

1(65) `2019

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ISSN 1813-1905 (print)

ISSN 2312-1017 (online)



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

1(65) `2019

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
Николаев В.П., д.м.н.
науч. редактор Платонов Ф.А., 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)
Миринова Г.Е., д.б.н., профессор (Якутск)
Михайлова Е.И., д.пед.н., профессор (Якутск)
Нельсон Дебора, MD, профессор (США)
Никитин Ю.П., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Новосибирск)
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)
Пузырев В.П., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Томск)
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)

Редакторы
Чувашова И.И.,
Кононова С.И.,
(англ.яз.) Семенова Т.Ф.

Компьютерная верстка
Николашкиной А.А.

Адрес издательства, редакции:
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4,
ЦОМид НЦМ, корпус С1-01,
тел./факс (4112) 32-19-81;
тел. 39-55-52
yscredactor@mail.ru
e-mail: ymj-red@mail.ru
http: // www.ymj.mednauka.com

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Выходит 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Колонка главного редактора	5	Editor-in-Chief column
Горохов А.В. Территориальному Фонду обязательного медицинского страхования Республики Саха (Якутия) 25 лет	6	Gorokhov A.V. The 25th anniversary of the Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of the Sakha Republic (Yakutia)
Оригинальные исследования		Original researches
Кашуба Э.А., Антонова М.В., Дроздова Т.Г., Ханипова Л.В., Любимцева О.А., Огошкова Н.В., Чехова Ю.С. Прогностическое значение динамики цитокинов при Эпштейна-Барр-вирусном инфекционном мононуклеозе в зависимости от возраста ребенка	7	Kashuba E.A., Antonova M.V., Drozdova T.G., Khanipova L.V., Lyubimtseva O.A., Ogoshkova N.V., Chekhova Yu.S. The prognostic value of cytokine dynamics at Epstein-Barr viral infectious mononucleosis, depending on the age of a child
Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Ассоциация показателей циркулирующего лептина с клинико-морфологическими проявлениями гастрита в зависимости от индекса массы тела у школьников без ожирения	10	Polivanova T.V., Vshivkov V.A. Association of the indices of circulating leptin with gastritis clinical morphological signs depending on body mass index in schoolchildren without obesity
Андреева И.В., Виноградов А.А., Жесткова Т.М., Калина Н.В., Симаков Р.Ю., Симакова Е.С., Григорьев А.С., Святивода Р.В. Сопоставительный анализ экспериментальных показателей внутрикожного напряжения кислорода с параметрами микроциркуляции	14	Andreeva I.V., Vinogradov A.A., Zhestkova T.M., Kalina N.V., Simakov R.Yu., Simakova E.S., Grigoriev A.S., Svyativoda R.V. A comparative analysis of the experimental indicators of intracutaneous oxygen tension with microcirculation parameters
Корнетова Е.Г., Коваль С.Д., Корнетов А.Н., Паршукова Д.А., Иванова С.А., Семке А.В., Гусакова С.В., Бохан Н.А. Мозговая патология при шизофрении: связь с клиническими и конституциональными факторами	17	Kornetova E.G., Koval S.D., Kornetov A.N., Parshukova D.A., Ivanova S.A., Semke A.V., Gusakova S.V., Bokhan N.A. Brain pathology in schizophrenia: association with clinical and constitutional factors
Торопова А.А., Муруев Б.А., Разуваева Я.Г., Николаева И.Г., Мондодоев А.Г. Антиоксидантная активность адаптогенного растительного средства в модельных системах <i>in vitro</i>	21	Toropova A.A., Muruev B.A., Razuvaeva Y.G., Nikolaeva I.G., Mondodoyev A.G. Antioxidant activity of adaptogenic plant remedy in model systems <i>in vitro</i>
Константинова Л.И., Семенова Е.И., Охлопкова Е.Д., Ефремова А.В., Олесова Л.Д., Кривошапкина З.Н., Яковлева А.И., Григорьева А.А., Миронова Г.Е. Морфофункциональные признаки организма спортсменов-единоборцев Якутии	24	Konstantinova L.I., Semenova E.I., Okhlopkova E.D., Efremova A.V., Olesova L.D., Krivoshapkina Z.N., Yakovleva A.I., Grigorieva A.A., Mironova G.E. Morphofunctional indicators of organism of the athletes-wrestlers of Yakutia
Методы диагностики и лечения		Diagnostic and treatment methods
Захаров П.И., Охлопков М.Е., Лугинов Н.В., Васильев А.И., Портнягин П.П., Сивцев В.С., Ломоносов С.В., Павлов В.И., Васильев А.Г., Максимова А.А., Томская Т.Ю., Федорова А.А., Булатов А.В., Коростелев А.С., Бугаев Г.Д., Тотонов А.М. Первая трансплантация сердца человека в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации	28	Zakharov P.I., Okhlopkov M.E., Luginov N.V., Vasilyev A.I., Portnyagin P.P., Sivtsev V.S., Lomonosov S.V., Pavlov V.I., Vasilyev A.G., Maksimova A.A., Tomskaya T.Yu., Fedorova A.A., Bulatov A.V., Korostelev A.S., Bugaev G.D., Totonov A.M. The first human heart transplant in the Far Eastern Federal District of the Russian Federation
Винокуров Р.Р., Тобохов А.В., Максимов А.В., Николаев В.Н. Технические особенности лапароскопической резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии	31	Vinokurov R.R., Tobokhov A.V., Maksimov A.V., Nikolaev V.N. Technical features of laparoscopic kidney resection with superselective balloon embolization of the renal artery
Адлейба С.Т., Сидоров А.В., Когония Л.М. Способ оптимизации таргетной терапии пациентов с генерализованной формой ГИСО	35	Adleiba S.T., Sidorov A.V., Kogonia L.M. Method of optimization of targeted therapy in patients with GIST generalized form
Кириллина М.П., Кононова И.В., Иванова А.К., Воронцова В.А., Лушникова Е.Л. Внедрение метода жидкостной цитологии для совершенствования диагностики заболеваний шейки матки	37	Kirillina M.P., Kononova I.V., Ivanova A.K., Vorontsova V.A., Lushnikova E.L. The implementation of liquid-based cytology to improve diagnostics of cervix uterus diseases
Карасёв М.С., Стадникова И.А., Куцый М.Б. Оптимизация аутоплазмодонорства у беременных	40	Karasev M.S., Stadnikova I.A., Kutsyy M.B. Optimization of autoplasmadonation during pregnancy
Гасанова Б.М., Полина М.Л., Дуглас Н.И. Рациональные методы диагностики типов хронического эндометрита после прерывания беременности у женщин с хроническим пиелонефритом и анемией	42	Gasanova B.M., Polina M.L., Douglas N.I. Rational methods of diagnostics of chronic endometritis types after pregnancy termination among women with chronic pyelonephritis and anemia



- Ферубко Е.В., Николаев С.М., Пупыкина К.А., Даргаева Т.Д.
Оценка противоязвенного действия многокомпонентного
растительного экстракта в условиях эксперимента
Македонова Ю.А., Фомичев Е.В., Жмеренецкий К.В.,
Юркевич А.В., Ушницкий И.Д.
Анализ микроциркуляторных нарушений у больных
красным плоским лишаем слизистой полости рта
Антонова А.А., Стрельникова Н.В., Старовойтова Е.Л.,
Шевченко О.Л., Туркутюков В.Б., Жмеренецкий К.В.,
Федорченко Ю.Л., Зайцева Е.А.
Дополнительные методы диагностики для планирования
профилактики кариеса зубов и его осложнений у детей
- Здоровый образ жизни. Профилактика**
- Ханды М.В., Никифорова Т.И., Черноградский А.И.,
Маркова С.В., Аммосова А.М., Захарова Н.М.,
Артамонова С.Ю., Степанова Л.А.
Распространенность курения среди детей
подросткового возраста города Якутска
- Организация здравоохранения, медицинской науки
и образования**
- Тимофеев Л.Ф., Петрова П.Г., Борисова Н.В.,
Туркебаева Л.К., Тимофеев А.Л.
Заболееваемость населения в Центральной
экономической зоне Республики Саха (Якутия)
- Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология**
- Петрова П.Г., Борисова Н.В., Кривошапкин В.Г., Маркова С.В.
Роль экспедиционных исследований в изучении здоровья
населения Вилюйского региона
Платонов Т.А., Нюкканов А.Н., Степанов К.М.,
Кузьмина Н.В., Протодьяконова Г.П., Горохова А.И.
Эколого-токсикологические факторы, способствующие
распространению потенциально опасных
для здоровья человека биогельминтозов рыб Якутии
Макаров В.Н.
Оценка санитарно-экологического неблагополучия
по редокс-потенциалу снежного покрова
- Актуальная тема**
- Зайкова З.А., Баранова Л.Ю., Рыбченко Н.В., Архинчеева Д.А.
Инвалидность населения и социально-экономические факторы
- Арктическая медицина**
- Кривошапкин В.Г., Тимофеев Л.Ф.
Медико-экологические исследования
в Республике Саха (Якутия): история, реалии, перспективы
Асекритова А.С., Кылбанова Е.С.
Коморбидность клинических симптомов рефлюксной болезни
с липидно-метаболическими показателями у якутов
- Питание на Севере**
- Неустроев М.П., Тарабукина Н.П., Максимова А.Н.,
Степанов К.М., Степанова А.М.
Микробиота и санация подземных ледников
при хранении продуктов питания
- Ferubko E.V., Nikolaev S.M., Pupykina K.A., Dargaeva T.D.
Estimation of antiulcerous effect of multicomponent
plant extract in experiment
Makedonova Yu.A., Fomichev E.V., Zhmerenetsky K.V.,
Yurkevich A.V., Ushnitsky I.D.
Analysis of microcirculatory disorders in patients
with lichen ruber planus of oral mucosa
Antonova A.A., Strelnikova N.V., Starovoitova E.L.,
Shevchenko O.L., Turkutyukov V.B., Zhmerenetsky K.V.,
Fedorchenko Yu.L., Zaytseva E.A.
Additional diagnostic methods for planning the prevention
of dental caries and its complications in children
- Healthy lifestyle. Prevention**
- Khandy M.V., Nikiforova T.I., Chernogradsky A.I.,
Markova S.V., Ammosova A.M., Zakharova N.M.,
Artamonova S.Yu., Stepanova L.A.
Prevalence of smoking
among adolescents of Yakutsk
- Organization of healthcare, medical science
and education**
- Timofeev L.F., Petrova P.G., Borisova N.V.,
Turkebaeva L.K., Timofeev A.L.
Morbidity in the Central Economic Zone
of the Sakha Republic (Yakutia)
- Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology**
- Petrova P.G., Borisova N.V., Krivoshapkin V.G., Markova S.V.
The role of expeditionary research in the study of the health
of the population of the Vilyui region
Platonov T.A., Nyukkanov A.N., Stepanov K.M.,
Kuzmina N.V., Protodyakonova G.P., Gorokhova A.I.
Ecological and toxicological factors contributing
to the prevalence of potentially harmful to human health
biohelminthoses of fish of Yakutia
Makarov V.N.
Assessing air quality deterioration
by snowcover redox potential
- Actual topic**
- Zaikova Z.A., Baranova L.Yu., Rybchenko N.V., Arkhincheeva D.A.
Population disability and socio-economic factors
- Arctic medicine**
- Krivoshapkin V.G., Timofeev L.F.
Medical and environmental studies
in the Sakha Republic (Yakutia): history, realities, prospects
Asekritova A.S., Kylbanova E.S.
Comorbidity of clinical symptoms of reflux disease
with lipid-metabolic parameters in Yakuts
- Diet in the North**
- Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Maksimova A.N.,
Stepanov K.M., Stepanova A.M.
Microbiota and sanitation of underground
glaciers during food storage



Научные обзоры и лекции

- Соловьева Ю.А., Борисова Н.В., Слепцова С.С., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Соловьева Н.А.
Генетические полиморфизмы системы гемостаза
Александрова Т.Н., Павлова Н.И., Куртанов Х.А., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н.
Генетическая гетерогенность Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний
Ефремова А.В.
Бурая жировая ткань: основные этапы исследования и потенциальная роль в энергетическом балансе и ожирении
Сенжапова Э.Р., Рыков М.Ю.
Лечение детей с остеосаркомой

Точка зрения

- Слепцов С.С., Слепцова С.С., Егорова А.Г., Алексеева З.Н.
Феномен долгожительства в Якутии – миф или реальность

Случай из практики

- Гуляева Н.А., Аргунова Е.Ф., Иванова О.Н., Дмитриева Т.Г., Лугинова Е.Ф., Гурьева О.И., Золотарева Н.А., Андреева С.К., Адамова В.Д.
Гематологические нарушения у подростка на фоне химиотерапии туберкулеза
Игнатиев В.Г., Михайлова В.М., Холтосунов И.А., Кривошопкина Л.А., Дягилева Т.С., Лугинова О.А., Соловьев А.А., Сидоров Н.А., Гуляева Н.А., Иванова О.В.
Случай редкой локализации внелегочного туберкулеза и скрининг с болезнью Крона
Цай А.В.
Экзема в сочетании с дифиллоботриозом у представителя одного из коренных народов Севера

Обмен опытом

- Артамонова С.Ю., Аммосова А.М., Захарова Н.М., Маркова С.В., Степанова Л.А., Ханды М.В.
Психоземotionalный статус и состояние вегетативной нервной системы у подростков города Якутска
Тихонов Д.Г., Владимирцев В.А., Николаев В.П., Шадрин Е.Г.
Вероятные причины вилуйского энцефаломиелимита. Факты истории изучения и размышления

Из хроники событий

- Информационное письмо

Scientific reviews and lectures

- Solovyova Yu.A., Borisova N.V., Sleptsova S.S., Kurtanov Kh.A., Pavlova N.I., Solovyeva N.A.
82 Genetic polymorphisms of the hemostasis system
Aleksandrova T.N., Pavlova N.I., Kurtanov Kh.A., Mulina I.I., Yadrkhinskaya V.N.
88 Genetic heterogeneity of Ph-negative chronic myeloproliferative diseases
Efremova A.V.
92 Brown adipose tissue: the main stages of the study and the potential role in the energy balance and obesity
Senzhapova E.R., Rykov M.Yu.
94 Treatment of children with osteosarcoma

Point of view

- Sleptsov S.S., Sleptsova S.S., Egorova A.G., Alekseeva Z.N.
102 Yakutia's longevity phenomenon – a myth or reality

Clinical case

- Gulyaeva N.A., Argunova E.F., Ivanova O.N., Dmitrieva T.G., Luginova E.F., Gurieva O.I., Zolotareva N.A., Andreeva S.K., Adamova V.D.
105 The hematological disorders in the adolescent on the background of tuberculosis treatment
Ignatiev V.G., Mikhailova V.M., Kholtosunov I.A., Krivoshapkina L.A., Dyagileva T.S., Luginova O.A., Soloviev A.A., Sidorov N.A., Gulyaeva N.A., Ivanova O.V.
107 A case of rare localization of extrapulmonary tuberculosis and screening with Crohn's disease
Tsai A.V.
110 Eczema in combination with diphyllobothriasis in a representative of one of the indigenous peoples of the North

Experience exchange

- Artamonova S.Yu., Ammosova A.M., Zakharova N.M., Markova S.V., Stepanova L.A., Khandy M.V.
112 Psycho-emotional status and state of the vegetative nervous system in adolescents of Yakutsk

- Tikhonov D.G., Vladimirtsev V.A., Nikolaev V.P., Shadrina E.G.
115 Probable causes of Vilyui encephalomyelitis. Facts of the study history and reasoning

Chronicle of events

- 120 Information for the authors



КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги!



Начался новый 2019-й год, который, как и все другие, будет богат событиями, полон ежедневной созидательной работой каждого на своем месте. Для «Якутского медицинского журнала» это выпуск четырех номеров, в которых будут печатать свои материалы авторы не только из Республики Саха (Якутия), но и из других регионов России, ближнего зарубежья. Следует отметить, что в 2018 г. и в начале нынешнего года журнал не испытывал недостатка в материалах, которые, безусловно, были интересными, актуальными и в целом достаточно позитивно восприняты пользователями.

Мы живем и работаем в весьма динамичное время. Это период дальнейшего развития республики, страны в целом. Происходят изменения во всех сферах жизни. Идет поиск оптимальных путей развития, где основным кри-

терием становится не столько количественный рост, сколько качественный рывок вперед.

Министерством образования и науки России ведется постоянная работа по повышению качества научных изданий посредством оптимизации принципов формирования Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (далее Перечень). В соответствии с приказом Минобрнауки России от 12 декабря 2016 года № 1586 внесены изменения в Правила формирования Перечня, Требования к рецензируемым научным изданиям, утвержденные приказом Минобрнауки России от 12 февраля 2018 г. № 99.

Работа по формированию Перечня – процесс постоянный, непрерывный, где уточняются (исключаются и/или добавляются) научные специальности, по которым научное издание входит в Перечень. В 2018 г. Высшей аттестационной комиссией и профильными экспертными советами ВАК проведено уточнение научных специальностей и отраслей наук, по которым научные издания входят в Перечень, утвержденное распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р.

В связи с этим произошли некоторые изменения в списке научных специальностей, по которым «Якутский

медицинский журнал» входит в Перечень.

Редакционная коллегия и редакционный совет «Якутского медицинского журнала» в 2019 г. будут продолжать работать над повышением качества публикуемых материалов, а также над соответствием со списком научных специальностей, по которым «Якутский медицинский журнал» входит в Перечень и которые в будущем будет заявлять в Минобрнауки России как профильные.

