Больной был госпитализирован в центральную районную больницу, откуда был направлен в РБ№1-НЦМ с диагнозом лимфаденопатия неясного генеза.

Объективно: при поступлении общее состояние больного тяжелое. Кожные покровы чистые, обычной окраски, акроцианоз. При пальпации увеличены шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы с обеих сторон, плотной консистенции, безболезненные. В легких дыхание проводится с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД – 100/60 мм рт.ст. Пульс 96 уд. в 1 мин.

Неврологический статус: в сознании, ориентируется в собственной личности, в месте и во времени правильно. Эмоционально лабилен. Зрачки равные, фотореакция живая. Установка глазных яблок неправильная за счет двустороннего сходящегося страбизма, ограничение движений глазных яблок вверх и кнаружи, птоз справа, диплопия. Чувствительность на лице сохранена, тригеминальные точки безболезненные. Лицо асимметричное: опущен правый угол рта, лагофтальм справа, сглаженность лобных и носогубных складок справа. Дисфагия при приеме жидкой пищи. Речь невнятная. Рефлексов оральное автоматизма нет. Глоточный рефлекс отсутствует. Язык по средней линии. Вялый глубокий тетрапарез (сила в мышцах снижена до 2 баллов). Диффузная мышечная гипотония. Глубокие и периостальные рефлексы с рук и ног снижены. Гипотрофия мышц ног. Гипестезия по типу «носков». В позе Ромберга невозможно проверить. Колено-пяточную, пальце-носовую пробу невозможно

проверить из-за пареза. Менингеальных и патологических знаков нет. Симптомы натяжения отрицательные. Функции тазовых органов контролирует. Эмоционально лабилен.

Данные обследования: общий анализ крови – эритроциты $3,76 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 10^9 г/л, лейкоциты $11 \times 10^9/л$. Эозинофилия 3%, тромбоциты $307 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови: АЛТ 10 ед/л, АСТ 11 ед/л, ЛД 163 ед/л, общий белок 79 г/л. Альбумин 30 г/л, креатинин 68 мкмоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, общий билирубин 10,2 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 92,3 ед/л, ферритин 216 мкг/л, глюкоза 8,35 ммоль/л. Калий 2,8 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, триглицериды 2,05 ммоль/л, общий холестерин 4,17 ммоль/л. Коагулограмма: фибриноген 3,88, протромбиновый индекс 103%, протромбиновое время 12, АЧТВ 27.30 с, МНО 1,10. Уровень ТТГ 1,36 мМЕ/л, уровень свободного тироксина (св.Т4) 12,80 пмоль/л (оба гормона в пределах нормы). Серологические исследования (иммуноферментный анализ) на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С отрицательные. Заключение стимуляционной электромиографии: признаки поражения моторных и сенсорных волокон срединных, лучевых, больше- и малоберцовых нервов по типу аксонально-демиелинизирующей полиневропатии выраженной степени, грубее по нервам ног (М-ответ – abs).

УЗИ периферических лимфоузлов: подчелюстные, подбородочные лимфоузлы не увеличены, увеличены лимфоузлы шейные (наибольший справа 18x6 мм, слева 16x7 мм), заднешейные (справа наибольший 26x15 мм, слева 28x16 мм), надключичные (справа наибольший 10 мм, слева наибольший 19x11 мм), подключичные (справа 10 мм, слева 10,2 мм), подмышечные (справа наибольший 41x16 мм, слева 34x19 мм), паховые (справа наибольший 28x9,4 мм, слева – 28x10 мм). УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, уплотнение синусов почек, увеличенные лимфоузлы в воротах печени и селезенки.

Заключение рентгеновской компьютерной томографии органов клетки: внутригрудная и периферическая лимфаденопатия, правосторонний паракопальный плеврит.

Заключение КТ головного мозга: признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

С диагностической целью была произведена открытая биопсия увеличенного шейного лимфоузла. Микро-

скопическое описание материала: фрагменты лимфоидной ткани с нарушенной структурой, отмечается диффузно-очаговая пролиферация атипичных лимфоцитов среднего размера. Опухолевые клетки с экспрессией CD4, CD5, bcl-2, CD2, CD43, EBV, при отсутствии рах5, CD79a, CD10, CD15, CyclinD1, CD138, CD30, EMA, MUM1, bcl-6, CD1a, CD246, CD56, CD57, TdT. Выявлена экспрессия CD34 сосудами, CD23 в сохранных участках сети фолликулярных дендритных клеток. Заключение: неспецифицированная Т-клеточная лимфома.