Будет продолжена работа по совершенствованию сайта журнала. Произойдет обновление состава редакционного совета.

«Якутский медицинский журнал» есть и остается одним из востребованных медицинской общественностью Республики Саха (Якутия) профессиональным, научно-практическим медицинским изданием. Журнал работает с широким кругом регионального материала, освещает достижения и проблемы практического здравоохранения, медицинской науки и медицинского образования одного из Арктических регионов Российской Федерации. Это его основное предназначение.

Желаю вам, нашим авторам и пользователям, доброго здоровья, благополучия и профессиональных достижений!

Пусть «Якутский медицинский журнал» будет неразлучным спутником вашей профессиональной деятельности!

Главный редактор Анна Романова



ТЕРРИТОРИАЛЬНОМУ ФОНДУ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) 25 ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.01



Вот уже двадцать пять лет Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Республики Саха (Якутия) стоит на защите интересов здоровья жителей республики. Введение обязательного медицинского страхования дало старт коренным преобразованиям в здравоохранении, внедрению и развитию новых правовых и экономических отношений между пациентами, медицинскими организациями и страховыми медицинскими организациями.

Свободный выбор населением страховых медицинских организаций, финансирование через них лечебных учреждений и, наконец, переход на одноканальное финансирование медицинских организаций – все эти механизмы позволили не только финансово обеспечить права граждан на получение бесплатной медицинской помощи, но и контролировать качество оказания медицинской помощи, ее доступность жителям республики.

За четверть века система ОМС стала финансовой основой регионального здравоохранения, от которой зависит не только своевременность оказания медицинской помощи, но и качество медицинских услуг.

Если в начале 1990-х гг. средства ОМС в бюджете учреждений здравоохранения региона составляли менее 20%, то сегодня – почти 80%. Плановый объем средств бюджета Территориального фонда в 2018 г. составил 31 млрд. руб., а в 2019 г. – 35,4 млрд. руб.

Сегодня за счет средств обязательного медицинского страхования решаются совершенно новые задачи:

модернизация медицинской отрасли, улучшение кадрового обеспечения, внедрение и обеспечение широкой доступности новых высокотехнологичных видов медицинской помощи, решение демографических задач государства посредством вспомогательных репродуктивных технологий, проводится программа диспансеризации населения, внедрен институт страховых представителей.

В республике в 2018 г. количество законченных случаев высокотехнологичной медицинской помощи по 52 видам в 8 медицинских организациях выросло в сравнении с 2014 г. в 2,5 раза на сумму более 470 млн. руб.

В целях решения кадровой проблемы сельских населенных пунктов, рабочих поселков и поселков городского типа за счет средств ОМС с 2012 г. реализовывалась программа «Земский доктор». За время реализации программы единовременные компенсационные выплаты из средств бюджета Федерального фонда ОМС на сумму более 420 млн. руб. получили 590 медицинских работников Республики Саха (Якутия).

Программа модернизации здравоохранения – самый масштабный проект в сфере здравоохранения России, который начал реализацию с 2011 г. и позволил отремонтировать и построить новые объекты здравоохранения, оснастить медицинские организации современным оборудованием, внедрить стандарты медицинской помощи. Основные мероприятия Программы реализованы в нашей республике в 2011-2013 гг. Объем финансирования за эти годы составил 8 млрд. 725 млн. руб.

В рамках Программы модернизации здравоохранения в 2018 г. введен в эксплуатацию республиканский Перинатальный центр в г. Якутске. Стоимость Центра составила 3,8 млрд. руб. Открытие Перинатального центра позволит решить задачи, связанные с охраной репродуктивного здоровья жителей республики, снизить показатели младенческой и материнской смертности.

В условиях постоянно возрастающего объема, интенсивности и значимости информационных потоков,

необходимости обеспечения надежности, устойчивости и защищенности информационной системы с выполнением требований законодательства Российской Федерации Территориальным фондом создано единое информационное пространство обязательного медицинского страхования, к которому подключены медицинские организации, осуществляющие деятельность в сфере ОМС на территории республики. Создана Региональная медицинская информационная система, ставшая основой ЕГИСЗ региона.

Приоритетным направлением деятельности Фонда является организация защиты прав и интересов граждан на получение бесплатной медицинской помощи по программе ОМС. За период деятельности служб защиты прав застрахованных экспертами Фонда и страховых медицинских организаций проведено более 4,4 млн. экспертиз, рассмотрено около 1,5 млн. обращений граждан. За период с 2009 по 2017 г. отмечается снижение числа обеспокоенных жалоб в 6 раз – с 785 до 122.

В последние годы система обязательного медицинского страхования получила новый вектор развития – организация пациентоориентированной системы ОМС. На федеральном уровне был сформирован институт страховых представителей, обязанность которых – индивидуальное информационное сопровождение застрахованных лиц на всех этапах оказания медицинской помощи. В Республике Саха (Якутия) с 01 июня 2016 г. заработала «горячая линия» Контакт-центра сферы ОМС, операторами которой являются специалисты Фонда и страховые представители 1-го уровня. С 2017 г. Контакт-центр реформирован в Единый Контакт-центр здравоохранения Республики Саха (Якутия), в работу которого погружены также специалисты Министерства здравоохранения РС(Я), Фонда социального страхования, Территориального органа Росздравнадзора по Республике Саха (Якутия). На сегодняшний день все вопросы граждан, касающиеся организации оказания медицинской помощи, как входящих, так и не входящих в систему обязательного медицинского

страхования, решаются «в один звонок» в Едином Контакт-центре.

С 2018 г. заработали страховые представители 3-го уровня. Фондом был реализован пилотный проект по информационному сопровождению страховыми представителями 3-го уровня часто длительно болеющих граждан. К участию в этом проекте выбрана одна из крупнейших поликлиник г. Якутска. Результаты пилотного проекта: организовано надлежащее диспансерное наблюдение граждан, повысилась их удовлетворенность доступностью и качеством медицинской помощи в поликлини-

ке, резко снизилось число вызовов «скорой медицинской помощи», в среднем 1 вызов на 1 чел. против 25 до реализации проекта. Сформирован контингент застрахованных лиц с высокой профилактической активностью. Положительный опыт реализованного пилотного проекта стал основой для создания в Фонде системы управления проектной деятельностью и проектного офиса, в настоящее время реализуются уже 6 пилотных проектов, направленных на повышение доступности медицинской помощи населению и эффективности использования средств ОМС.

Сегодня сфера ОМС является неотъемлемой частью здравоохранения региона, а Фонд представляет собой четко работающую систему, гарантирующую исполнение обязанностей государства по обеспечению законных прав граждан на получение медицинской помощи.

Предстоит решить еще многие ответственные задачи по выстраиванию модели пациентоориентированной медицины. Коллектив фонда готов направить все свои знания, опыт и энергию на обеспечение и защиту прав и интересов застрахованных граждан Республики Саха (Якутии).

*Директор Территориального фонда ОМС Республики Саха (Якутия),
представитель Федерального фонда ОМС
в Дальневосточном федеральном округе
А.В. Горюхов*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.02

УДК 616.2-007.2:612.171.7:
578.825.12-053.13

**Э.А. Кашуба, М.В. Антонова, Т.Г. Дроздова, Л.В. Ханипова,
О.А. Любимцева, Н. В. Огошкова, Ю.С. Чехова**

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЭПШТЕЙНА-БАРР-ВИРУСНОМ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА РЕБЕНКА

Проведено комплексное иммунологическое обследование детей различных возрастных групп с Эпштейна-Барр-вирусным инфекционным мононуклеозом с целью выявления у них прогностического значения динамики цитокинов.

Выявлено, что изменения в цитокиновом профиле у детей 3-6 лет могут рассматриваться как фактор, объясняющий частую реактивацию ЭБВ у дошкольников. Комплексную иммунологическую реакцию у детей 12-17 лет можно считать наиболее благоприятным ответом, способствующим элиминации ВЭБ. Иммунный ответ детей 7-11 лет занимал промежуточное положение.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирус, инфекционный мононуклеоз, дети, цитокины, Th1 иммунный ответ, Th2 иммунный ответ.

A comprehensive immunological examination of children of different age groups with Epstein-Barr-viral infectious mononucleosis was carried out in order to identify the prognostic value of the cytokine dynamics.

It was revealed that changes in the cytokine profile in 3-6 years old children can be considered as a factor explaining the frequent reactivation of EBV in preschool children. A complex immunological response in 12-17 years old children can be considered the most favorable response to the EBV elimination. The immune response of 7-11 years old children was in an intermediate position.

Keywords: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, children, cytokines, lymphocytes, Th1 immune response, Th2 immune response.

Введение. Причинами активного изучения Эпштейна-Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ) специалистами различных областей являются повсеместное распространение вируса, высокий

процент инфицирования популяции, тропность ЭБВ к иммунокомпетентным клеткам, разнообразие клинических проявлений, склонность к хронизации инфекционного процесса, возможное формирование вторичных иммунодефицитных состояний или злокачественных образований [3, 12, 14]. По мнению ряда авторов, фактором, определяющим несостоятельность иммунного ответа при ЭБВИ, является недостаточность синтеза провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8, IFN- γ на фоне усиленной продукции IL-4 [6], который продуцируется тучными клетками и базофилами и обуславливает

дифференцирование CD4+Th-0 в Th-2 [4, 8]. При смещении иммунного ответа в сторону гуморального важную роль играют IL-4 и IL-10, которые подавляют продукцию IFN γ и активность IL-2, тем самым ингибируя клеточно опосредованный иммунный ответ [2, 13]. При подобных цитокиновых сдвигах отмечаются ограничение интенсивности и распространенности воспалительного процесса в различных органах, однако нарушаются процессы саногенеза, что приводит к развитию рецидивирующих, хронических форм ЭБВИ, а также ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоим-

Тюменский ГМУ: **КАШУБА Эдуард Алексеевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, infecttgma@mail.ru, **АНТОНОВА Мария Владимировна** – ассистент, antonovamariav@mail.ru, **ДРОЗДОВА Татьяна Георгиевна** – к.м.н., доцент, **ХАНИПОВА Людмила Вячеславовна** – к.м.н., доцент, **ЛЮБИМЦЕВА Оксана Анатольевна** – к.м.н., доцент, **ОГОШКОВА Наталья Владимировна** – к.м.н., доцент, **ЧЕХОВА Юлия Сергеевна** – ассистент кафедры.

мунной патологии [1, 7, 10]. Напротив, благоприятное течение ЭБВИ сопровождается повышением уровня α -IFN, γ -IFN, IL-1 β и фактора некроза опухоли TNF- α , а следовательно, смещением иммунного ответа в сторону Th1 [5, 9, 11].

Таким образом, установлено, что соотношение отдельных цитокинов в сыворотке крови ребенка с ЭБВ инфекционным мононуклеозом (ИМ) является информативным критерием тяжести течения, а также прогноза исхода заболевания. Однако в литературе отсутствует исчерпывающая информация о возрастных особенностях иммунологических сдвигов как критериев прогноза.

Цель – выявить прогностическое значение динамики цитокинов у детей различных возрастных групп с Эпштейна-Барр-вирусным инфекционным мононуклеозом.

Материалы и методы исследования. Было проведено динамическое проспективное когортное исследование 98 детей с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекционный мононуклеоз, обусловленный первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. С учетом возрастных особенностей иммунного ответа были сформированы 3 возрастные группы: 1-я – 3-6 лет ($n=29$), 2-я – 7-11 лет ($n=25$) и 3-я – 12-18 лет ($n=45$). Критериями исключения из исследования служили отсутствие маркеров активной ЭБВ-инфекции, обнаружение маркеров активности других герпес-вирусов, наличие симптомов обострения сопутствующей патологии, отказ законных представителей от участия в исследовании. Группу контроля составили 20 иммунологически здоровых детей.

Иммунологическое обследование пациентов проводилось на 1-й и 3-й неделе заболевания с определением концентрации цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ “Microsoft Office” и “Statistica10”. По результатам расчета критерия Шапиро-Уилка для части показателей было выявлено распределение, отличное от нормального. В связи с этим значения показателей выражали медианой, 25-м и 75-м перцентилями (Me (C25-C75)). Проверка гипотезы о равенстве двух Me проводилась при помощи критерия Вилкоксона (для зависимых выборок) и критерия Мана-Уитни (для независимых выборок). Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. При оценке возрастных особенностей цитокинового профиля на 1-й неделе заболевания содержание IL-1, основного провоспалительного цитокина, у детей 3-6 лет было снижено, тогда как в старших возрастных группах уровень этого интерлейкина повышался ($p_{II}=0,034$). Отсутствие выраженной стимуляции синтеза провоспалительного медиатора – IL-1 при ИМ, по мнению ряда авторов, может быть связано с ингибирующим воздействием IL-1РА, продукцию которого в нейтрофилах индуцирует ЭБВ. Это приводит к недостаточности IL-1 зависимых механизмов клеточного иммунитета [8]. Подобная динамика свидетельствовала о запоздалой реакции иммунной системы детей дошкольного возраста на репликацию ЭБВ (табл. 1).

У всех детей в начальном периоде заболевания уровень индуктора клеточного иммунного ответа IFN- γ был выше показателя контрольной группы. Статистически значимым это повышение было у детей 3-6 и 7-11 лет ($p_I=0,000$; $p_{II}=0,02$). Уровень IL2, играющего роль в ранней пролиферации и дифференцировке лимфоцитов, значимо снижался у детей 3-6 лет и нарастал у детей 12-17 лет ($p_I=0,000$; $p_{III}=0,004$). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении другого медиатора, синтезируемого CD4+ Лф 1-ого типа (Th-1), – TNF α ($p_I=0,000$; $p_{III}=0,000$; $p_{I-III}=0,03$) (табл. 1).

Следовательно, у детей младше 12 лет на 1-й неделе ИМ развивалась недостаточность Th1 подобного варианта иммунного ответа, которая заключа-

лась в значимом снижении продукции цитокинов, продуцируемых Th1 – Лф (IL2, TNF α), на фоне повышения продукции цитокина, запускающего процессы дифференцировки Th0– в Th1-клетки (IFN γ). У детей старше 12 лет происходил полноценный запуск Th1 иммунного ответа, проявляющийся увеличением уровня всех Th1 цитокинов (табл. 1).

О состоянии Th2-иммунного ответа можно было судить по содержанию основных его медиаторов. Уровень IL-4 был повышен у детей младше 11 лет ($p_I=0,000$; $p_{II-III}=0,026$). Концентрация IL-6 во всех возрастных группах многократно увеличивалась. Максимальный уровень данного цитокина был зафиксирован у детей старше 12 лет ($p_I=0,000$; $p_{II}=0,000$, $p_{III}=0,007$). Содержание другого важного медиатора, Th2-иммунного ответа IL-10 было значимо высоким в сравнении с контрольной группой ($p_I=0,000$; $p_{II}=0,000$; $p_{III}=0,000$) и обратно пропорциональным возрасту ребенка ($p_{I-III}=0,042$) (табл. 1).

Таким образом, на 1-й неделе заболевания максимальный уровень цитокинов, свидетельствующих о запуске Th2-ответа, отмечался у детей 3-6 лет. Подобное смещение иммунного ответа является фактором риска затруднения элиминации ЭБВ в остром периоде заболевания (табл. 1).

При повторном исследовании в цитокиновом профиле у детей 3-6 лет отмечалось значимо большее, в сравнении со старшими возрастными группами, содержание IL-1 ($p_{I-II}=0,020$), что свидетельствовало об отсутствии стихания иммунного воспаления в

Таблица 1

Цитокиновый профиль детей с ЭБВ ИМ на 1-й неделе заболевания

Показатель	Группа							
	Контрольная		1-я (3-6 лет)		2-я (7-11 лет)		3-я (12-17 лет)	
	Me	25% 75%	Me	25% 75%	Me	25% 75%	Me	25% 75%
IL-1	0,29	0,10 0,53	0,0	0,0 0,90	0,87**	0,15 1,59	0,74	0,38 1,72
IFN γ	6,70	4,20 14,80	10,90***	10,90 20,50	16,60*	3,60 19,80	11,90	0,0 23,80
IL-2	11,85	8,65 15,0	0,0***	0,0 0,0	0,0	0,0 0,0	57,26**	1,50 60,80
TNF α	17,61	3,65 13,53	1,70***	1,10 5,60	0,40	0,30 0,90	61,70***	47,30 72,89
IL-4	0,008	0,0 0,01	0,20***	0,10 0,20	0,12	0,02 0,30	0,0	0,0 0,20
IL-6	0,004	0,001 0,005	4,60***	4,60 5,30	8,60***	3,85 9,93	14,89**	5,80 18,90
IL-10	1,65	1,23 1,84	31,30***	31,30 36,70	12,41***	10,2 26,96	13,20***	10,44 18,30

Примечание. Статистически значимые различия: *с группой контроля ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$), 1,70 – между показателями I и III групп ($p \leq 0,05$), 0,40 – между показателями II и III групп ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Цитокиновый профиль детей с ЭБВ ИМ на 3-й неделе заболевания

Показатель, пг/мл	Группа							
	Контрольная		1-я (3-6 лет)		2-я (7-11 лет)		3-я (12-17 лет)	
	Me	25% 75%	Me	25% 75%	Me	25% 75%	Me	25% 75%
IL-1	0,29	0,10 0,53	1,20	0,25 2,05	0,0	0,0 0,0	0,0	0,0 1,20
IFN γ	6,70	4,20 14,80	16,35**	6,40 32,0	10,60	0,0 16,60	5,90	0,0 18,70
IL-2	11,85	8,65 15,0	0,30***	0,0 1,25	1,0***	0,0 2,10	0,0***	0,0 0,30
TNF α	17,61	3,65 13,53	3,65	1,70 49,35	0,20**	0,0 21,50	0,30*	0,0 2,50
IL-4	0,008	0,0 0,01	0,25*	0,0 0,55	0,30***	0,20 0,70	0,14	0,0 0,10
IL-6	0,004	0,001 0,005	4,50**	0,0 18,45	0,0*	0,0 0,30	5,6	0,0 9,0
IL-10	1,65	1,23 1,84	24,30***	15,50 26,65	8,30***	5,0 11,70	5,60	4,73 12,30

организме детей младшего возраста (табл. 2).