Больному были проведены 5 сеансов дискретного плазмафереза, терапия внутривенным иммуноглобулином, антибиотикотерапия и противовирусное лечение без желаемого результата.

Состояние пациента резко ухудшалось из-за признаков дыхательной недостаточности, в связи с чем был переведен на ИВЛ. Несмотря на проводимое лечение, у больного нарастала дыхательная недостаточность, которая и явилась причиной смерти на 22-е сут после госпитализации.

Заключение. Таким образом, данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, заключение иммуногистохимического исследования удаленного шейного лимфоузла – неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, указание на недавно перенесенную вирусную инфекцию в анамнезе, острое развитие наружной офтальмоплегии, гипорефлексии и атаксии, а также данные ЭМГ, подтверждающие наличие полиневропатии, позволили установить диагноз: неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, сочетанная с синдромом Миллера Фишера.

Временное совпадение развития неврологических нарушений с Т-клеточной лимфомой с большой вероятностью позволяет предположить их паранеопластический характер. Хотя СМФ классически ассоциируется с инфекционными заболеваниями, в первую очередь, с *Campylobacter jejuni* и *Haemophilus influenza* [17], в литературе описаны клинические наблюдения развития СМФ у пациентов с раком легкого [10], лимфомой Беркитта [8].

В представленном нами случае обращает внимание тяжелое течение неврологических нарушений, а именно развитие тяжелого вялого пареза с развитием дыхательной недостаточ-

ности, поражение мимических мышц. Согласно мнению профессора О.С. Левина, подобные случаи могут быть результатом «наложения» СМФ на синдром Гийена-Барре [3].

Ограничением нашего наблюдения, несомненно, являются отсутствие исследования сыворотки крови на антитела к ганглиозидам, которые выявляются у 95% пациентов с СМФ; исследование спинномозговой жидкости для определения белково-клеточной диссоциации. В связи с этим мы не можем достоверно констатировать развитие неврологических нарушений в рамках Т-клеточной лимфомы, а только обратить внимание на их сочетание. Следовательно, ответ на вопрос, можно ли развившийся у больного синдром Миллера Фишера рассматривать как паранеопластический синдром, связанный с неспецифицированной периферической Т-лимфомой, остается спорным и сомнительным. Следует отметить, что во многих исследованиях установлена триггерная роль вирусов Эпштейна-Барр и цитомегаловирусной инфекции в возникновении как лимфом, так и синдрома Миллера Фишера. У данного пациента были обнаружены оба вируса в фазе репликации, которые могли послужить пусковым механизмом в одновременном развитии двух абсолютно разных заболеваний. Кроме того, у пациента не были определены онко-невроральные антитела, используемые в качестве одного из критериев постановки достоверного или вероятного паранеопластического неврологического синдрома. Тем не менее данный клинический пример демонстрирует возможность сочетания синдрома Миллера Фишера с неспецифицированной периферической Т-клеточной лимфомой, представляющей собой агрессивное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Проведенное патогенетическое лечение выявленного синдрома не вызвало улучшения состояния больного и не повлияло на ожидаемый неблагоприятный прогноз основного злокачественного заболевания, по поводу которого химиотерапия не была проведена ввиду крайне тяжелого состояния пациента. Вышеописанная сочетанная патология подтверждает необходимость проведения онкологического поиска у пациентов с синдромом Миллера Фишера и обязательного определения онко-невро-альных антител, используемых в диагностике паранеопластического неврологического синдрома, встречающегося при злокачественных опухолях различного гистогенеза.

Литература

1. Болотная Л. А., Сербина И. М. Паранеопластические дерматозы // *Международ. медицин. ж-л.*. 2008. № 3. С. 86–90.
2. Bolotnaya L. A., Serbina I. M. Paraneoplastic dermatoses // *International Medical Journal*. 2008. No. 3. pp. 86-90.
3. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) // *Международ. неврологич. ж-л.* – 2011. – 8(46).
4. Evtushenko S.K. Paraneoplastic neurological syndromes (clinic, diagnosis and treatment options) // *MNZH*. 2011. №. 8(46).
5. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. – М.: МИА, 2016. – 480 с.
6. Levin O.S. Polyneuropathies: clinical guidelines. Moscow: MIA, 2016. 480 p.
7. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена – Барре: Диагностика и лечение: монография. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 72–73.
8. Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain-Barre syndrome: Diagnosis and treatment. Monograph. Moscow: MEDpress-inform, 2011. P. 72-73.
9. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Минск: Беларуская навука, 2010. – 259 с.
10. Ponomarev V.V. Autoimmune diseases in neurology. Minsk: Belarus Science, 2010. 259 p.
11. Фурсова Л. А., Лихачева Е. М. Паранеопластические спинальные синдромы (научный обзор и личное наблюдение) // *Международ. неврологич. ж-л.* 2017. № 4 (90). С. 69–76.
12. Fursova L. A., Likhacheva E. M. Paraneoplastic spinal syndromes (scientific review and personal observation) // *International Neurological Journal*. 2017. No. 4 (90). pp. 69–76.
13. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. и др. Паранеопластический неврологический синдром. Новосибирск, 2016. 172 с.
14. Schneider N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. et al. Paraneoplastic neurological syndrome. Novosibirsk. 2016. 172 p.
15. De Silva NL, Weeratunga P, Umapathi T, et al. Miller Fisher Syndrome Developing as a Parainfectious Manifestation Of Dengue Fever: A Case Report and Review of The Literature. *Journal of Medical Case Reports* 2019; 13(1):120.
16. Gentile S., Messina M., Rainero I. et al. Miller Fisher syndrome associated with Burkitt's lymphoma // *Eur J Neurol*. 2006 Apr;13(4):430. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01254.x.
17. Hela, J., Mariem, K., Saloua, F. et al. Miller Fisher Syndrome revealing a lung carcinoma: Paraneoplastic origin of Miller Fisher Syndrome? *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(5):332-334. doi: 10.1016/j.neurol.2018.07.012
18. Lee SY, Lee YH, Chun BY, Lee SY, Cha SI, Kim CH, Park JY, Lee J. An adult case of Fisher syndrome subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection. *Journal of Korean Medical Science*. 2013;28(1):152-155. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.1.152>
19. Maddison P. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome without ophthalmoplegia: clinical and immunological features. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001;71:282-283.
20. Muñoz AE. Multiple cranial nerve neuropathies, ataxia and areflexia: Miller Fisher syndrome in a child and review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(4):661. doi: 10.1016/j.ajem.2016.07.042.
21. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and

treatment. Mayo Clinic Proceedings 2010 Sep;85(9):838-54.

15. Ryu WY, Kim YH, Yoon BA, et al. Pattern of Extraocular Muscle Involvements in Miller Fisher Syndrome. Journal

of Clinical Neurology 2019; 15(3):308-12.

16. Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barre syndrome (Fisher syndrome). Journal of Neuroophthalmology. 2009;29:312- 324.

17. Spyromitrou-Xioufi P, Ntoulis G., Ladomenou F. et al. Miller Fisher Syndrome Triggered by Infections: A Review of the Literature and a Case Report // J Child Neurol. 2021 Aug;36(9):785-794. doi: 10.1177/0883073820988428.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.33

УДК 617.741-004.1-053.1

М.С. Саввина, О.Н. Иванова, В.Б. Егорова, Т.Е. Бурцева ВРОЖДЕННАЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ КАТАРАКТА У РЕБЕНКА САХА

В статье представлен клинический случай врожденной аутосомно-рецессивной катаракты, впервые выявленный у ребенка саха 3 лет. Врожденная катаракта – относительно редкая патология, встречающаяся у детей, но часто является причиной слабовидения и слепоты. От раннего выявления и лечения заболевания зависит восстановление зрения ребенка. Исследования показывают, что от 30 до 50% врожденных катаракт вызваны генетическими мутациями.

Ключевые слова: врожденная катаракта, дети, пороки развития, генетика.

The article presents a clinical case of congenital autosomal recessive cataract, first identified in a 3-year-old Sakha child. Congenital cataract is a relatively rare pathology found in children, but it is often the cause of visual impairment and blindness. The restoration of a child's eyesight depends on the early detection and treatment of the disease. Studies show that 30 to 50% of congenital cataracts are caused by genetic mutations.

Keywords: congenital cataracts, child, malformation, genetics.