Уровень продукции индуктора Th-1 подобного иммунного ответа IFN- γ был обратно пропорционален возрасту детей ($p=0,037$). Содержание IL-2 во всех группах было значимо меньше в сравнении с контрольным показателем ($p=0,000$, $p_{II}=0,000$, $p_{III}=0,000$). Однако в динамике заболевания у детей младше 12 лет продукция цитокина нарастала, а у подростков старше 12 лет значительно снижалась. Содержание TNF- γ в разных группах изменялось аналогично ($p_{II}=0,002$; $p_{III}=0,015$; $p_{I-III}=0,004$) (табл. 2).

Следовательно, у детей 12-17 лет на 3-й неделе заболевания происходило уменьшение активности медиаторов Th1-иммунного ответа. У детей 3-6 лет сохранялись признаки разбалансировки клеточно опосредованного иммунного ответа.

Содержание IL-4, являющегося ключевым медиатором в Th2-варианте иммунного ответа, у детей всех возрастных групп оставалось многократно повышенным ($p=0,016$, $p_{II}=0,000$). Уровень IL-6 в динамике снижался, при этом у детей 7-11 лет это изменение было статистически значимым в сравнении с группой контроля ($p=0,016$, $p_{II}=0,000$). Продукция IL-10 уменьшалась обратно пропорционально возрасту ребенка, однако уровень этого цитокина на 3-й неделе по-прежнему оставался значимо повышенным ($p=0,000$, $p_{II}=0,000$; $p_{I-II}=0,008$) (табл.2).

В итоге уровень и соотношение цитокинов на 3-й неделе заболевания свидетельствовали в пользу домини-

рования Th2-иммунного ответа во всех возрастных группах. При этом сохраняющийся на повышенном уровне IL-1 у детей 3-6 лет указывал на отсутствие стихания иммунного воспаления.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что оптимальный вариант реагирования иммунной системы на ВЭБ-инфекцию развивается у детей старшего возраста. Он предусматривает активацию на ранних этапах Th1-иммунного ответа, быстрое переключение на Th2, его преобладание в более поздние сроки и постепенное стихание. У детей дошкольного возраста выявлены недостаточность клеточного звена, избыточная активация гуморального и повышенный в период стихания клинической симптоматики уровень провоспалительного цитокина IL-1. Эти факторы могут служить причиной более частой реактивации ЭБВ в данной возрастной группе. Тип реагирования иммунной системы у детей 7-11 лет имел промежуточный характер.

Заключение. У детей 3-6 лет выявлены длительно сохраняющаяся продукция провоспалительных цитокинов, преобладание Th2-иммунного ответа в ранние сроки заболевания и его избыточная активация в период стихания симптоматики. Эти изменения могут рассматриваться как факторы, объясняющие частую реактивацию ЭБВ у дошкольников.

В возрастной группе 12-17 лет динамика цитокинового профиля заключалась в активации Th1-подобного иммунного ответа с последующим переключением на Th2, что является наиболее благоприятным ответом ма-

кроорганизма, способствующим элиминации ЭБВ.

У детей 7-11 лет цитокиновый профиль в начальном периоде ИМ характеризовался активной продукцией, как Th1, так и Th2-медиаторов, с более ранним переключением на гуморальный ответ. Подобная реакция иммунной системы, по всей видимости, является достаточной для сдерживания активной репликации ЭБВ в периоде отдаленной реконвалесценции.

Литература

1. Барычева Л.Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Детские инфекции. – 2014. – №2. – С.28-33.
2. Barycheva L.Yu. Factors and mechanisms of immunosuppression in Epstein-Barr viral infection / L.Yu. Barycheva, M.V. Golubeva, A.V. Volkova // Childhood infections. – 2014. – V.2. – P.28-33.
3. Болевич С.Б. Биотерапия иммуноопосредованных воспалительных заболеваний: руководство для врачей / С.Б. Болевич, Г.Г. Синельников. – М.: МИА, 2012. – 128 с.
4. Bolevich S.B. Biotherapy of immune-mediated inflammatory diseases: a guide for physicians / S.B. Bolevich, G.G. Sinelnikov // М.: МИА. – 2012. – 128 p.
5. Дьячковская П.С. Герпетическая инфекция / П.С. Дьячковская // Экология и здоровье человека на Севере: сб. мат-лов IV конгресса с междунар. участием. – Якутск: СВФУ им. М.К. Аммосова. – С.201-204.
6. Dyachkovskaya P.S. Herpetic infection / P.S. Dyachkovskaya // Ecology and human health in the North. Collection of materials of the IV-th Congress with international participation.-Russia, Yakutsk, North-Eastern state university of M.K. Ammosov. 4-7 December, 2013. – P.201-204.
7. Иванова О.Н. Лечение хронической инфекции вируса Эпштейна-Барр у детей / О.Н. Иванова // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (60). – С. 63-64.
8. Ivanova O.N. Treatment of chronic infection of Epstein-Barr virus in children / O.N. Ivanova // Yakut medical journal. – 2017. – V.60, №4. – P.63-64.
9. Крамарев С.А. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей / С.А. Крамарев, О. В. Выговская //Актуальная инфектология. – 2013. – №. 1 (1). – С. 73-78.
10. Kramarev S.A. Epstein-Barr viral infection in children / S.A. Kramarev, O.V. Vygovskaya // Actual infection. – 2013. – V.1. – №1. – P.73-78.
11. Нараев Б.С. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями / Б.С. Нараев, З.А. Камбачкова // Инфекционные болезни. – 2011. – №1. – С. 19-22.
12. Nagaev B.S. Cytokine status in patients with herpesvirus infections / B.S. Nagaev, Z.A. Kambachkova // Infectious disease. – 2011. – V.1. – P.19-22.
13. Симованьян Э.Н. Роль «цитокиновой среды» в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии / Э.Н. Симованьян, Г.Г. Харсеева, М.А. Ким // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – С.32-37.
14. Simovanyan E.N. The role of a «cytokine» environment in the immunopathogenesis of infectious mononucleosis Epstein-Barr virus etiology / E.N. Simovanyan, G.G. Harseeva,

M.A. Kim // Modern trends in the development of science and technology. – 2016. – P.32-37.

8. Lam J.K.P. Emergence of CD4+ and CD8+ polyfunctional T cell responses against immunodominant lytic and latent EBV antigens in children with primary EBV infection / J.K.P. Lam, K.F. Hui, R.J. Ning [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – V.9. – P.416. doi: 10.3389/fmicb.2018.00416

9. Jing L. Extensive CD4 and CD8 T cell cross-reactivity between alphaherpesviruses / L. Jing, K.J. Laing, L. Dong [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2016. – V.196. – №5. – P.2205-2218. doi:10.4049/jimmunol.1502366

10. Fukuda M. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation / M. Fukuda, Y. Kawaguchi // *Journal of virology*. – 2014. – Vol. 88. – №9. – P.5189-5194. doi:10.1128/JVI.03714-13

11. Marshall N.B. Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity / N.B. Marshall, S.L. Swain // *Journal of biomedicine & biotechnology*. – 2011. – V.2011. – P.954602-954602. doi:10.1155/2011/954602

12. Odumade O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A.

Hogquist, H.H. Balfour // *Clinical microbiology reviews*. – 2011. – V.24. – №1. – P.193-209. doi:10.1128/CMR.00044-10

13. Systematic analysis of T cell responses specific to the Epstein-Barr virus proteome using ATLAS™ / K.K. Johanna, B. Liu, J. Jacques et al. – 2017. – P.78-42.

14. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection / D.A. Thorley-Lawson, J.B. Hawkins, S.I. Tracy [et al.] // *Current opinion in virology*. – 2013. – V.3. – №3. – P.227-232. doi: 10.1016/j.coviro.2013.04.005 Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – С. 32-37.

Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков

АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ЛЕПТИНА С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ГАСТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ШКОЛЬНИКОВ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.03

УДК 616.33-002-053.5

Изучено наличие ассоциации циркулирующего в крови лептина с клинико-морфологическими проявлениями гастрита у школьников с нормальным и избыточным индексом массы тела. Установлено, что у детей с повышенной массой тела гастрит и ассоциированные с ним патологические процессы в слизистой оболочке желудка формируются и протекают в условиях гиперлептинемии, так как уровень секреции в кровь лептина существенно зависит от объема жировой ткани организма. Участие и усиление регулирующей роли лептина, определяемой при диспепсической симптоматике у детей с нормальной массой тела, нивелируется в условиях повышения количества жировой ткани в организме.

Ключевые слова: лептин, диспепсия, гастрит, дети, *Helicobacter pylori*, индекс массы тела.

The association of leptin circulating in blood with gastritis clinical morphological signs in schoolchildren with normal and excessive body mass index was under study.

It was revealed that in children with excessive body mass the gastritis and associated pathologic processes in gastric mucosa are being formed and developed under the conditions of hyperleptinemia, because the level of leptin secretion into blood substantially depends on the volume of fat tissue in an organism. Leptin involvement and the strengthening of its regulating role, which is determined in children with normal body mass with dyspeptic symptoms, are balanced under the conditions of the increase of fat tissue quantity in an organism.

Keywords: leptin, dyspepsia, gastritis, children, *Helicobacter pylori*, body mass index.

В последние годы к факторам с выраженным влиянием на течение гастродуоденальной патологии относят ожирение [15, 18]. В различных округах Российской Федерации ожирением или избыточной массой тела страдают от 45 до 62% взрослого населения. Распространенность ожирения и избыточной массы тела в России достаточно высока, однако показатель отличается в разных популяциях [5]. Среди детей показатели ниже и в среднем составляют 5,6% (ожирение) и 19,9% (избыточная масса тела), существенно варьируя в зависимости от пола и возраста [9]. Традиционные представления функционального значения жировой ткани в организме изменились.

Установлена активная роль адипоцитов жировой ткани в синтезе многих пептидов, в том числе с гормональной активностью. Одним из них является гормон лептин [7, 17], который имеет широкое функциональное назначение в организме [20]. К настоящему времени показано, что помимо контроля над пищевым поведением лептин оказывает влияние на состояние центральной нервной системы, действует на поджелудочную железу, почки, иммунную и симпатическую нервную системы. Высокий уровень лептина в плазме сопровождается активацией симпатической нервной системы, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом и т.д. [20]. Уровень показателей циркулирующего в крови лептина ассоциируется с объемом жировой ткани организма [6]. В последние годы установлено негативное влияние ожирения на формирование патологии, в том числе пищеварительного тракта [18], патогенетическим звеном кото-

рого рассматривается гиперлептинемия. Так, активно изучается ее роль в формировании рака желудка [15, 18]. Многие аспекты ассоциации гиперлептинемии и заболеваний органов пищеварения остаются недостаточно изученными.

В свете регуляторной роли лептина, в том числе и при патологических процессах, определенный интерес имеет изучение вопросов ассоциации циркулирующего гормона с диспепсией, патофизиологические механизмы формирования которой во многом неясны [3, 8]. Не меньший интерес представляют данные о том, как соотносятся показатели лептина в крови с клинико-морфологическими проявлениями гастрита у детей, особенно в начальном периоде его формирования, в зависимости от массы тела, что и явилось базисом для проведения настоящего исследования.

Цель: поиск ассоциации циркулирующего лептина с клинико-морфо-

логическими проявлениями гастрита у школьников с нормальным и избыточным индексом массы тела.

Материал и методы исследования.

Проведено клиническое обследование 46 детей школьного возраста, находящихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении с интервьюированием на наличие у них диспепсических жалоб. Исследование проводилось на базе клиники НИИ медицинских проблем Севера с разрешения этического комитета. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия на участие в эксперименте, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Всем детям проведены гастроскопия с забором биопсии из антрального отдела желудка для морфологического исследования слизистой оболочки, в ходе обследования был подтвержден диагноз гастрит.

Критерии включения детей в исследование: 1. наличие при эндоскопическом исследовании различных форм гастрита (эризматозный, нодулярный, гастрит с эрозиями), подтвержденных морфологически; 2. возраст 7-17 лет; 3. отсутствие у детей острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца; 4. отсутствие хронических заболеваний других систем организма в стадии обострения; 5. отсутствие функциональной недостаточности органов и систем организма; 6. соответствие индекса массы тела (ИМТ) нормативным показателям и/или избыточной массе тела.

Критерии исключения детей из исследования: 1. возраст младше 7 лет и старше 17 лет; 2. острые заболевания воспалительного генеза в течение предшествующего месяца; 3. хронические заболевания других систем организма в стадии обострения; 4. функциональная недостаточность органов и систем организма. 5. ИМТ ниже нормативных показателей или ожирение.

С учетом индекса массы тела анализировались две группы детей: 1-я – с нормальными показателями ИМТ; 2-я – с ИМТ, соответствующим избыточной массе тела. Определение ИМТ осуществлялось по формуле $ИМТ = \frac{Вес (кг)}{Рост (м)^2}$ [11]. Половозрастной состав школьников в исследуемых группах был идентичен. Оценка показателей массы тела осуществлялась по ее показателям, представленным в перцентильных таблицах ВОЗ и стандартным отклонениям ИМТ. В них учитываются рост, масса тела, пол и возраст ребенка. С учетом рекоменда-

ций ВОЗ и в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, ожирение у детей и подростков от 5 до 19 лет оценивалось как ИМТ, равный или превышающий +2,0 SDS ИМТ, а избыточная масса тела — как ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ [1, 4, 16].

Большинство обследованных детей с гастритом (82,6%) имели клинические проявления диспепсии. Наличие синдрома диспепсии (неисследованная диспепсия) оценивалось при жалобах на боль или чувство дискомфорта в эпигастриальной области, ближе к срединной линии. При оценке клинического течения диспепсии использованы варианты, предложенные в Римских критериях. Выделяли два варианта течения: 1) синдром эпигастриальной боли – при наличии у школьника болей или чувства жжения в эпигастриальной области, не имеющих постоянный характер, который присутствовал у 52,6% детей с диспепсией; 2) постпрандиальный дистресс-синдром – при наличии после еды, при приеме обычного объема пищи чувства переполнения в эпигастрии или раннего насыщения, наличие которого определялось у 47,4% среди обследованных, имеющих диспепсические жалобы [13]. В работе функциональные расстройства ЖКТ в соответствии с Римскими критериями не рассматривались, так как все дети были с морфологически подтвержденным диагнозом гастрит.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой желудка включало световую микроскопию после окраски гематоксилин-эозином. Диагностика гастрита осуществлялась по наличию нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки в соответствии с Сиднейской классификацией, которая предусматривает выделение 3 качественных стадий активности воспалительного процесса. При I стадии имеется умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, при II стадии инфильтрация более выраженная и захватывает, помимо собственной пластинки, эпителий. При III стадии, наряду с выраженной инфильтрацией, наблюдаются «внутриламочные абсцессы» [2]. В соответствии с Модифицированной Сиднейской классификацией оценивалось и наличие атрофического гастрита [12], случаев которого среди обследованных не выявлено. Наличие *H. pylori* оценивалось после окраски биопсийных срезов слизистой оболочки антрального отдела желудка по Гимзе [2].

Всем детям, включенным в исследование, проведено определение кон-

центрации лептина в сыворотке крови. Забор крови для определения концентрации циркулирующего лептина производился с 8 до 10 ч утра после ночного голодания. Содержание лептина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с помощью ручного планшетного его определения с использованием набора реактивов Human Adiponectin ELISA, фирмы BioVendor. Показатели лептина в пробах были определены в соответствии с инструкциями производителя. Показатели лептина у детей и подростков не превышали верхнего уровня референсных значений отдельно для мальчиков и девочек в возрастных группах (6-9 лет, 9-12 лет, 12-15 лет, 15-20 лет).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Проверка распределения показателей с помощью критерия Шапиро–Уилкса показала их отличие от нормального, в связи с чем применены непараметрические методы статистики. Межгрупповые сравнения проводились при помощи критерия Манна–Уитни (в табл. 1-4 отображены как p1-2, p3-4). Результаты исследования количественных признаков представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C25-C75). Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$ [10].

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что показатели циркулирующего лептина в крови были существенно выше у детей с избыточной массой тела (25,8 (13,9-43,5) нг/мл) в сравнении с детьми с нормальной массой тела (0,1 (0,1-6,5) нг/мл; $p = 0,0001$), и это вполне объяснимо, так как в настоящее время известно, что продуцентом лептина являются адипоциты и уровень секретируемого в организме гормона напрямую зависит от массы жировой ткани. Важно отметить, что у детей с избыточной массой тела в целом показатели лептина имели большие колебания (от 0,1 до 52,6 нг/мл). Другие научные данные о том, что у лиц с ожирением, как правило, присутствует инсулинорезистентность, дают нам основание предположить, что увеличение и выраженный размах показателей циркулирующего лептина в сыворотке крови у детей с избыточной массой тела может являться первым проявлением формирования лептинорезистентности у ряда из них, что сопряжено со снижением тормозящего влияния гормона на аппетит, с участием центральных механизмов.

Таблица 1

Уровень лептина в крови у детей в зависимости от наличия диспепсических жалоб

Дети		Уровень лептина						p1-2
		Нормальная МТ		Избыточная МТ		Всего		
		n	Me (C25-C75)	n	Me (C25-C75)	n	Me (C25-C75)	
Без СД		7	0,1 (0,1-0,1)	1	52,6 (52,6-52,6)	8	0,1 (0,1-1,5)	
С СД		24	2,2 (0,1-8,4)	14	22,9 (13,9-35,2)	38	6,3 (0,1-20,1)	0,0003
Клинический вариант	Синдром эпигастральной боли	14	0,5 (0,1-6,5)	6	28,5 (3,3-33,5)	20	3,0 (0,1-18,0)	0,0087
	Постпрандиальный дистресс-синдром	10	3,3 (0,1-15,2)	8	18,8 (14,7-39,9)	18	14,6 (2,2-20,1)	0,0266
P1-2	0,0443		0,0466					
P3-4	0,2847	0,9497	0,206					

Примечание: МТ – масса тела, СД – синдром диспепсии.

С одной стороны, лептину отводится регуляторная роль физиологических процессов в организме посредством влияния на вегетативную нервную систему, с другой – накоплено достаточно данных о его патогенетической роли в формировании заболеваний желудочно-кишечного тракта. В этой связи нами были проанализированы результаты по вопросу наличия у детей ассоциации уровня гормона, циркулирующего в крови, с диспепсическими проявлениями, т.е. патологическим процессом, в формировании которого, как известно, не последнюю роль играет дисфункция регуляторных механизмов с участием нервной системы. При этом ассоциации показателей лептина с диспепсическим синдромом, как с его наличием, так и его клиническим течением, нами не было установлено. Однако, когда проанализировали данный вопрос в зависимости от весо-ростовых показателей, были установлены особенности. В частности, у детей с нормальными показателями ИМТ наличие диспепсических жалоб было сопряжено с увеличением циркулирующего лептина в крови (табл. 1). Результат является свидетельством влияния лептина на патологический процесс посредством его участия в нейро-гормональной регуляции, тогда как у детей с избыточной массой тела ассоциации показателей лептина с диспепсическим синдромом не установлено. При этом у детей с избыточной массой тела показатели циркулирующего лептина были существенно выше, независимо от наличия симптомокомплекса диспепсии и его клинического течения. Следовательно, увеличения значимости гормональной регуляции лептина в организме у детей с диспепсическим синдромом при наличии избыточной массы тела проследить не удастся, что, очевидно, связано с его избыточной продукцией жировой тканью. Вследствие этого участие лептина в регуляции патологического процесса, лежащего в основе диспепсического синдрома у детей,

имеет зависимость от массы тела, что может предопределять своеобразие риска формирования и клинического течения патологического процесса у лиц с различной массой тела. А учитывая метаболический эффект лептина, у лиц с избыточной жировой тканью его влияние может отражаться на морфо-функциональном состоянии желудка, в том числе слизистой оболочки, но при длительном течении процесса, по мере формирования метаболических нарушений.

Учитывая появившиеся сведения о связи показателей циркулирующего лептина с процессом канцерогенеза, не менее важными следует считать данные об ассоциации его уровня с активностью гастрита, инфекцией *H. pylori*, которые рассматриваются как этиопатогенетические звенья в формировании атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка, каждый со своей значимостью влияния на данные процессы. Нам представляется, что эти данные несут несомненный интерес в возрастном аспекте, в том числе в детском и подростковом периодах жизни индивидуума.

Ассоциация показателей лептина с гастритом (формы гастрита по макро-

морфологическим изменениям при эндоскопическом исследовании) не выявлена (табл. 2).

Наиболее актуальным моментом при анализе результатов нашего исследования была оценка наличия ассоциации уровня циркулирующего в крови лептина с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, так как именно высокая активность в значительной мере предопределяет неблагоприятное течение гастрита. При анализе полученных данных мы не выявили наличие взаимосвязи этих двух параметров (табл. 3). При этом гастрит, являющийся отправной точкой канцерогенеза, у детей с отклонениями весо-ростовых показателей уже на стадии избыточной массы тела протекает в условиях выраженной лептинемии, что уже может предрасполагать к формированию атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. Однако, при каком уровне гиперлептинемии и ее длительности мы вправе ожидать появления предраковых морфологических изменений в слизистой оболочке желудка, неясно.

Имеются научные данные о том, что ожирение повышает риск развития

Таблица 2

Ассоциация показателей лептина в крови с эндоскопическими формами гастрита

Дети	Гастрит с эрозиями		Неэрозивные формы гастрита (эризматозный+ нодулярный)		p1-2
	n	Me (C25-C75)	n	Me (C25-C75)	
С избыточной МТ	3	25,8 (15,4-49,1)	12	25,7 (8,6-39,4)	0,7341
С нормальной МТ	7	0,9 (0,1-3,5)	24	0,1 (0,1-6,6)	0,9448
Всего	10	2,9 (0,1-15,4)	36	3,2 (0,1-18,8)	0,9895
p1-2		0,0167		0,0004	

Таблица 3

Ассоциация показателей лептина в крови с активностью антрального гастрита у детей

Дети	Активность 1 ст.	Активность 2-3 ст.	p1-2		
	n		Me (C25-C75)	n	
С избыточной МТ	6	38,5 (17,4-49,1)	9	22,9 (9,4-33,2)	0,2284
С нормальной МТ	10	0,5 (0,1-6,5)	21	2,2 (0,1-6,6)	0,7992
Всего	16	10,2 (0,1-31,9)	30	3,1 (0,1-15,4)	0,4266
p1-2	0,0008	0,0008			

Таблица 4

Ассоциация показателей лептина в крови детей, инфицированных *H. pylori*

Дети	<i>H. pylori</i> +		<i>H. pylori</i> -		p1-2
	n	Me (C25-C75)	n	Me (C25-C75)	
С избыточной МТ	8	17,8 (8,6-30,5)	7	33,5 (17,4-49,1)	0,2319
С нормальной МТ	18	0,1 (0,1-3,1)	13	0,9 (0,1-10,2)	0,4175
Всего	26	2,8 (0,1-13,9)	20	8,4 (0,1-30,7)	0,2957
p1-2	0,0006		0,0007		

предраковых заболеваний желудка и, в первую очередь, атрофического гастрита, но механизмы этой ассоциации остаются во многом неясными. Однако участие лептина в этом процессе продемонстрировано в ряде работ. Так, исследование с использованием экспериментальных моделей продемонстрировало, что липотоксичность вызывает предраковые поражения, сопровождаемые нарушением гомеостаза органелл, целостности тканей, и изменение экспрессии генов стволовости желудочного эпителия. В конечном итоге это характеризовалось появлением атрофических изменений в слизистой оболочке желудка [15, 18].

Не исключено, что помимо иммунных реакций с развитием прогрессирующего воспалительного процесса, могут существовать и метаболические аспекты формирования атрофии в слизистой оболочке желудка, посредством которых лептин реализует свое влияние на риск канцерогенеза, в первую очередь, в условиях гиперлептинемии. Несомненно, эта точка зрения требует доказательств с проведением дальнейших исследований.

В ходе исследования не отмечено и ассоциации уровня циркулирующего лептина с инфицированием *H. pylori*, как у детей с нормальной, так и с избыточной массой тела (табл. 4). Патогенетическая роль бактерии *H. pylori* в формировании атрофических процессов является доказанным фактом, и кроме того, она отнесена к факторам, активизирующим процесс канцерогенеза [14]. В этой связи и инфекция, и лептин рассматриваются как активные участники патофизиологического процесса желудочного канцерогенеза. Однако проведенные исследования по изучению участия лептина в течении и прогрессировании ассоциированного с инфекцией гастрита у взрослых показали противоречивые результаты [19].

Несомненно, изложенное выше в большей мере касается проблемы канцерогенеза у лиц с ожирением. При этом продукция лептина при гастрите у лиц в отсутствие ожирения изучена мало. Данные о влиянии гормона на течение гастрита, особенно на его

прогрессирование, помогут лучше осмыслить его патофизиологическую роль в канцерогенезе. У детей этот вопрос не изучен, но он, на наш взгляд, имеет особую актуальность, в связи с тем, что патологический процесс находится недалеко от своих истоков. При анализе результатов проведенного исследования по изучению ассоциации уровня лептина с клинико-морфологическими проявлениями гастрита отмечено, что влияние лептина у детей на клинико-морфологические проявления гастрита в большей мере затрагивает регуляторные процессы. В этой связи оценка участия лептина в гормональной регуляции того или иного патологического или физиологического процесса в организме затруднена, так как уровень его секреции в кровь существенно зависит от объема жировой ткани организма [6, 7]. Несомненно, вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение. У детей с гастритом при наличии диспепсических жалоб уровень лептина в плазме крови повышен, что можно объяснить его регулирующим влиянием на вегетативную нервную систему, и просматривается лишь при нормальном ИМТ. Тогда как ассоциации показателей лептина с морфологическими формами гастрита, активностью гастрита и инфицированием *H. pylori* не выявлено. При этом гастрит, являющийся отправной точкой канцерогенеза, у детей с отклонениями весо-ростовых показателей уже на стадии избыточной массы тела протекает в условиях гиперлептинемии. Однако при каком уровне гиперлептинемии и ее длительности мы вправе ожидать появления предраковых морфологических изменений в слизистой оболочке желудка – данных нет. Несомненно, актуальным является проведение дальнейших исследований по поиску значимых механизмов влияния гиперлептинемии на процесс канцерогенеза в слизистой желудка.

Литература

1. Алимova И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» / И.Л.

Алимova // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №1. – С.66-70.

Alimova I.L. Prospects for using the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents in pediatric practice / I.L. Alimova // Ros Vest Perinatol i Pediatr. – 2015. – №1. – P.66-70.

2. Аруин Л.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения / Л.И. Аруин, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Архив патологии. – 2009. – №71(4). – P.11-7.

Aruin L.I. International classification of chronic gastritis: what should be taken and what is in doubt / L.I. Aruin, A.V. Kononov, S.I. Mozgovoy // Archive of Pathology. – 2009. – №71(4). – P.11-7.

3. Вшивков В.А. Распространенность, клиническое течение синдрома диспепсии и характеристика ассоциированной с ним гастроудуоденальной патологии у школьников Тывы: автореф. дис... канд. мед. наук / В.А. Вшивков. – Красноярск, 2013. – 23с.

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 / V.A. Vshivkov. – Krasnoyarsk, 2013. – 23 p.

4. Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – М: Практика, 2014. – С.442.

Dedov I.I. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases / I.I. Dedov, V.A. Peterkova. – M.: Praktika, 2014. – P.442.

5. Исследование по изучению распространенности ожирения и избыточной массы тела среди городского населения / А.В. Крючкова, Н.М. Семьнина, Ю.В. Кондусова [и др.] // Научный медицинский вестник. – 2016. – №2(4). – С.68-74. DOI: 10.17117/nm.2016.02.068

https://elibrary.ru/download/elibrary_26642261_83499581.pdf

Study the prevalence of obesity and overweight among urban population / A.V. Kryuchkova, N.M. Semynina, Yu.V. Kondusova [et al.] // Scientific Medical Bulletin. – 2016. – №2(4). – P.68-74. DOI: 10.17117/nm.2016.02.068

6. Панков Ю.А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена / Ю.А. Панков // Ожирение и метаболизм. – 2010. – №2. – С.3-9.

Pankov Yu.A. Leptin and its mediators in the regulation of fat metabolism / Yu.A. Pankov // Obesity and Metabolism. – 2010. – №2. – P.3-9.

7. Пашенцева А. Лептин: биологические и патофизиологические эффекты / А. Пашенцева, А. Вербовой, О. Косарева // Врач. – 2016. – 9. – С.10-13.

Pashentseva A. Leptin: biological and pathophysiological effects / A. Pashentseva, A. Verbovoy, O. Kosareva // Vrach. – 2016. – №9. – P.10-13.

8. Поливанова Т.В. Мониторинг патологии гастроудуоденальной зоны у школьников Тывы / Т.В. Поливанова, В.Т. Манчук, В.А. Вшивков // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2013. – №6. – С.30-3.

https://elibrary.ru/download/elibrary_21179057_95889413.pdf

Polivanova T.V. Monitoring the pathology of the gastroduodenal zone in schoolchildren of Tyva / T.V. Polivanova, V.T. Manchuk, V.A. Vshivkov // Healthcare of the Russian Federation. – 2013. – №6. – P.30-3.

9. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В.А. Тутельян, А.К. Батурина, И.Я. Конь [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – 93(5). – С.28-31.

The prevalence of obesity and overweight among the child population of the Russian Federation: a multicenter study / V.A. Tutel'yan, A.K. Baturin, I.Ya. Kon' [et al.] // G.N. Speransky. Pediatrics Journal. – 2014. – №93(5). – P.28-31.

10. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки / О.Ю. Реброва // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – №4. – С.36-40. https://elibrary.ru/download/elibrary_17271275_55602548.pdf

Rebrova O.Yu. Description of Statistical Analysis of Data in Original Articles. Typical Errors / O.Yu. Rebrova // Medical technology. Evaluation and selection. – 2011. – №4. – P.36-40.

11. Childhood obesity / P.W. Speiser, M.C. Rudolf, H. Anhalt [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – 90(3). – P.1871-87. DOI: 10.1210/jc.2004-1389

12. Dixon M.F. Histological classification of

gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley // The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. Helicobacter. – 1997. – 2(S1). – P.17-24.

13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV / D.A. Drossman // Gastroenterology. – 2016. – 150. – P.1262-1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

14. Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer / D.Y. Graham // World J Gastroenterol. – 2014. – 20(18). – P.5191-204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

15. High-fat diet feeding promotes stemness and precancerous changes in murine gastric mucosa mediated by leptin receptor signaling pathway / S. Arita, Y. Kinoshita, K. Ushida [et al.] // Arch Biochem Biophys. – 2016. – 610. – P.16-24. DOI: 10.1016/j.abb.2016.09.015

16. http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/

17. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease / M. Sogabe, T. Okahisa, T. Kimura [et al.] // Clin J Gastroenterol. – 2016. – 9(4). – C.191-202. DOI: 10.1007/s12328-016-0668-1

18. Leptin receptor signaling is required for the high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice / K. Inagaki-Ohara, S. Okamoto, K. Takagi [et al.] // Nutr Metab (Lond). – 2016. – 13. – P.7. DOI: 10.1186/s12986-016-0066-1

19. Obesity accelerates Helicobacter felis-induced gastric carcinogenesis by enhancing immature myeloid cell trafficking and Th17 response // R.E. Ericksen, S. Rose, C.B. Westfalen [et al.] // Gut. – 2014. – 63(3). – P.385-94. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305092

20. Zeibel R.L. The role of leptin in the control of body weight / R.L. Zeibel // Nutrition Reviews. – 2002. – 60(10). – 2. – P.15-9.

И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Т.М. Жесткова, Н.В. Калина, Р.Ю. Симаков, Е.С. Симакова, А.С. Григорьев, Р.В. Святывода СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИКОЖНОГО НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА С ПАРАМЕТРАМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.04

УДК 616-091:616-073.75

Приведены результаты исследования ряда параметров гемодинамики – микроциркуляции и напряжения кислорода (PO_2) – в коже живота у крыс с применением лазерной доплеровской флоуметрии и транскутанного оксигеметра. Животных опытной группы ежедневно на протяжении 30 сут утомляли принудительным бегом. Установлено, что у животных опытной группы уровень внутрикожного напряжения кислорода было ниже, чем у контрольных животных. При систематической беговой нагрузке показатель микроциркуляции в коже живота животного увеличивался вплоть до 10 сут от начала эксперимента. Затем к 30-м сут происходило замедление скорости микроциркуляции. Но во всех измерениях на протяжении эксперимента она была быстрее, чем у животных контрольной группы. Выявлена обратная зависимость PO_2 от скорости микроциркуляции, которая выражалась понижением уровня внутрикожного PO_2 во всех случаях повышения скорости внутрикожной микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, напряжение кислорода, экспериментальные исследования.

The results of a study of a number of hemodynamic parameters – microcirculation and PO_2 oxygen tension – in the skin of the abdomen in rats using laser Doppler flowmetry and transcutaneous oximeter are presented. Animals of the experimental group daily for 30 days were tired by forced running. It was established that in animals of the experimental group the level of intracutaneous oxygen tension was lower than in control ones. At a systematic running load, the microcirculation index in the skin of the animal's abdomen increased up to 10 days from the experiment start. Then, by the 30th day, the microcirculation rate slowed down. But in all dimensions during the experiment, it was faster than in control animals. The inverse dependence of PO_2 on the microcirculation rate was revealed at measuring the level of intracutaneous oxygen tension, which was expressed by lowering the level of intracutaneous PO_2 in all cases of increasing the rate of intracutaneous microcirculation.

Keywords: microcirculation, oxygen tension, experimental studies.