Введение. Катарактой называют заболевание, приводящее к помутнению хрусталика (любое светорассеивающее помутнение хрусталика). Врожденная катаракта, также известная как катаракта новорожденных – внутриутробное помутнение хрусталика. По данным статистики, врожденная катаракта является причиной слепоты у детей от 5 – 20% [1,3,4,9]. Различают односторонние и двусторонние катаракты. Их можно классифицировать по морфологии, предполагаемой или определенной генетической причине, наличию специфических метаболических нарушений или связанных с ними глазных аномалий или системных признаков [8,13]. Врожденная катаракта фенотипически и генотипически гетерогенна и может возникать изолированно или в сочетании с другими системными заболеваниями. Значительный прогресс был достигнут при выявлении молекулярно-генетической основы катаракты [6].

Глаз начинает развиваться на 22-й день беременности. Хрусталик развивается из поверхностной эктодер-

мы. Большинство факторов роста фибробластов, продуцируемых в стекловидном теле, необходимы для дифференциации волокон вторичной линзы, поскольку полярность линзы обусловлена фактором роста, регулирующим фибробласты [1,2,6]. PAX6, PITX3, с-Maf и FOXE3 – гены, которые кодируют белки, играющие роль транскрипционного фактора в развитии хрусталика. Мутация любого белка приводит к дефектной продукции линзы. Передние эпителиальные клетки хрусталика сохраняют свою морфологию и пролиферативную способность, а задние эпителиальные клетки образуют первичное волокно линзы [2,9].

У многих детей с врожденной катарактой этиология не идентифицирована, однако многие авторы склоняются к аутосомно-доминантному типу наследования. Наиболее распространенная причина большинства двусторонних врожденных катаракт – это генетическая мутация. По данным эпидемиологов, четверть всех врожденных катаракт являются наследственными [8]. Выявлено более пятнадцати катаракт, и наследование чаще всего аутосомно-доминантное. Вариация фенотипа катаракты является результатом мутации в генах *CRYAA*, *CRYAB*, *CRYBB1*, *CRYBB2*, *CRBB3*, *CRYGC* и *CRYGD* [2,7,8,11]. Врожденная аутосомно-рецессивная катаракта является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний среди тюркоязычного на-

селения Якутии (Восточная Сибирь, Россия). Якутскими генетиками под руководством к.б.н. Н.А. Барашкова выявлена молекулярно-генетическая основа данного заболевания: мутация в гене *FYCO1*, носительство мутации с.1621C>T [5].

Мутация оказывает влияние на структуру хрусталика глаза. Исследования некоторых авторов указывают на то, генетическая мутация приводит к изменению белков кристаллинов, белков коннексинов, факторов роста и метаболизма липидов [11]. Многообразие клинических проявлений врожденной катаракты может быть обусловлено тем, что мутация одного гена приводит к разным фенотипическим изменениям в разных семьях. В то же время различные генетические мутации могут проявляться одинаково, и этот факт позволяет предположить, что есть и другие факторы, участвующие в морфологических изменениях [1,2,7].

Хирургическое вмешательство в раннем возрасте и последующая коррекция зрения могут способствовать своевременной социальной адаптации ребенка. Поздняя операция может стать причиной сенсорной депривации и таких осложнений, как косоглазие, нистагм, формирование неправильной фиксации. Чем раньше будет проведена операция, тем лучше прогноз восстановления зрения ребенка [1,4]. Несмотря на раннее оперативное лечение, в последующем у детей могут развиваться осложнения [1,2,14].

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск, maia_savvina@mail.ru; **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, veraborisovna@yandex.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru

Врожденная катаракта может быть вызвана инфекциями, с которыми женщина контактировала во время беременности. К основным инфекциям, имеющим повышенный риск развития катаракты, относятся вирус краснухи, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, токсоплазмоз.

В профилактических целях необходимо исключить контакт беременной женщины с инфекционными больными, также минимизировать воздействие алкоголя, курения, тератогенных лекарств, облучения. Раннее выявление хромосомных патологий позволяет принять решение о прерывании беременности. Специфической профилактики врожденной катаракты не существует [2,10,12].

Таким образом, врожденная катаракта нуждается в раннем распознавании и хирургическом вмешательстве, чтобы обеспечить хорошие клинические результаты.

Цель исследования: описание клинического случая врожденной катаракты у ребенка 3 лет.