Рязанский ГМУ: **АНДРЕЕВА Ирина Владимировна** – д.м.н., проф., prof.andreeva. irina.2012@yandex.ru, **ВИНОГРАДОВ Александр Анатольевич** – д.м.н., проф., alexanvin@yandex.ru, **ЖЕСТКОВА Татьяна Михайловна** – соискатель, врач терапевт, врач УЗД, Медицинский центр «МК-МЕД» (г. Санкт-Петербург), Tatjana_zhestkova@mail.ru, **КАЛИНА Наталия Владимировна** – к.м.н., соискатель, врач невролог, врач УЗД, зам. главврача по экспертизе временной нетрудоспособности ГУ «Луганская государственная многопрофильная больница №3» (г. Луганск), dockalina@mail.ru, **СИМАКОВ Роман Юрьевич** – соискатель, врач хирург, врач УЗД ГБУ Рязанской области «Клепиковская районная больница», simakovryazan@gmail.com, **СИМАКОВА Евгения Сергеевна** – соискатель, врач акушер-гинеколог, врач УЗД ГБУ Рязанской области «ГКБ №10», evsimakova@yandex.ru, **ГРИГОРЬЕВ Алексей Сергеевич** – соискатель, врач уролог ГБУЗ Московской области «Коломенская ЦРБ», Alexsey130379@yandex.ru, **СВЯТИВОДА Роман Владимирович** – соискатель, старший ординатор урологического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, drsvyativoda@gmail.com.

Введение. Интерес к изучению гемодинамики в эксперименте на животных предполагает экстраполяцию полученных результатов на человека. На сегодняшний день экспериментатор располагает обширным арсеналом приборов, регистрирующих различные параметры тканевой и органной гемодинамики. Особый интерес представляют приборы, дающие возможность выполнять неинвазивные методы исследования гемодинамики в органах и системах лабораторных животных в процессе экспериментального воздействия [1, 3, 4, 7, 8]. Наиболее простые, доступные и неинвазивные исследования гемодинамики у животных выполняются с использованием ультразвуково-

го доплеровского сканирования [2, 5, 6, 9-11]. Кроме этого, у лабораторных животных для изучения микроциркуляции крови используют различные анализирующие системы, основанные на лазерной доплеровской флоуметрии, а для определения внутрикожного напряжения кислорода – транскутантные оксигеметры и полиграфы [7, 8]. Выбор прибора для изучения гемодинамики в том или ином сосудистом бассейне зависит от поставленной цели исследования и имеющихся в распоряжении экспериментатора регистрирующих гемодинамику приборов [5]. При этом возникает вопрос о целесообразности использования того или иного прибора в конкретном экспе-

риментальном исследовании. В литературе эти вопросы представлены недостаточно полно, что предполагает проведение сопоставительного анализа полученных результатов с применением различных регистрирующих систем.

Цель исследования – провести сопоставительный анализ показателей внутрикожного напряжения кислорода с параметрами микроциркуляции в коже живота экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar с массой 280-300 г и более. Контрольную группу составили 10 крыс. Животных опытной группы ежедневно на протяжении 30 сут утомляли принудительным бегом от 0,5 до 1,0 ч со скоростью 10-15 км/ч. Время нахождения крыс на беговой дорожке зависело от интенсивности и продуктивности бега. В первые сутки и через 5, 10, 20 и 30 сут от начала эксперимента у животных контрольной и опытной групп под общим обезболиванием (1%-ный раствор тиопентала натрия из расчета 15 мг/кг массы животного внутривенно) в положении на спине измеряли напряжение кислорода (PO_2) в коже живота с помощью транскутанного оксигеметра Radiometer TCM-2 (Дания) [7], а с помощью лазерного доплеровского флоуметра (ЛДФ) прибором «Transonic Systems Inc.» (модель BLF21) определяли параметры внутрикожной микроциркуляции [8].

Для определения PO_2 в области живота выбривали шерсть, кожу обрабатывали водой с мылом, сушили и обезжировали эфиром. На кожу приклеивали фиксатор датчика, полость которого заполняли контактным гелем и герметизировали мембраной. Выполняли калибровку датчика прибора, которую прекращали после появления стабильного показателя на дисплее прибора. После окончания калибровки прибора датчик закреплялся в фиксаторе и выполняли серию измерений (рис. 1).

При определении параметров внутрикожной микроциркуляции методом ЛДФ запись показателей начинали после 10-минутной адаптации животного к температуре окружающей среды 20°C. Показания внутрикожной микроциркуляции измеряли в течение 5 мин в области выбритой части передней брюшной стенки (место определения кожного PO_2) до достижения устойчивого значения.

Уход за животными осуществляли согласно приказам, регламентирующим организацию работы с использованием экспериментальных животных.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с

использованием лицензионной компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Исходный уровень PO_2 в коже живота у контрольных животных колебался в пределах 27-39 мм рт. ст. (34,2±4,76 мм рт. ст.). На 5-е сут от начала эксперимента уровень PO_2 составлял 28-42 мм рт. ст. (35,6±5,08 мм рт. ст.), через 10 сут – 29-44 (36,9±6,02), 20 сут – 27-40 мм рт. ст. (35,2±4,95), 30 сут – 28-41 мм рт. ст. (35,1±5,66 мм рт. ст.). Усредненный показатель PO_2 в коже живота животных контрольной группы составлял 35,66±1,00 мм рт. ст. (рис. 2).

У животных контрольной группы показатель микроциркуляции в коже живота в 1-е сут исследования колебался от 13 до 18 мл/100 г/мин (15,4±2,07 мл/100 г/мин). На 5-е сут исследования показатель колебался от 13 до 21 мл/100 г/мин (16,3±3,13 мл/100 г/мин), на 10-е сут – от 13 до 22 (16,8±3,42), на 20-е сут – от 13 до 19 (15,8±2,39), на 30-е сут – от 14 до 20 мл/100 г/мин (16,2±2,28 мл/100 г/мин). Усредненный показатель микроциркуляции в коже живота составлял 16,02±0,58 мм рт.ст. (рис. 3).

При сопоставительном анализе полученных результатов у животных контрольной группы выявлена прямая корреляционная связь показателей PO_2 с параметрами внутрикожной микроциркуляции. Коэффициент корреляции и его ошибка ($R\pm r$) указывали на прямую сильную и достоверную связь изменения PO_2 с изменением внутрикожной микроциркуляции ($R\pm r=0,926\pm 0,071$ при $p<0,001$).

У животных опытной группы до начала эксперимента уровень PO_2 в коже живота колебался в пределах 27-41 мм рт. ст. (34,2±4,76 мм рт. ст. при $p<0,01$). После беговой нагрузки PO_2 был в пределах 26-38 мм рт. ст. (33,4±5,18 мм рт. ст. при $p<0,05$), что в 1,026±0,028 раза было ниже исходного показателя ($R\pm r=0,989\pm 0,011$ при $p<0,001$).

После 5-суточного эксперимента уровень PO_2 понижался в 1,072±0,126 раза ($R\pm r=0,859\pm 0,131$ при $p<0,001$) и составлял 26-39 мм рт.ст. (33,6±5,18 мм рт.ст. при $p<0,05$). Через 10 сут от начала эксперимента показатель PO_2 резко понижался до 22-34 мм рт. ст. (27,6±4,93 мм рт. ст. при $p<0,05$), что в 1,300±0,129 раза ниже исходного уровня ($R\pm r=0,821\pm 0,163$ при $p<0,05$). На 20-е сут резко поднимался до 24-37 мм рт. ст. (31,2±5,63 мм рт. ст. при $p<0,05$), что в 1,149±0,096 раза ниже исходного уровня ($R\pm r=0,895\pm 0,099$ при $p<0,01$). Через 30 сут от начала эксперимента уровень PO_2 был в пределах 26-37 мм рт. ст. (33,2±4,71 мм рт. ст. при $p<0,01$), что в 1,072±0,036 раза ниже исходного уровня ($R\pm r=0,976\pm 0,024$ при $p<0,001$).

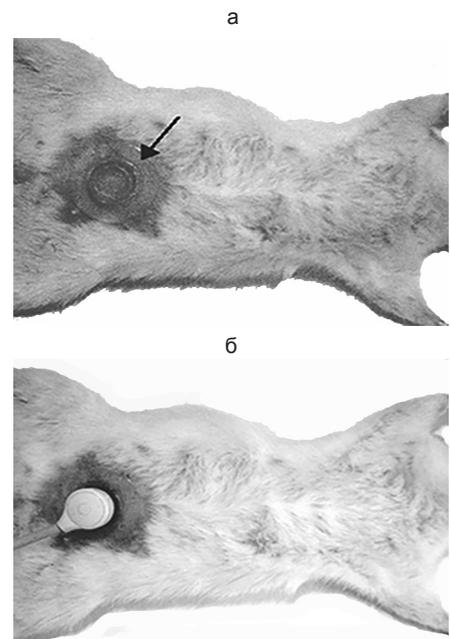


Рис.1. Измерение PO_2 транскутаным способом: а – подготовка животного к измерению PO_2 , кожа на животе выбрита, приклеен фиксатор датчика (показано стрелкой); б – измерение PO_2 (датчик закреплен в фиксаторе)

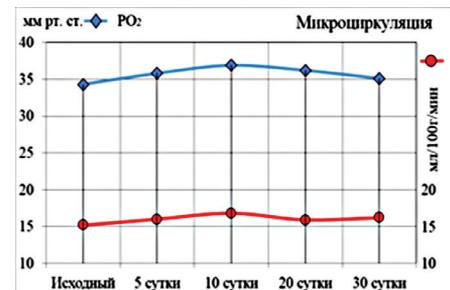


Рис.2. Динамика напряжения кислорода (PO_2) и микроциркуляции в коже живота животных контрольной группы

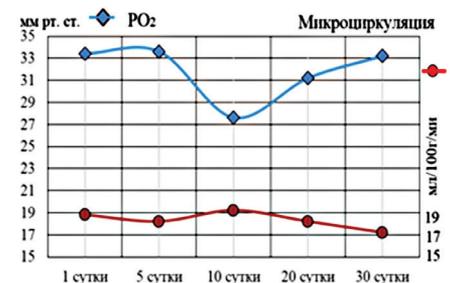


Рис.3. Динамика параметров напряжения кислорода (PO_2) и микроциркуляции в коже живота животных опытной группы

Уровень PO_2 в коже живота животных опытной группы колебался в процессе эксперимента от 22 до 39 мм рт. ст. (31,8±5,40 мм рт. ст. при $p<0,05$). На 10-е сут он понижался до 27,6±4,93 мм рт. ст., а к 30-м сут – повышался до 33,2±4,71 мм рт. ст., но во всех случаях он был ниже исходного уровня (рис. 3).

У животных опытной группы в пер-

вый день эксперимента после беговой нагрузки показатель микроциркуляции в коже живота колебался от 11 до 23 мл/100 г/мин ($18,8 \pm 4,76$ мл/100 г/мин при $p < 0,05$), что в $1,207 \pm 0,203$ раза было выше контрольного показателя ($R \pm r = 0,896 \pm 0,099$ при $p < 0,01$). На 5-е сут эксперимента показатель микроциркуляции в коже живота колебался от 14 до 23 мл/100 г/мин ($18,2 \pm 4,55$ мл/100 г/мин при $p < 0,05$), что в $1,103 \pm 0,123$ раза было больше контрольного показателя ($R \pm r = 0,906 \pm 0,091$ при $p < 0,01$). На 10-е сут эксперимента показатель микроциркуляции в коже живота колебался от 14 до 22 мл/100 г/мин ($19,2 \pm 3,35$ мл/100 г/мин при $p < 0,01$), что в $1,151 \pm 0,130$ раза было больше контроля ($R \pm r = 0,812 \pm 0,170$ при $p < 0,01$). На 20-е сут эксперимента показатель микроциркуляции в коже живота колебался от 13 до 21 мл/100 г/мин ($18,2 \pm 3,35$ мл/100 г/мин при $p < 0,05$), что в $1,148 \pm 0,097$ раза было больше контрольного показателя ($R \pm r = 0,914 \pm 0,083$ при $p < 0,001$). На 30-е сут эксперимента показатель микроциркуляции в коже живота колебался от 12 до 21 мл/100 г/мин ($17,2 \pm 3,42$ мл/100 г/мин при $p < 0,05$), что в $1,057 \pm 0,124$ раза было больше контрольного показателя ($R \pm r = 0,859 \pm 0,131$ при $p < 0,05$).

Микроциркуляция в коже живота у животных опытной группы изменялась в процессе эксперимента от 11 до 23 мл/100 г/мин ($18,3 \pm 3,89$ мл/100 г/мин). На 10-е сут она повышалась до $19,2 \pm 3,35$ мл/100 г/мин, а к 30-м сут – понижалась до $17,2 \pm 3,42$ мл/100 г/мин, но во всех случаях была быстрее исходного уровня (рис. 3).

При сопоставительном анализе полученных результатов у животных опытной группы выявлена обратная корреляционная связь показателей PO_2 с параметрами внутрикожной микроциркуляции. Коэффициент корреляции и его ошибка указывали на обратную сильную и достоверную связь изменения PO_2 с изменением внутрикожной микроциркуляции ($R \pm r = -0,904 \pm 0,177$ при $p < 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование показало, что при изучении микроциркуляции и напряжения кислорода в коже экспериментальных животных перспективно широкое использование ЛДФ (прибор «Transonic Systems Inc.» – модель BLF21) и транскутанного оксигемометра Radiometer TCM-2 (Дания). При анализе динамики параметров микроциркуляции в коже живота контрольных животных выявлена прямая зависимость уровня PO_2 от параметров микроциркуляции (с повышением микроциркуляции – по-

вышалось внутрикожное PO_2). При систематической беговой нагрузке показатель микроциркуляции в коже живота животного повышался вплоть до 10 сут. Затем к 30-м сут происходило понижение показателя микроциркуляции. Но во всех случаях он был выше, чем у животных контрольной группы. Уровень внутрикожного PO_2 находился в обратной зависимости с показателями микроциркуляции, определенными с помощью ЛДФ. У животных опытной группы отмечалось понижение уровня PO_2 во всех случаях по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить, что изучение гемодинамических показателей экспериментальных животных описанными выше методами исследования является перспективным направлением современной физиологии. Основными достоинствами применения этих неинвазивных методов исследования являются: возможность многократного использования их в процессе эксперимента; осуществление динамического контроля за изменениями изучаемых показателей.

Литература

1. Абросимова Т.Н. Качественные показатели портальной гемодинамики в эксперименте / Т.Н. Абросимова, И.В. Андреева, А.А. Виноградов // Украинський медичний альманах. – 2008. – № 6 (11). – С. 7-9. <http://www.uoelibrary.ru>. >Ukrainian medical almanac/2008-11-6-7-9
2. Андреева И.В. Atlas normative and ultrazvukovoy anatomii zhivota krysy (elektronnyy uchebnyk) / И.В. Андреева, А.А. Виноградов. – М.: Гэотар-Медиа, 2014. – 170 с. www.studmedlib.ru/book/08-COS-2400.html
3. Андреева И.В. Atlas of normal and ultrasound anatomy of the rat's abdomen (e-textbook) / I.V. Andreeva, A.A. Vinogradov // Ukrainian medical almanac. – 2008. – № 6 (11). – С. 7-9.
4. Андреева И.В. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии живота крысы (электронный учебник) / И.В. Андреева, А.А. Виноградов. – М.: Гэотар-Медиа, 2014. – 170 с. www.studmedlib.ru/book/08-COS-2400.html
5. Андреева И.В. Возможности изучения ультразвуковой анатомии желудка и кишечника у крыс / И.В. Андреева, А.А. Виноградов // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. Медичні науки. – 2014. – № 8 (291), Ч. II. – С. 5–13. <http://www.2227-2844-2014-291-8-5-13>
6. Андреева И.В. The possibilities of studying the ultrasound anatomy of the stomach and intestines in rats / I.V. Andreeva, A.A. Vinogradov // Vestnik of the Lugansk Taras Shevchenko National University. Medical science. – 2014. – № 8 (291), Part II. – С. 5-13.
7. Андреева И.В. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях / И.В. Андреева, А.А. Виноградов // «Наука молодых» (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 4. – С. 56-69. <http://www.наука-молодых-2015-4>
8. Андреева И.В. The prospects of use of modern imaging techniques in morphologic and experi-

mental studies / I.V. Andreeva, A.A. Vinogradov // «Youth Science» (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 4. – С. 56-69.

9. Андреева И.В. Возможности современных методов визуализации в морфологических исследованиях / И.В. Андреева, А.А. Виноградов // Материалы Научно-практической конференции «Учителя и ученики: преемственность поколений», посвященной 250-летию со дня рождения профессора Е.О. Мухина (24 ноября 2016 г.). – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2016. – С. 23-24.

10. Андреева И.В. Possibilities of modern methods of visualization in the field of morphological studies / I.V. Andreeva, A.A. Vinogradov // Materials of Scientific-practical conference «Teachers and students: the continuity of generations», dedicated to the 250th anniversary of Professor E. O. Mukhin's birth (November 24, 2016). – М.: Publishing house of the First Moscow State Medical University, 2016. – С. 23-24.

11. Андреева И.В. Ультразвуковые технологии в исследовании позвоночных вен / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Н.В. Калина // Наукові праці XIII Міжрегіональної наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини». – 17-18 грудня 2015 р., м. Старобільськ. – Старобільськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2016. – С. 9-12.

12. Андреева И.В. Ultrasonic technology in the study of vertebral veins / I.V. Andreeva, A.A. Vinogradov, N.V. Kalina // Scientific works of XIII Interregional scientific conference «Actual questions of biology and medicine». – Starobils'k, 2016. – С. 9-12.

13. Внутрикожное напряжение кислорода при адаптации к беговой нагрузке до и после гипоксической тренировки / А.А. Виноградов [и др.] // Олимпийский спорт, физическая культура, здоровье нации в современных условиях (международная научно-практическая конференция). – Луганск, 2005. – С. 191-193.

14. Intradermal oxygen tension in adaptation to the running workload before and after hypoxic training / A.A. Vinogradov [et al.] // Materials of international scientific-practical conference «Olympic sports, physical culture, health of the nation in modern conditions». – Lugansk, 2005. – С. 191-193.