Клинический пример. Пациент 3., 3 года, сахара, ребенок от 8-й беременности, 4-х родов. Беременность протекала в первой половине с токсикозом, во второй половине – отеками, анемией, гестационным сахарным диабетом, ОРВИ на сроке 26 недель. Роды в срок, вес ребенка при рождении 3350 г, длина тела 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан домой на 6-е сут в удовлетворительном состоянии под наблюдением участкового педиатра по месту жительства. Ребенок рос и развивался по возрасту. Профилактические прививки получал по календарю. Наследственность по болезням глаз не отягощена. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, халязион.

В возрасте 9 месяцев родители заметили, что ребенок приближает мелкие предметы и игрушки к лицу и рассматривает, наклоняя голову вбок. Ввиду отсутствия врача-офтальмолога в районной больнице ребенок не был осмотрен. В возрасте 3 лет направлен в Республиканскую больницу №1 – Национальный центр медицины (РБ№1-НЦМ) с диагнозом: Часто болеющий ребенок. Нарушение зрения.

После осмотра офтальмолога впервые установлен диагноз: Врожденная зонюлярная двусторонняя катаракта. Направлен в офтальмологическое отделение РБ №1-НЦМ на обследование и решение вопроса об оперативном лечении. Рекомендована консультация врача-генетика и аллерголога-иммунолога.

Офтальмологическое исследование: глазное яблоко в правильном положении, подвижность в полном объеме. Веки: справа на верхнем веке след от небольшого инфильтрата, выступающий над уровнем на 0,1 мм, безболезненный, слезные точки в норме. Конъюнктивы спокойная. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины. Влага передней камеры прозрачная. Зрачок круглый, 3 мм в диаметре, реакция на свет содружественная. Радужка не изменена. Хрусталик имеет помутнение, больше слева, неомогенное, неправильной формы, в центре. Стекловидное тело: без особенностей. Глазное дно: ДЗН бледно-розовой окраски, границы четкие. Артерии немного сужены, ход не изменен. Вены нормального калибра, ход не изменен. Сетчатка не изменена.

Скиаскопия: ПЗ0, OD =18.55 мм, OS =18.5 мм, ВГД Icare OD=13 мм рт.ст; OS =13 мм.рт.ст.

УЗИ ОУ: уплотнение капсул хрусталика, стекловидное тело акустически прозрачно, сетчатка прилежит, контур ровный.

Данные генетического исследования:

1) в результате проведенного молекулярно-генетического исследования пробанда на мажорную мутацию в гене *FYCO1* выявлено носительство мутации с1621C>T в гомозиготном состоянии, вызывающей наследственное заболевание катаракта 18 (катаракта аутосомно-рецессивная врожденная 2);

2) в результате проведенного молекулярно-генетического исследования матери на мажорную мутацию в гене *FYCO1* выявлено носительство мутации с.1621C>T в гетерозиготном состоянии, вызывающей наследственное заболевание катаракта 18 (катаракта аутосомно-рецессивная врожденная 2);

3) в результате проведенного молекулярно-генетического исследования отца на мажорную мутацию в гене *FYCO1* выявлено носительство мутации с.1621C>T в гетерозиготном состоянии, вызывающей наследственное заболевание катаракта 18 (катаракта аутосомно-рецессивная врожденная 2).

На основании жалоб, данных осмотра, инструментальных и лабораторных данных выставлен клинический диагноз: Врожденная аутосомно-рецессивная неполная катаракта (Q12.0).

Ребенок направлен в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени

Гельмгольца» МЗ РФ на оперативное лечение.

Заключение. На основании представленного клинического случая можно сделать вывод, что диагностика патологии и оперативное лечение произведены поздно (ребенку 3 года). Независимо от типа катаракты необходимы раннее выявление и лечение, так как от этого зависит восстановление зрения у ребенка.

Литература

1. Диагностика, мониторинг и лечение детей с врожденной катарактой / Л.А. Катаргина [и др.] // Детская офтальмология. Федеральные клинические рекомендации. СПб., 2016. Diagnosis, monitoring and treatment of children with congenital cataract / Katargina L.A. [et al.] // Pediatric ophthalmology. Federal Guidelines. SPb. 2016.
2. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
3. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
4. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
5. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
6. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
7. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
8. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
9. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.
10. Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования // 2021. Т.16. №4. С. 47 – 54. Doi: 10.17816 / rpoj84931.

10. Madsing A., Nischal K. Pediatric cataract: challenges and future directions. Clin. Ophthalmol. 2015. 7(9). P.77 – 90. Doi: 10.2147 / OPTH.S59009.