15. Ковалева И.С. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у крыс / И.С. Ковалева, О.В. Коновалова, С.С. Демченко // Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи сучасних медико-біологічних напрямків» (20 травня 2014 р., м. Луганськ. – Луганськ: Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2014. – С. 14-16.

16. Kovaleva I.S. Laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculation in rats / I.S. Kovaleva, O.V. Konovalova, S.S. Demchenko // Collected papers of materials of scientific-practical conference «Achievements and perspectives of the modern medical and biological directions» Lugansk, 2014. – С. 14-16.

17. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Реальное время, 2003. – 336 с.

18. Lelyuk V.G. Ultrasonic angiology / V.G. Lelyuk, S.E. Lelyuk. – 2nd ed. – М.: Real time, 2003. – 336 p.

19. Comparison of portal venous flow in cirrhotic patients with and without paraumbilical vein patent using duplex-sonography [et al.] / M. Domland [et al.] // Ultraschall Med. – 2000. – Vol. 21 (4). – С. 9-165.

20. Hemodynamics in the microvasculature of thioacetamide-induced cirrhotic rat livers / M. Nakata [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49 (45). – С. 652-656.

Е.Г. Корнетова, С.Д. Коваль, А.Н. Корнетов, Д.А. Паршукова,
С.А. Иванова, А.В. Семке, С.В. Гусакова, Н.А. Бохан

МОЗГОВАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.05

УДК 616.895.8

Проведено обследование пациентов с шизофренией с помощью магнитно-резонансной томографии, антропометрии, психометрической оценки по PANSS, регистрации основных клинических показателей, включая наследственное отягощение, длительность заболевания, ведущую симптоматику. Исследование показало, что при негативных нарушениях чаще наблюдаются кисты и дисциркуляторные очаги, чем при позитивном домене, что, вероятно, связано с влиянием дизонтогенеза на тяжесть течения шизофрении. Также установлена связь между гиперстеническим соматотипом и расширением субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга и гинекоморфии с расширением субарахноидальных пространств мозжечка.

Ключевые слова: шизофрения, негативные симптомы, морфопатология мозга, МРТ, конституционально-морфологический тип.

The article reports the study of schizophrenia patients with the help of magnetic resonance imaging, anthropometry, PANSS psychometric evaluation, registering basic clinical signs with hereditary burden, duration of disorder and the main symptoms. The study shows that cysts and dyscirculatory foci are observed more often at negative disorders than at a positive domain. It may be connected with disontogenesis impact on severity of schizophrenia. There were also found the association between hyperstenic somatotype, increasing of big brain hemispheres subarachnoid areas and gynecomorphy with the expansion of the cerebellum subarachnoid space.

Keywords: schizophrenia, negative symptoms, brain morphopathology, MRI, constitutional-morphological type.

Введение. Современные тенденции в научных исследованиях сложных, многофакторных феноменов все больше заключаются в привлечении к их изучению междисциплинарных подходов. Шизофрения представляет собой мультифакториальную проблему, решение которой до настоящего времени остается трудноразрешимой сугубо психиатрическими методами. С учетом безуспешных попыток найти патогномоничные для этого заболевания в целом изменения в организме,

которые можно было бы верифицировать общепризнанными в медицине лабораторными и инструментальными методами, одним из возможных путей решения данной проблемы может быть привлечение подходов, интегрирующих возможности изучения морфофункционального единства.

Одним из таких подходов при изучении психических и поведенческих расстройств является конституциональный, а именно интегративно-антропологический [7], а трехмерная классификация конституционально-морфологических типов, применяющаяся в нем, является наиболее обоснованной с методологических позиций.

Помимо соматотипических характеристик больных шизофренией достаточно разработанным разделом клинической антропометрии является определение соматической половой дифференциации и диспластических типов конституции [3], которые вносят свой вклад в течение процесса. При этом особое значение придается регионарным морфологическим дисплазиям, которые являются отражением дизонтогенеза и служат фактором неблагоприятного прогноза шизофрении [7]. С учетом того, что значительная часть морфодисплазий локализуется в области черепа [1], приобретают большое значение исследования морфопатологии головного мозга, которые фактически выявляют малые аномалии мозговой ткани.

Еще в середине прошлого века ставился вопрос о специфичности тех или иных малых аномалий к определен-

ным подтипам шизофрении. Так, В.М. Михлин [5] при краниографии больных шизофренией выявил большое количество дисплазий черепа, причину возникновения которых он отнес к внутриутробной патологии. При контрастном рентгенологическом исследовании 20 пациентов и 24 пар их родственников отмечено, что лица с простой и параноидной формами имели расширение третьего и боковых желудочков, а также субарахноидальных щелей. Позже M. Zapletálek et al. [14] обнаружили тяжелые атрофические изменения в головном мозге при шизофрении с преобладанием негативных симптомов, Т.К.А. Roberts [23] выявил увеличение желудочков мозга у больных шизофренией с когнитивными нарушениями, негативной симптоматикой и хроническим течением заболевания. N.C. Andreasen et al. [12] и T.J. Crow [15] обнаружили нейроморфологические структурные различия у пациентов с позитивной и негативной симптоматикой, например, наиболее частое расширение желудочков мозга у больных с негативным симптомокомплексом. Это явилось нейробиологическим подтверждением дихотомической гипотезы шизофрении и способствовало развитию дименсионального подхода. Однако в еще более поздних сравнительных исследованиях [17, 24] было показано, что нейроморфологические аномалии при разных подтипах шизофрении не различаются. С появлением неинвазивной морфологической визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) у больных шизофрени-

НИИ психического здоровья Томского нац. иссл. медицинского центра РАН: **КОРНЕТОВА Елена Георгиевна** – в.н.с., kornetova@sibmail.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727, **ПАРШУКОВА Дарья Андреевна** – м.н.с., susl2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2760-0252, **ИВАНОВА Светлана Александровна** – проф., зам. директора по научной работе, зав. лаб., ivanovaniipz@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7078-323X; Сибирский гос. мед. университет МЗ РФ: **КОВАЛЬ Станислав Дмитриевич** – ординатор, hollowpeople@gmail.com, **КОРНЕТОВ Александр Николаевич** – зав. кафедрой, kornetov@mail.tomsknet.ru, ORCID: 0000-0002-2342-7504, **ГУСАКОВА Светлана Валерьевна** – декан фак-та, зав. кафедрой, kaf.biofizika@ssmu.ru, ORCID: 0000-0001-5047-8668; **СЕМКЕ Аркадий Валентинович** – проф., зам. директора по научной и лечебной работе, зав. отд. НИИ психич. здоровья Томского нац. иссл. мед. центра РАН, проф. Сибирского гос. мед. ун-та МЗ РФ, asemke@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8698-0251; **БОХАН Николай Александрович** – акад. РАН, проф., директор, зав. отд. НИИ психического здоровья Томского нац. иссл. мед. центра РАН, зав. кафедрой Сибирского гос. мед. ун-та МЗ РФ, mental@tnimc.ru, ORCID: 0000-0002-1052-855X.

ей в сравнении со здоровыми добровольцами были обнаружены изменения в височных и лобной долях в виде уменьшения объема и плотности белого вещества, а также в других структурах головного мозга, в частности в мозолистом теле, хвостом ядра, теменной и затылочных долях. Уменьшение объема головного мозга и увеличение боковых желудочков наряду с уменьшением серого вещества наблюдается у пациентов в течение всего периода болезни, в большей части в лобной коре, таламусе и мозжечке [11, 18]. Чаще всего у больных шизофренией обнаруживаются расширения желудочковой системы мозга и субарахноидальных пространств, различные нарушения сосудистой системы – сосудистые кисты, расширение периваскулярных пространств, врожденные аномалии строения артерий и признаки нарушений венозной циркуляции [6, 12]. Данные сосудистые аномалии отражают как функциональную, так и анатомическую патологию системы церебрального кровообращения и характеризуют текущий нейродегенеративный процесс и врожденные нарушения развития. Таким образом, упомянутые, а также многочисленные другие исследования сфокусированы на поиске возможного мозгового субстрата шизофрении либо отдельных ее клинических проявлений, при этом не встречаются работы, посвященные связи мозговой патологии с конституциональными особенностями больных.

Цель данного исследования – установление сопряженности патологических изменений мозговых структур больных шизофренией с клиническими проявлениями заболевания и их конституционально-морфологическими особенностями.

Материалы и методы исследования. Был проведен морфометрический анализ магнитно-резонансных изображений мозга 38 больных шизофренией, проходивших лечение в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья. В исследование включались лица европеоидной расы от 18 до 60 лет с давностью катанеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ-10, и способные дать осознанное письменное информированное согласие. Критериями невключения являлись присутствие выраженных отклонений при физикальном обследовании и в неврологическом статусе, сопутствующее наличие черепно-

мозговых травм в анамнезе и другой органической патологии, врожденные и приобретенные нарушения скелетного остова. Средний возраст лиц, включенных в исследование, составил $39,5 \pm 11,7$ года.

Антропометрическое обследование пациентов выполнялось по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова для взрослых выборок [9] с вычислением индексов Rees-Eysenk [22], Tanner [13] и идентификацией конституционально-морфологических типов (гипостенического, мезостенического и гиперстенического) и соматической половой дифференциации (андроморфной, мезоморфной и гинекоморфной) согласно принятым в клинической антропологии принципам [7]. Нейровизуализация осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии, которая проводилась с использованием МР-томографа Siemens MAGNETOM Avanto (Германия) 1,5 Тл в аксиальной и сагитальной проекциях (T2 и T1 взвешенные спин-эхо изображения). Исследование начинали со стандартных T2 взвешенных спин-эхо изображений для исключения патологических изменений вещества головного мозга. Для получения анатомических данных выполнялось исследование в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-mpg) с получением набора срезов (толщина среза 1,0 мм). Затем последовательно были получены 4 набора функциональных данных (для каждой из парадигм) в режиме T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции (толщина среза 3,0 мм).

С учетом полученных ранее данных о связи телосложения с ведущим клиническим профилем шизофренической симптоматики [2] и известных данных о неблагоприятном течении расстройства при доминировании негативных

нарушений [26] была выделена подгруппа пациентов, у которых на первом плане в клинической картине выступали негативные симптомы, их верификация проводилась по PANSS [20]. Выраженность негативной симптоматики у этих пациентов составила $28,8 \pm 6,6$ балла против $13,9 \pm 3,3$ позитивной при общем балле $84,1 \pm 14,9$. В данной подгруппе оказалось 14 больных (36,8%), для которых дополнительно проведено сопоставление параметров магнитно-резонансных изображений мозга с их основными конституциональными характеристиками.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета Statistica 8.0. Для оценки значимости различий количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки линейной зависимости количественных данных рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. За достоверные были приняты полученные в ходе анализа связи при значениях коэффициента корреляции $r=0,5-1,0$ при значимости уровня различий $p<0,05$.

Исследование было проведено с соблюдением протокола, утвержденного локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Результаты и обсуждение. Морфометрический анализ магнитно-резонансных изображений мозга больных шизофренией показал наличие корреляционных связей с рядом клинико-динамических показателей: наследственным отягощением, длительностью заболевания, ведущей симптоматикой по PANSS (табл. 1).

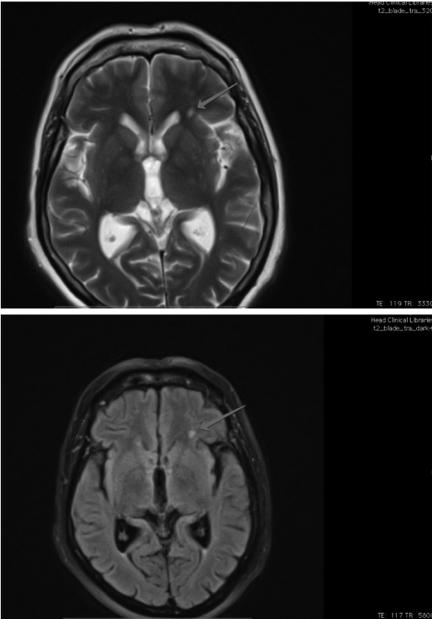
Выявлена связь на уровне $p<0,05$ между ведущим доменом в рамках дихотомии позитивной/негативной симптоматики и отсутствием или наличием

Таблица 1

Связь параметров магнитно-резонансных изображений мозга больных шизофренией с основными клинико-динамическими показателями

МР-параметр	Клинико-динамические показатели		
	НО	ДЗ	ВС
Наличие дисциркуляторных очагов	-0,0350	0,2691	-0,3549*
Расширение желудочков	0,1178	-0,1994	0,0948
Симметричность боковых желудочков	0,1130	-0,2317	0,3013
Размер (мм) левого бокового желудочка	0,0646	0,1199	-0,0814
Размер (мм) правого бокового желудочка	0,1303	0,1491	-0,0248
Размер (мм) третьего желудочка	0,0260	0,2941	-0,1716
Отек перивентрикулярных зон	0,2639	0,1997	-0,0781
Субарахноидальное пространство больших полушарий	-0,0434	0,1236	-0,0686
Субарахноидальное пространство мозжечка	-0,0073	-0,1050	-0,1250
Наличие кист	-0,0544	0,0712	0,0260

Примечание: * обозначены данные с уровнем значимости $p<0,05$; НО – наследственное отягощение; ДЗ – длительность заболевания; ВС – ведущая симптоматика (позитивная/негативная).



Картина магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентки Ч., 55 лет, с негативными нарушениями в рамках шизофрении

дисциркуляторных очагов в головном мозге. При преобладании в клинической картине негативных нарушений дисциркуляторные очаги наблюдаются чаще, чем при доминировании позитивного симптомокомплекса. Их внешний вид имеет типичную морфологическую картину, выявляемую при магнитно-резонансной томографии (рисунок).

Как видно на рисунке, в белом веществе супратенториально и в области ножек мозга визуализируются расширение периваскулярных пространств и единичные дисциркуляторные очаги до 2-5 мм. Также следует обратить внимание на наличие у пациентки расширения желудочков мозга при сохраненной их форме. Их размеры в области тел составляют 9-10 мм, третьего же-

лудочка – 12 мм. В перивентрикулярных зонах определяется отек. Кроме того, выявлена киста промежуточного паруса 23x8 мм. Субарахноидальное пространство мозжечка неравномерно расширено. Конвекситальные борозды большого мозга несколько углублены. Гипофиз уплощен. Других выраженных изменений в головном мозге найдено не было. Наличие двухстороннего неэкссудативного гайморита у данной пациентки является сопутствующим фактором.

Приведенная картина данных магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентки с негативными нарушениями на первом плане иллюстрирует связи симптоматики с наличием дисциркуляторных очагов.

Установленные дисциркуляторные нарушения могут быть отражением ассоциированных с болезнью дистрофических и дегенеративных процессов в головном мозге, фиксирующихся, по данным нейровизуализации, чаще у больных шизофренией с выраженными негативными симптомами [12], сочетающимися с нарушениями ликвородинамики и всех компонентов мозгового кровообращения. Также их можно отнести к проявлениям дизонтогенеза, которые, как уже указывалось выше, чаще наблюдаются при более тяжелом течении шизофрении с развитием устойчивого негативного симптомокомплекса. Эти данные подтверждают результаты предшествующих исследований, показавших, что МРТ-признаки аномалий головного мозга при шизофрении имеют связь как с текущим патологическим процессом, так и носят врожденный характер [8, 10].

Кроме того, дисциркуляторные нарушения в мозге у больных шизофренией могут быть следствием длительного приема антипсихотических

средств, снижающих артериальное давление, хотя имеются сведения [16], что при проведении дополнительных магнитно-резонансных обследований признаки сосудистой патологии выявлялись также у впервые заболевших пациентов и у пациентов, нерегулярно принимающих антипсихотическую терапию. В ранее проведенных исследованиях [6, 25] в 10% случаев у больных шизофренией были выявлены аномалии развития мозга, связанные с дисфункциями ствола, мозжечка и гипофиза с нарушениями гемодинамики в данных областях мозга, снижение уровня кровотока в дорсолатеральной коре у больных шизофренией с ведущим негативным симптомокомплексом, а также другие нейроморфологические нарушения, преимущественно расширение желудочков мозга с уменьшением его веса и продольного размера.

С учетом изложенных данных проведен морфометрический анализ магнитно-резонансных изображений мозга больных шизофренией с преобладанием негативных нарушений в связи с их основными конституциональными характеристиками (табл. 2).