11. Pichi F., Lembo A., Scrafino M. et al. Genetics of congenital cataract. Dev. Ophthalmol. 2016. 57. P.1 -14. Doi: 10.1159 / 000442495.

12. Sheeladevi S., Lawrenson J.G., Fielder A.R. et al. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. Eye 30. 2016. P. 1160 – 1169. Doi: 10.1038 / eye/ 2016.156.

13. Tartarella M.B., Britez – Colombi G.F., Milhomen S. et al. Pediatric cataracts: clinical aspects, frequency of strabismus and chronological, etiologial and morphological

features. Arg, Bras. Ophthalmol. 2014. 77(3). P. 143 – 147. Doi: 10.5935 / 0004 – 2749. 20140037.

14. Wu X., Long E., Lin H. et al. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta – analysis. Sci. Rep. 2016. 6. P. 1 – 10. Doi: 10.1038 / 28564.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.34

УДК 616-381-002.17-052.3

С.А. Николаева, В.Б. Егорова, С.А. Кондратьева, А.Ю. Тарасов, Е.П. Яковлев, Я.А. Мунхалова, С.А. Евсева **РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У РЕБЕНКА**

В статье представлен клинический случай редкой воспалительной миофибробластической опухоли брюшной полости у мальчика 6 лет. У ребенка отмечалась высокая лихорадка, в лабораторных анализах выявлено повышение белков острой фазы, по данным инструментальных исследований – большая опухоль брюшной полости, без четкой органопринадлежности. При лапароскопической ревизии установлена возможность тотального удаления опухоли, выполнена лапаротомия, и опухоль была радикально удалена.

Ключевые слова: редкие опухоли, дети, воспалительная миофибробластическая опухоль, транслокация гена ALK.

The article presents a clinical case of a rare inflammatory myofibroblastic tumor of the abdominal cavity in a 6-year-old boy. The child had a high fever, laboratory tests revealed an increase in acute phase proteins, and according to instrumental studies - a large tumor of the abdominal cavity, without a clear organ affiliation. During laparoscopic revision, the possibility of total tumor removal was established; laparotomy was performed and the tumor was radically removed.

Keywords: rare tumors, children, inflammatory myofibroblastic tumor, ALK gene translocation.

Введение. Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) – редкая опухоль с неопределенным биологическим поведением, для которой характерна гетерогенность как гистологической картины, так и молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе его развития [1]. Этиология и патогенез ВМО до конца не изучены. Описаны несколько факторов риска, включая курение, травму и системную IgG4-ассоциированную склерозирующую болезнь, также существуют гипотезы, предполагающие неадекватный иммунологический ответ на повреждение тканей. В качестве этиологиче-

ских агентов чаще рассматриваются вирус герпеса человека 8-типа и вирус Эпштейна-Барр [6]. Диагноз ВМО долгое время был диагнозом исключения с широким дифференциальным диагнозом, варьирующимся от локального воспалительного процесса и идиопатического забрюшинного фиброза до воспалительной фибросаркомы. Выявление перестроек гена *ALK* внесло значительный вклад в понимание механизмов, лечения этой редкой мезенхимальной опухоли.

Наиболее часто данное заболевание описано в детском и юношеском возрасте, в основном локализуется в легких, брюшной полости, забрюшинном пространстве и мягких тканях таза. ВМО имеет характер локального инвазивного роста, может рецидивировать, но при этом редко метастазирует [2, 3]. Клиническая картина зависит от локализации опухоли, часто сопровождается общими симптомами воспаления в виде лихорадки или недомогания. К лабораторным проявлениям ВМО относятся лейкоцитоз, повышение уровня белков острой фазы: С-реактивного белка, СОЭ, фибриногена. Рентгенологическая картина ВМО неспецифична и часто интерпретируется как злокачественные новообразования. Гисто-

логическое исследование является решающим в постановке правильного диагноза [5].

На молекулярном уровне примерно половина ВМО содержат клональную цитогенетическую aberrацию – транслокацию гена *ALK*, что позволяет дифференцировать ВМО от других веретенноклеточных опухолей у детей и является мишенью при неоперабельных и рецидивирующих случаях. Радикальная операция является основой в лечении ВМО [1].

В целом ретроспективные исследования показали, что ВМО имеет благоприятный прогноз. 5-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) и общая выживаемость (OS) составляют 82,9 и 98,1% соответственно [7].

Цель исследования: описание редкого случая воспалительной миофибробластической опухоли в брюшной полости у ребенка.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента, находившегося в онкогематологическом и хирургическом отделениях ПЦ ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева». В онкогематологическом отделении проведено полное углубленное обследование. Проведены лабораторные анализы

Педиатрич. центр ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева», г. Якутск: **НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна** – врач-онколог, gematologia@mail.ru, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – врач-онколог, **ТАРАСОВ Антон Юрьевич** – зав. отд., **Яковлев Евгений Прокопьевич** – зам. директора.

ЕГОРОВА Вера Борисовна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, veraborisovna@yandex.ru; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП.

(общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы) и инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости, МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением). Гистологическое исследование операционного материала проведено в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

Клинический случай. Мальчик 6 лет, заболел остро с повышением температуры тела 38,5° С. При обследовании в условиях ЦРБ в клиническом анализе крови был выявлен лейкоцитоз до 11 тыс./мкл с нейтрофильным сдвигом, нормохромная анемия с гемоглобином 82 г/л, тромбоцитоз 874 тыс./мкл, ускоренное СОЭ 60 мм/ч. Была назначена антибактериальная терапия в комбинации 2 препаратов: цефотаксима 610 мг х 3 раза в/в, амикацина 135 мг х 2 в/в и гепарин, однако эффекта от лечения не было. В связи с высокой лихорадкой, нарастающей гиперфибриногенемией и СОЭ с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром был госпитализирован в Педиатрический центр ГАУ РС(Я) «РБ №1- НЦМ им. М.Е. Николаева».

При поступлении состояние ребенка тяжелое, обусловлено лихорадкой 39 °С, отмечалась выраженная бледность кожного покрова, периферические лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличены. Пальпировалось образование из-под левого подреберья +4 см. Дыхание, гемодинамика, мочеиспускание не нарушены. В клиническом анализе крови выявлена тяжелая нормохромная анемия (Hb 60г/л), лейкоцитоз 11 тыс./мкл с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз до 1000 тыс./мкл, ускоренное СОЭ 78 мм/ч, гиперфибриногенемия (12 г/л), повышенный уровень Д димера (3,69 мкг/мл) и СРБ (236 мг/л). В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи без патологии.

С диагностической целью была выполнена компьютерная томография грудной и брюшной полости. Выявлено образование брюшной полости размерами 3*4,5*7,5 см, с накоплением контрастного вещества. Образование прилежит к хвосту поджелудочной железы, петлям кишечника (рис. 1).

В онкогематологическом отделении были проведены исследования для определения распространенности опухолевого процесса, признаков метастазирования не выявлено.

Также было выполнено МРТ исследование (рис.2).

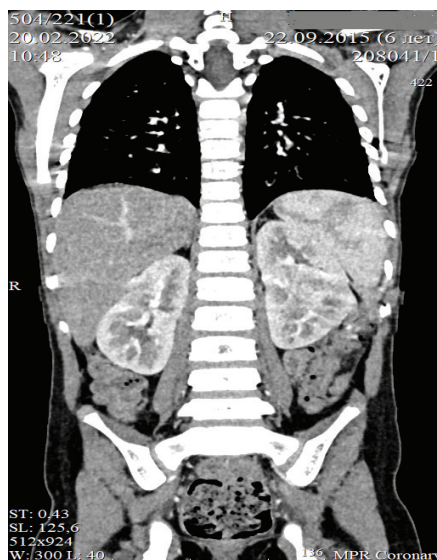


Рис. 1. КТ грудной клетки и брюшной полости: образование брюшной полости

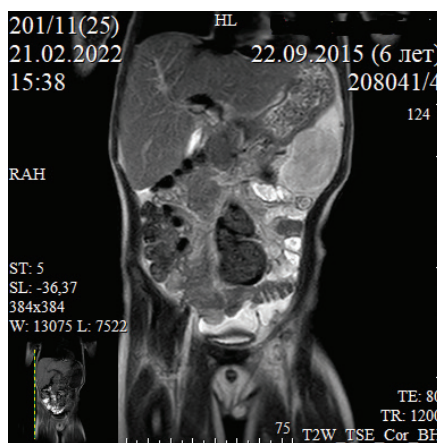


Рис. 2. МРТ брюшной полости: образование правой половины живота



Рис. 3. Фото операции: опухолевидное образование

По данным МРТ и КТ определить органопринадлежность не удалось, поэтому для определения гистологической принадлежности и ревизии опухоли была запланирована лапаро-

скопическая биопсия. При лапароскопической ревизии брюшной полости на верхнем этаже слева было обнаружено опухолевидное образование, интимно прилежащее к телу желудка по большой кривизне и поперечно-ободочной кишке, размером 12х8,0см. Интраоперационно был создан консилиум, решением которого с учетом высокой васкуляризации образования и возможности полного удаления опухоли решено перейти на открытый доступ. После трехкратной обработки слева выполнен поперечный разрез – лапаротомия. Опухолевидное образование вывихнуто в рану (рис. 3).