Внутри подгруппы пациентов с ведущей негативной симптоматикой выявлены значимые связи между данными магнитно-резонансной томографии головного мозга и основными показателями морфофенотипа конституции. В частности, обнаружена прямая корреляция между конституционально-морфологическим типом пациентов и расширением субарахноидального пространства больших полушарий ($p < 0,05$) и обратная корреляция между индексом Tanner и расширением субарахноидального пространства мозжечка ($p < 0,05$). Обнаруженные закономерности свидетельствуют, что морфофенотипический сдвиг в сторону гиперстении при негативном симптомокомплексе шизофрении ассоциирован с расширенным субарахноидальным пространством больших полушарий головного мозга. Смещение соматической половой дифференциации к гинекоморфии при данном домене имеет связь с расширением субарахноидального пространства мозжечка. Прямая связь между наличием кист с конституционально-морфологическим типом ($p < 0,01$) и обратная с индексом Rees-Eysenk ($p < 0,001$) показывают, что при негативном симптомокомплексе для лиц гиперстенического телосложения более характерно образование кист. У обследованных пациентов они располагались в коре и бе-

Таблица 2

Связь параметров магнитно-резонансных изображений мозга больных шизофренией с преобладанием негативных нарушений с их основными конституциональными характеристиками

МР-параметр	Конституциональные характеристики		
	IR-E	KMT	IT
Наличие дисциркуляторных очагов	-0,2314	0,4341	-0,0927
Расширение желудочков	0,2595	-0,3410	0,1738
Симметричность боковых желудочков	-0,0276	-0,0976	0,2375
Размер (мм) левого бокового желудочка	0,0324	-0,1941	0,1915
Размер (мм) правого бокового желудочка	0,2556	-0,1920	0,0147
Размер (мм) третьего желудочка	0,2242	-0,0990	-0,2097
Отек перивентрикулярных зон	0,2824	-0,0941	-0,4817
Субарахноидальное пространство больших полушарий	-0,4153	0,5630*	0,1093
Субарахноидальное пространство мозжечка	0,1636	-0,0296	-0,0690*
Наличие кист	-0,8354***	0,7233**	0,2450

лом веществе левой лобной доли, на передней поверхности левой височной доли, на конвексальной поверхности правой височной доли, в задней черепной ямке, промежуточном парусе, левой гемисфере мозжечка. Вместе с тем, подтвержденной на уровне статистических закономерностей типичной для негативного симптомокомплекса локализации кист не найдено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что при негативных нарушениях чаще наблюдаются кисты и дисциркуляторные очаги, чем при позитивном домене, что, вероятно, связано с влиянием дизонтогенеза на течение шизофрении. Также установлена связь между гиперстеническим соматотипом и расширением субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга и гинекоморфии с расширением субарахноидальных пространств мозжечка. Результаты исследования отражают роль конституциональной почвы в клинической динамике шизофрении, показывают ее связь с мозговой патологией и могут служить основой раннего прогнозирования развития негативных нарушений, что благодаря своевременной надлежащей терапии позволит повысить эффективность помощи при данном расстройстве.

Данное исследование ограничено применением стандартной для рутинной клинической практики МРТ. В последнее время, в основном, проводится обследование больных шизофренией с помощью функционального МРТ [21]. Кроме того, большой акцент делается на лонгитудинальные нейровизуализационные исследования с целью выявить особенности данных изменений в головном мозге в ходе лечения различными современными антипсихотиками [19], а также при становлении ремиссии [4]. Однако полученные нами результаты имеют значение для проверки гипотезы о связи мозговой патологии с клинико-конституциональными особенностями больных шизофренией.

Исследование выполнено при финансовой поддержке грантов РНФ 18-15-00053 «Поиск периферических маркеров ассоциированных с нарушением миелинизации головного мозга и патогенезом заболевания при шизофрении» в части, включающей МРТ обследование головного мозга с интерпретацией результатов, и РНФ 18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клинико-конституциональные факторы и молекулярные маркеры» в

части проведения конституционально-морфологического обследования с интерпретацией полученных данных.

Литература

1. Бадалян Л.О. Руководство по неврологии раннего детского возраста / Л.О. Бадалян, Л.Т. Журба, Н.М. Всеволожская. – Киев: Здоровье, 1980. – 528 с.
2. Бадалян Л.О. Early childhood neurology manual / L.O. Badalyan, L.T. Zhurba, N.M. Vsevolzhskaya. – Kiev: Health, 1980. – 528 p.
3. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии / А.В. Семке, О.Ю. Федоренко, О.А. Лобачева [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – №3. – С. 19-25.
4. Clinical, epidemiological and biological preconditions of adaptation of patients with schizophrenia as a basis for personified approach to antipsychotic therapy // A.V. Semke A.V., O.Yu. Fedorenko, O.A. Lobacheva [et al.] // Siberian herald of psychiatry and addiction psychiatry. – 2015. – №3. – P. 19-25.
5. Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине / Н.А. Корнетов // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т.7, №1. – С. 7-30.
6. Kornetov N.A. Conception of clinical anthropology in medicine / N.A. Kornetov // Bulletin of Siberian Medicine. – 2008. – Vol.7, №1. – P.7-30.
7. Маркеры структурного и функционального состояния головного мозга при становлении ремиссии у больных юношеской шизофренией / И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова [и др.] // Психиатрия. – 2013. – №2. – С. 26-31.
8. The markers of structural and functional state of brain during remission in the patients with juvenile schizophrenia / I.S. Lebedeva, V.G. Kaleda, A.N. Barkhatova [et al.] // Psychiatry. – 2013. – №2. – P. 26-31.
9. Михлин В.М. К вопросу о рентгенологических изменениях в костях черепа при шизофрении с неблагоприятным течением / В.М. Михлин // Вопросы клиники и лечения психических заболеваний. – Кишинев, 1969. – С. 73-75.
10. Mikhlin V.M. On the issue of radiographic changes in the skull bones in schizophrenia with unfavorable course / V.M. Mikhlin // Issues of clinic and treatment of mental illnesses. – Kishinev, 1969. – P. 73-75.
11. МРТ-признаки аномалий головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии / И.И. Михайлова, В.А. Орлова, Т.П. Березовская [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. – 2013. – Т.1, №13. URL: http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/michail_v13.htm
12. MRI-parameters of brain abnormality in attack-like schizophrenia: new data with angiography using / I.I. Mikhailova, V.A. Orlova, T.P. Berезovskaya [et al.] // Bulletin of the Russian scientific center for x-ray radiology of the Ministry of health of Russia. – 2013. – Vol. 1, №13.
13. Никитюк Б.А. Интегративная биомедицинская антропология / Б.А. Никитюк, Н.А. Корнетов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1998. – 182 с.
14. Nikityuk B.A. Integrative biomedical anthropology / B.A. Nikityuk, N.A. Kornetov. – Tomsk: Publisher Tomsk University, 1998. – 182 p.
15. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников I степени родства по данным морфометрического

анализа МР-изображений мозга / Е.А. Милосердов, Л.В. Губский, В.А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т.15, вып. 1. – С. 5-13.

Brain structure peculiarities in patients with schizophrenia and their 1st degree relatives by the data of morphometric analysis of MR-images / E.A. Miloserdov, L.V. Gubsky, V.A. Orlova [et al.] // Social and clinical psychiatry. – 2005. – Vol. 15, Is. 1. – P. 5-13.

9. Чтецов В.П. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты / В.П. Чтецов, М.А. Негашева, Н.Е. Лапшина // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2012. – №2. – С. 43-52.

Chtetsov V.P. The studying of body composition in adults: methodological aspects / V.P. Chtetsov, M.A. Negasheva, N.E. Lapshina // Bulletin of Moscow university. Series 23: Anthropology. – 2012. – №2. – P. 43-52.

10. Шмуклер А.Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы / А.Б. Шмуклер. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. – 84 с.

Shmukler A.B. The problem of schizophrenia in contemporary studies: achievements and controversial issues / A.B. Shmukler. – Moscow: PH "MEDPRACTICE-M", 2011. – 84 p.

11. Aktueller überblick über strukturelle magnet-resonanztomographie bei schizophrenie / A. Schmitt, W. Weber-Fahr, A. Jatzko [und an.] // Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. – 2001. – Bd. 69, №3. – S. 105-115. doi: 10.1055/s-2001-12277

Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia / A. Schmitt, W. Weber-Fahr, A. Jatzko [et al.] // Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. – 2001. – Vol. 69, №3. – P. 105-115.

12. Andreasen N.C. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms / N.C. Andreasen, S.A. Olsen, J.W. Dennert, S.R. Smith M.R. // The American journal of psychiatry. – 1982. – Vol. 139, №3. – P. 297-302. doi: 10.1176/ajp.139.3.297

13. Androgen excretion and physique in schizophrenia / B.W. Brooksbank, D.A. MacSweeney, A.L. Johnson [et al.] // The British journal of psychiatry: the journal of mental science. – 1970. – Vol. 117, №539. – P. 413-420. doi: 10.1192/bjp.117.539.413

14. Atrófie mozku u schizofreniku. Klinika a skanografická studie / M. Zapletálek, I. Tůma., K. Kudrnová [a dal.] // Česká a Slovenská psychiatrie. – 1983. – №3. – S. 158-163.

Cerebral atrophy in schizophrenia. Clinical and scanning study / M. Zapletálek, I. Tůma. K. Kudrnová [et al.] // Czech and Slovak Psychiatry. – 1983. – №3. – P. 158-163.

15. Crow T.J. The two-syndrome concept: origins and current status / T.J. Crow // Schizophrenia bulletin. – 1985. – Vol. 11, №3. – P. 471-486. doi: 10.1093/schbul/11.3.471

16. Crow T.J. A current view of the type II syndrome: age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain / T.J. Crow // The British journal of psychiatry. Supplement. – 1989. – Vol. 7. – P. 15-20.

17. Gross reversal of brain parieto-occipital asymmetry in a case of DSM-IV siMPLe schizophrenia / M. Maj, S. Galderisi, R. Conforti [et al.] // Schizophrenia research. – 1995. – Vol. 14, №3. – P. 265-266.

18. van Haren N.E.M. Schizophrenia as a progressive brain disease / N.E.M. van Haren, W. Cahn, H.E. Husholff Pol, R.S. Kahn // European psychiatry: the journal of the Association of

European Psychiatrists. – 2008. – Vol. 23, №4. – P. 245-254. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.10.013

19. ITI-007 demonstrates brain occupancy at serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors and serotonin transporters using positron emission tomography in healthy volunteers / R.E. Davis, K.E. Vanover, Y. Zhou [et al.] // Psychopharmacology (Berlin). – 2015. – Vol. 232, №15. – P. 2863-2872. doi: 10.1007/s00213-015-3922-1

20. Kay S.R. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, L.A. Opler, A. Fiszbein // Schizophrenia bulletin. – 1987. – Vol. 13, №2. – P. 261-276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261

21. Negative Symptoms and Reward Distur-

bances in Schizophrenia Before and After Antipsychotic Monotherapy / M.Ø. Nielsen, E. Rostrup, B.V. Broberg [et al.] // Clinical EEG and neuroscience. – 2018. – Vol. 49, №1. – P. 36-45. doi: 10.1177/1550059417744120

22. Rees W.L. A Factorial Study of Some Morphological and Psychological Aspects of Human Constitution / W.L. Rees, H.J. Eysenk // The British journal of psychiatry: the journal of mental science. – 1945. – Vol. 91, №382. – P. 8-21. doi: 10.1192/bjp.91.382.8

23. Roberts T.K.A. Brain structure and function in the schizophrenics: A neurobehavioral approach / T.K.A. Roberts // Psychiatric journal of the University of Ottawa: Revue de psychiatrie de l'Université d'Ottawa. – 1983. – Vol. 8, №2. – P. 67-80.

24. 'SIMPLe schizophrenia' a controlled MRI and clinical/neuropsychological study / S. Galderisi, P. Bucci, A. Mucci [et al.] // Psychiatry research. – 1999. – Vol. 91, №3. – P. 175-184. doi: 10.1016/s0925-4927(99)00026-8

25. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia / R.E. Gur, B.I. Turetsky, P.E. Cowell [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2000. – Vol. 57, №8. – P. 769-775. doi: 10.1001/archpsyc.57.8.769

26. Tsapakis E.M. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update / E.M. Tsapakis, T. Dimopoulou, F.I. Tarazi // Pharmacology & therapeutics. – 2015. – Vol. 153. – P. 135-147. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.008

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.06

УДК 615.322

А.А. Торопова, Б.А. Муруев, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева, А.Г. Мондодоев

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АДАПТОГЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ IN VITRO

Исследована антиоксидантная активность экстракта сухого комплексного растительного средства в модельных системах *in vitro*. Установлено, что изучаемое растительное средство препятствует окислению биологического субстрата, предотвращая деструкцию β-каротина и желточных липопротеидов, оказывая мембраностабилизирующее действие при перекисном и осмотическом гемолизе эритроцитов. Комплексное средство проявляет радикал-связывающую активность в отношении 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила, супероксидного анион-радикала, оксида азота, а также в отношении Fe²⁺. Выраженная антиоксидантная активность исследуемого средства обусловлена комплексом биологически активных веществ (флавоноиды, дубильные вещества, полифенольные соединения, фенолкарбоновые кислоты, экдистероиды и др.), входящих в состав его компонентов.

Ключевые слова: растительное средство, адаптогены, *Serratula centauroides* (L.), *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch, *Rosa davurica* Pall., *Inula helenium* L., *Echinacea purpurea* (L.) Moench., мембраностабилизирующая активность, антиоксидантная активность, 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, супероксид анион-радикал, оксид азота.

The antioxidant activity of the dry extract from the complex plant remedy has been studied in model systems *in vitro*. It has been established that the plant remedy under study inhibits the oxidation of the biological substrate preventing from the destruction of β-carotene and yolk lipoproteids, making membrane stabilizing effect at peroxide and osmotic hemolysis of erythrocytes. The complex remedy manifests the radical binding activity for 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]), superoxide anion-radical, nitrogen oxide, also for Fe²⁺. The marked antioxidant activity of the tested remedy is due to the complex of biologically active substances (flavonoids, tannins, polyphenolic compounds, phenol carbonic acids, ecdysteroids, etc.) contained in its components.

Keywords: plant remedy, adaptogens, *Serratula centauroides* (L.), *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch, *Rosa davurica* Pall., *Inula helenium* L., *Echinacea purpurea* (L.) Moench., membrane stabilizing activity, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, superoxide anion-radical, nitrogen oxide.

Введение. Адаптация, способствующая поддержанию гомеостаза в соответствии с изменением условий внутренней и внешней среды, является одним из основных свойств живых организмов. Снижение адаптационных возможностей или перенапряжение механизмов адаптации, в ответ на патогенные воздействия, способствует развитию патологических состояний,

обусловленных дисрегуляцией адаптивных механизмов, проявляющихся в виде так называемых «болезней цивилизации». К дисметаболической и дезадаптационной патологии относятся хроническая сердечная недостаточность, недостаточность мозгового кровообращения и, особенно, сочетание патологии сердца и мозговых сосудов, нарушение функционирования центральных и периферических нейроэндокринных систем [17, 18]. Для повышения устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов используются лекарственные средства различных групп, наиболее универсальными из которых являются адаптогены, обладающие широким спектром фармакологического действия и повышающие резистентность организма к повреждающим воздей-

ствиям. Ведущую роль в механизме их действия играет способность регулировать гормонально-медиаторный баланс и перекисное окисление липидов [16, 20].

В этой связи перспективным представляется использование адаптогенов растительного происхождения, которые благодаря синергизму биологически активных веществ оказывают системное воздействие на организм, проявляя антиоксидантное, противовоспалительное, психотропное, кардиопротекторное и другие действия [6, 7, 18–20].

В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН был получен экстракт сухой комплексного растительного средства из наземной части *Serratula centauroides* (L.), листьев *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch,

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН: **ТОРОПОВА Анюта Алексеевна** – к.б.н., ст. препод. Бурятского гос. ун-та, anyuta-tor@mail.ru, **МУРУЕВ Баир Андреевич** – аспирант, **РАЗУВАЕВА Янина Геннадьевна** – д.б.н., с.н.с., доцент Бурятского ГУ, **НИКОЛАЕВА Ирина Геннадьевна** – д.фарм.н., с.н.с., **МОНДОДОВЕВ Александр Гаврилович** – д.м.н., зав. от-делом.

Rosa davurica Pall., *Inula helenium* L., *Echinacea purpurea* (L.) Moench. Ранее в экспериментах было показано, что данное комплексное фитосредство оказывает выраженную актопротекторную активность, повышая физическую выносливость белых крыс за счет оптимизации энергетического обмена [2], а также проявляет противострессовое и антидепрессивное действие при хроническом стрессе [9].

Цель исследования – оценка антиоксидантной активности адаптогенного растительного средства в модельных системах *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования служило комплексное фитосредство в виде экстракта сухого, включающее: *Serratula centauroides* (L.), *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch., *Rosa davurica* Pall., *Inula helenium* L., *Echinacea purpurea* (L.) Moench.

Способ получения экстракта сухого заключается в экстракции измельченного сырья 30-70% этиловым спиртом, концентрировании и высушивании в вакуумной установке [12].

Мембраностабилизирующую активность исследуемого средства оценивали в моделях перекисного и осмотического гемолиза с 1%-ной суспензией эритроцитов донорской крови (Er/m). Перекисный гемолиз эритроцитов вызывали реактивом Фентона [22]; осмотический гемолиз – добавлением в инкубационную среду воды дистиллированной [4]. Испытуемое растительное средство исследовали в концентрациях 0,01; 0,1; 1,0; 10, 100 и 500 мкг/мл. В качестве вещества-сравнения использовали аскорбиновую кислоту (Sigma Aldrich, USA) в конечных концентрациях: 0,0002; 0,001; 0,01; 0,1

и 0,5 мкг/мл. Образцы спектрофотометрировали при длине волны 540 нм. Мембраностабилизирующее действие испытуемого средства и вещества-сравнения оценивали в процентах по отношению к показателям в контроле (без добавления экстракта сухого в инкубационную среду).

Антиоксидантную активность исследуемого средства оценивали по степени его влияния на динамику перекисной деструкции β – каротина (ПДВК) в системе ДМСО- H_2O_2 -олеиновая кислота [15]. Влияние фитозекстракта на процесс металлкатализируемой модификации белков изучали в модельной биологической системе (МБС) желточных липопротеидов (ЖЛП) [8]. Антирадикальную активность оценивали по отношению к стабильному радикалу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH \cdot) [14]; по отношению к супероксидным радикалам ($O_2^{\cdot-}$) в неэнзиматической системе феназинметосульфат / НАДН [21]; а также по отношению к молекулам NO [21]. Fe^{2+} -хелатирующую активность экстракта сухого определяли с использованием о-фенантролинового метода [13]. В качестве веществ сравнения использовали кверцетин, рутин, арбутин и аскорбиновую кислоту (Sigma Aldrich, USA). Все эксперименты *in vitro* повторяли трижды. Значения полученных результатов выражали через концентрацию, необходимую для связывания 50% реактивных частиц в инкубационной среде (IC_{50}). Статистическую обработку полученных данных проводили согласно рекомендациям [3].