При ревизии образование интимно прилегает к телу желудка по большой кривизне и поперечно-ободочной кишке. Аппаратом Лигашу образование отсечено, удалено. Взята биопсия лимфатических узлов желудочно-ободочной связки №1, брыжеечно-поперечно-ободочной связки №2. Образование и лимфоузлы были направлены на гистологическое исследование в НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева.

На вторые сутки после удаления образования отмечаются нормализация температуры, СОЭ, постепенное снижение уровня фибриногена и СРБ, тромбоцитов до нормы.

По данным гистологического исследования опухоль в толстой фиброзной капсуле, края резекции без опухолевого роста. Неопластическая ткань представлена длинными переплетающимися пучками клеток веретеновидной формы среднего размера с небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы и овоидными ядрами. Строма склерозирована с обильной лимфоцитарной инфильтрацией. Выявлена экспрессия SMA, ALK D5F3. Лимфатические узлы №1, 2 без роста опухоли.

Материал далее был направлен на молекулярно-генетическое исследование в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Методом обратнo-транскрипционной ПЦР, секвенирования выявлена несбалансированная экспрессия гена *ALK*, обнаружен химерный транскрипт TPM4ex7-ALKex20. Таким образом, у ребенка выявлена мишень для таргетной терапии, которая может быть зарезервирована на случай нерезектабельного рецидива заболевания. При контрольном исследовании данных за рецидив опухоли у ребенка не получено.

Заключение. Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) – редкая опухоль у детей с промежуточным биологическим поведением.

Основным методом диагностики является гистологическая верификация с использованием иммуногистохимических методов. Стандартом лечения является радикальное хирургическое лечение с отрицательными краями резекции [4]. При наличии экспрессии гена используются таргетные препараты как вторая линия терапии или в случае нерезектабельных опухолей.

Литература

1. Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы / А.М. Сулейманова, Д.Ю. Качанов, Е.Н. Имянитов [и др.] // Российский журнал детской

гематологии и онкологии. 2020. 7(2). С. 64–77.

Inflammatory myofibroblastic tumors in children: a literature review / Suleymanova A.M., Kachanov D.Yu., Imyanitov E.N. [et al.] // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020. 7(2). P. 64-77.

2. Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol.* (2008) 61:428–37. doi: 10.1136/jcp.2007.049387

3. Patnana M., Sevrukov A.B., Elsayes K.M., Viswanathan C., Lubner M., Menias C.O. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol.* (2012) 198:W217–27. doi: 10.2214/AJR.11.7288

4. Krzysztof Siemion, Joanna Reszec-Gielazyn, Joanna Kisluk, Lukasz Roszkowiak, Jakub Zak, Anna Korzynska. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? – A systematic review. *Advances in Medical Sciences.*

Volume 67, Issue 1, 2022. Pages 129-138, ISSN 1896-1126.

5. Cantera J.E., Alfaro M.P., Rafart D.C., Zalazar R., Muruzabal M.M., Barquín P.G., Pérez I.V. Inflammatory myofibroblastic tumours: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2015 Feb;6(1):85-96. doi: 10.1007/s13244-014-0370-0. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25519466; PMCID: PMC4330239.

6. Gros L., Dei Tos A.P., Jones R.L., Digkila A. Inflammatory Myofibroblastic Tumour: State of the Art. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 27;14(15):3662. doi: 10.3390/cancers14153662. PMID: 35954326; PMCID: PMC9367282.

7. Mahajan P., Casanova M., Ferrari A., Fordham A., Trahair T., Venkatramani R. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges. *Curr Probl Cancer.* 2021 Aug;45(4):100768. doi: 10.1016/j.cup.2021.100768. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34244015.



Выход в свет 30.03.2024. Формат 60x84 1/8. Физ.л.17. Тираж 100 экз.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.