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что экстракт сухой комплексного растительного средства

обладает выраженной мембраностабилизирующей активностью в условиях *in vitro* (табл. 1). Внесение исследуемого растительного экстракта в инкубационную среду способствовало снижению интенсивности $\bullet OH$ -опосредованного окисления плазматической мембраны эритроцитов. При этом повышение концентрации экстракта в инкубационной среде до 500 мкг/мл сопровождалось возрастающей мембраностабилизирующей активностью. Последующее повышение концентрации исследуемого средства вызывало разрушение плазматической мембраны эритроцитов, с последующей денатурацией гемоглобина (данные не представлены). Концентрация экстракта сухого, вызывающая 50%-ное ингибирование процесса перекисного гемолиза эритроцитов, составила 0,97 мкг/мл. Кроме того, комплексное средство при взаимодействии с плазматической мембраной эритроцитов способствовало снижению ее проницаемости в гипотонических условиях, что выразилось в снижении интенсивности осмотического гемолиза (IC_{50} = 0,11 мкг/мл). Выявленное действие исследуемого фитосредства обусловлено мембраностабилизирующим эффектом входящих в его состав растительных компонентов: *S. centauroides*, *B. crassifolia*, *R. davurica*, характеризующихся высоким содержанием полифенольного комплекса, дубильных веществ и флавоноидов, оказывающих мембраностабилизирующее действие [5; 10].

Как следует из данных, приведенных в табл.2, комплексное растительное средство проявляет выраженные антиоксидантные свойства, предотвращая окисление β -каротина от пере-

Таблица 1

Мембраностабилизирующая активность экстракта сухого адаптогенного растительного средства в модельной системе *in vitro*

Объект	Концентрация, мкг/мл	Перекисный гемолиз, %	Осмотический гемолиз, %
Экстракт сухой	500	11,25±0,33	6,70±0,14
	100	11,01±0,41	10,21±0,51
	10	36,91±1,24	28,60±1,62
	1	40,82±1,15	37,82±2,11
	0,1	49,27±3,10	50,23±2,45
	0,01	74,47±2,55	58,54±2,05
	IC_{50} , мкг/мл	0,97±0,02	0,11±0,01
Аскорбиновая кислота	0,5	27,89±1,12	10,57±0,43
	0,1	34,85±1,20	14,38±0,35
	0,01	48,86±2,31	24,80±1,10
	0,001	56,56±2,17	50,60±2,02
	0,0002	67,70±2,42	55,49±2,18
	IC_{50} , мкг/мл	0,009±0,0003	0,002±0,0001

Таблица 2

Антиоксидантная активность экстракта сухого адаптогенного растительного средства, IC_{50}

Объект	ПДВК, мкг/мл	МБС-ЖЛП, мкг/мл
Экстракт сухой	24,3±2,11	65,8±3,17
Кверцетин	10,2±0,29	16,2±1,34
Рутин	9,7±1,11	18,8±1,23
Арбутин	25,2±1,23	73,1±3,73
Аскорбиновая кислота	9,1±0,42	39,3±2,12

Таблица 3

Антирадикальная активность экстракта сухого адаптогенного растительного средства, IC_{50}

Объект	Реакционно-активные молекулы			
	DPPH \cdot , мкг/мл	$O_2^{\cdot-}$, мкг/мл	Fe^{2+} , мкг/мл	NO, мкг/мл
Экстракт сухой	61,4±2,13	28,6±3,10	639,3±11,15	55,3±2,31
Кверцетин	10,3±0,54	31,2±2,11	>5000	170,2±4,21
Рутин	15,1±1,13	2,3±0,15	>5000	15,3±1,12
Арбутин	105,4±2,71	>550	>5000	35,7±1,26
Аскорбиновая кислота	4,8±0,15	91,3±3,22	110±6,42	975,0±27,13

кисной деструкции ($IC_{50} = 24,3$ мкг/мл) и ингибируя деградацию липопротеидов при металлкатализируемом окислении ($IC_{50} = 65,8$ мкг/мл). Активность испытуемого средства, в данных модельных системах, была сравнима с веществом сравнения – арбутином.

Установлено, что экстракт сухой обладает выраженным антирадикальным действием (табл.3). Так, исследуемое средство проявляет активность в отношении молекул DPPH[•], что обусловлено наличием в его составе соединений фенольной природы. Величина 50% связывания DPPH[•] растительным средством составила 61,4 мкг/мл, что превосходит таковой показатель для вещества-сравнения – арбутина.

В экспериментах по определению способности исследуемого фитосредства связывать активные формы кислорода ($O_2^{\cdot-}$ и NO) и металлы переменной валентности установлено наличие антирадикальной активности в отношении указанных реакционно-способных частиц. Так, комплексное растительное средство проявляет выраженную Fe^{2+} -хелатирующую активность ($IC_{50}=639,3$ мкг/мл), которая выше таковой – кверцетина, рутина и арбутина (табл. 3).

Исследуемое растительное средство интенсивнее взаимодействует с $O_2^{\cdot-}$ -радикалом ($IC_{50}=28,6$ мкг/мл) в модельной системе *in vitro*, чем аскорбиновая кислота и арбутин. $O_2^{\cdot-}$ -связывающая активность комплексного средства сопоставима с кверцетином ($IC_{50} = 31,2$ мкг/мл). В условиях *in vitro* показано, что исследуемое фитосредство проявляет выраженную активность в отношении связывания молекул NO ($IC_{50} = 55,3$ мкг/мл). В данном виде активности фитосредство превосходило кверцетин и аскорбиновую кислоту, незначительно уступая арбутину.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что комплексное растительное средство обладает выраженным антиоксидантным действием. Указанная активность обусловлена, вероятно, выраженной антиокислительной активностью входящих в его состав растительных компонентов: *V. crassifolia* (гидрохинон, арбутин, дигидрокверцетин, кверцетин, рутин, галловая кислота) [10], *R. davurica* (кверцетин, гиперозид, гиперин галловая кислота) [10], *I. helenium* (кверцетин, кофейная кислота, скополетин, умбеллиферон) [11]. Известно, что в компонентах комплексного средства содержатся биологически активные вещества (флавоноиды, ду-

бильные вещества, полифенольные соединения, фенолкарбоновые кислоты, экдистероиды и др.), обладающие способностью к образованию феноксильных радикалов, хелатированию ионов металлов переменной валентности, связыванию $\cdot OH$ и $O_2^{\cdot-}$ молекул, что в свою очередь способствует стабилизации и восстановлению структурно-функциональной целостности плазматической мембраны [1].

В этой связи перспективным является исследование антиоксидантной активности указанного комплексного растительного экстракта в качестве перспективного адаптогенного средства.

Выводы

1. Экстракт сухой комплексного растительного средства способствует сохранению структурно-функциональной целостности мембраны эритроцитов при $\cdot OH$ -опосредованном окислении плазматической мембраны и осмотическом повреждении в условиях *in vitro*.

2. Исследуемое фитосредство проявляет выраженную антиоксидантную активность, предупреждая окисление биомакромолекул в модельных системах.

3. Экстракт сухой в условиях *in vitro* проявляет антирадикальную активность в отношении таких реакционно-активных частиц, как 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, супероксидный анион-радикал, оксид азота и ионы Fe^{2+} .

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания №АААА-А17-117011810037-0.

Литература

1. Азам Н. Антиоксидантная активность лекарственных субстанций и биологически активных веществ / Н. Азам, О.А. Горошко, В.П. Пахомова // Традиционная медицина. – 2009. – № 1. – С. 35-38.
2. Azam N. Antioxidant activity of medicinal substances and biologically active substances / N. Azam, O.A. Goroshko, V.P. Pakhomova // Traditional medicine. – 2009. – №1. – P. 35-38.
3. Актопротекторная активность комплексного фитосредства / Б.А. Муруев [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3 (4). – С.120-124.
doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.17
4. Act-protective activity of complex phyto remedy / B.A. Muruev [et al.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Vol. 3 (4). – P. 120-124.
5. Дерффель К. Статистика в аналитической химии / К. Дерффель. – М.: Мир, 1994. 98 с.
6. Derffel K. Statistics in analytical chemistry / K. Derffel. – М.: Мир, 1994. – 98 p.
7. Ковалев И.Е. Влияние эномеланина на гемолиз эритроцитов, вызываемый свободнорадикальными реакциями и другим фактора-

ми / И.Е. Ковалев, Н.П. Данилова, С.А. Андронати // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 4. – С. 89-91.

Kovalev I.E. Effect of enomelanin on erythrocyte hemolysis caused by free radical reactions and other factors / I.E. Kovalev, N.P. Danilova, S.A. Andronati // Pharmacology and Toxicology. – 1986. – №4. – P. 89-91.

5. Мембраностабилизирующая активность сухих экстрактов *Serratula centauroides* и *Rhaponticum uniflorum* / И.В. Свиридов [и др.] // II междунар. науч.-практич. конф., Республика Тыва (Кызыл). – 2015. – С. 187-189.

Membrane stabilizing activity of dry extracts of *Serratula centauroides* and *Rhaponticum uniflorum* / I.V. Sviridov [et al.] // II International Scientific Practical Conference, Republic of Tyva (Kyzyl). – 2015. – P. 187-189.

6. Николаев С.М. Системный подход – новая парадигма в изучении опыта традиционной медицины / С.М. Николаев, А.О. Занданов, И. П. Убеева // Практическая фитотерапия. – 2009. – № 1. – С. 48-51.

Nikolaev S.M. The system approach is a new paradigm in studying the experience of traditional medicine / S.M. Nikolaev, A.O. Zandanov, I.P. Ubeeva // Practical herbal medicine. – 2009. – №1. – P. 48-51.

7. Николаев С.М. Многокомпонентные лекарственные средства традиционной медицины как регулирующие фармакологические системы / С.М. Николаев // Байкальские чтения-3. – СПб., 2008. – С. 140-142.

Nikolaev S.M. Multicomponent medicines of traditional medicine as regulatory pharmacological systems / S.M. Nikolaev // Baikal Readings-3. – SPb., 2008. – P. 140-142.

8. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением липопротеидов / Г.И. Клебанов [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59-62.

Evaluation of plasma antioxidant activity using lipoproteins / G.I. Klebanov [et al.] // Laboratory work. – 1988. – №5. – P. 59-62.

9. Противострессовое и антидепрессивное действие растительного средства при хроническом умеренном стрессе / Б.А. Муруев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16 (2). – С.69-72.

<http://dx.doi.org/10.17816/RCF16269-73>.

Antistress and antidepressant activities of herbal remedies under chronic moderate stress / B.A. Muruev [et al.] // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2018. – Vol. 16 (2). – P. 69-72.

10. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae. / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб., 2009. – 512 с.: ил.

Plant resources of Russia: wild flowering plants, their component composition and biological activity. Vol. 2. Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae. / Ed. ed. A.L. Budanets. – SPb., 2009. – 512 pp.

11. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 5, Ч. 2. Семейство Asteraceae (Compositae): Роды Echinops – Youngia. / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб., 2013. – 312 с.

Plant resources of Russia: wild flowering plants, their component composition and biological activity. Vol. 5, Part 2. Asteraceae

(Compositae): Echinops – Youngia. / Ed. ed. A.L. Budanets. – SPb., 2013. – 312 pp.

12. Способ получения средства, обладающего антигипоксической активностью: пат. 2669365 / С.М. Николаев [и др.]: заявитель и патентообладатель ИОЭБ СО РАН. – № 2017120656; заявл. 13.06.2017; опубл. 11.10.2018, Бюл. № 29.

Method for obtaining the remedy having antihypoxic activity: Patent 2669365 / S.M. Nikolaev [et al.]: applicant and patentee IGEB SB RAS. – N. 2017120656; appl. 13.06.2017; published 11.10.2018, Bulletin N. 29.

13. Химический состав сока каллизии душистой (*Callisia fragrans* Wood) и его антиоксидантная активность (*in vitro*) / Д.Н. Оленников [и др.] // Химия растительного сырья. – 2008. – № 4. – С. 95-100.

Chemical composition of *Callisia fragrans* Wood and its antioxidant activity (*in vitro*) / D.N. Olennikov [et al.] // Chemistry of Plant Raw Materials. – 2008. – N 4. – P. 95-100.

14. Adesanwo J.K. Phytochemical analysis and antioxidant activity of methanol extract and

betulinic acid isolated from the roots of *Tetracera potatoria* / J.K. Adesanwo, O.O. Makinde, C.A. Obafemi // Journal of Pharmacy Research. – 2013. – Vol. 6. – P. 903-907.

15. Olennikov D.N. Lamiaceae carbohydrates. I. Pectinic substances and hemicelluloses from *Mentha x piperita* / D.N. Olennikov, L.M. Tankhaeva // Chemistry of Natural Compounds. – 2007. – Vol. 43 (5). – P. 501-507.

16. Panossian A. Effect of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity / A. Panossian, G. Wikman // Pharmaceuticals. – 2010. – Vol. 3. – P. 188-224. <https://doi.org/10.3390/ph3010188>

17. Panossian A. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue and molecular mechanisms related to their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman // Current Clinical Pharmacology. – 2009. – Vol. 4 (3). – P. 198-219.

18. Panossian A. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology / A.

Panossian, E.-J. Seo, T. Efferth // Phytomedicine. – 2018. – Vol. 50. – P. 257-284.

doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.204
19. Panossian A. Synergy assessments of plant extracts used in the treatment of stress and aging-related disorders / A. Panossian, E.-J. Seo, T. Efferth // Synergy. – 2018.

doi.org/10.1016/j.synres.2018.10.001
20. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals / A. Panossian // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2017. – Vol. 1401. – P. 49-64.

<https://doi.org/10.1111/nyas.13399>
21. Rahini D. *In vitro* antioxidant activity of *Artabotrys hexapetalus* / D. Rahini, R. Anuradha // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 5 (2). – P.396-405.

22. Repka T. Hydroxyl radical formation by sickle erythrocyte membranes: role of pathologic iron deposits and cytoplasmic reducing agents / T. Repka, R.P. Hebbel // Blood. 1991. – Vol. 78 (10). – P. 2753-2758.

Л.И. Константинова, Е.И. Семенова, Е.Д. Охлопкова, А.В. Ефремова, Л.Д. Олесова, З.Н. Кривошапкина, А.И. Яковлева, А.А. Григорьева, Г.Е. Миронова

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ-ЕДИНОБОРЦЕВ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.07

УДК 796.81.796/799.571.56

Статья посвящена комплексному исследованию особенностей физического развития и телосложения борцов вольного стиля, а также функциональным показателям организма. Изучены показатели сердечно-сосудистой системы: динамика показателей адаптационного потенциала и коэффициента выносливости спортсменов в разные сезоны года.

Ключевые слова: спортсмены, сердечно-сосудистая система, артериальное давление, адаптационный потенциал, коэффициент выносливости.

The article is devoted to a comprehensive study of the physical development and physique of freestyle wrestlers, as well as functional parameters of the body. The indicators of cardiovascular system dynamics of indicators of adaptive potential and coefficient of endurance of athletes in different seasons of the year are studied.

Keywords: athletes, cardiovascular system, blood pressure, adaptive potential, coefficient of endurance.

Адаптация является одним из основных понятий в физиологии. В условиях Крайнего Севера адаптация организма человека к условиям среды обитания в высоких широтах занимает особое место и обеспечивается перестройками всех систем организма. Суровый климат влияет также и

на антропометрические показатели. Т.И. Алексеева [1], описывая «арктический» адаптивный тип, указывает на такие признаки физической конституции коренного населения Севера, как небольшая длина тела, относительно широкая грудная клетка, мускульный тип телосложения, высокая плотность тела. Г.К. Степанова [12] отмечает, что сравнительный анализ динамики антропометрических данных за 20 лет показал, что рост в популяции юношей якутов достоверно увеличивался, но не сопровождался прибавлением массы тела. Это согласуется с данными С.П. Пермяковой [5] и В.Г. Старостина [8], отметивших за тот же промежуток времени увеличение среди коренных народов Севера долихоморфии и снижение распространенности предстатителей брахиморфного соматотипа.

За адаптацию организма к различ-

ным факторам внешней среды ответственна система кровообращения человека. В большинстве случаев сердечно-сосудистую систему (ССС) можно рассматривать как индикатор адаптаций организма. Изучение реакций ССС позволяет измерить уровень функционирования системы кровообращения, таких как минутный и ударный объем крови, частота пульса, артериальное давление, а также вычислить такие интегративные показатели, как адаптационный потенциал (АП) и коэффициент выносливости (КВ) ССС. При чрезмерных физических нагрузках в экстремальных северных условиях происходят адаптивные изменения ССС спортсменов, изменяются показатели гемодинамики. Адаптация к физическим нагрузкам сопровождается увеличением ударного объема сердца. Увеличение ударного

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгшинова** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с.; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», mirogalin@mail.ru.

объёма сердца сказывается на пульсе в покое, он становится намного реже [6, 9-12].

Целью исследования явилось изучение морфометрических показателей физического развития и оценки функционального состояния организма борцов вольного стиля Якутии.

Материалы и методы исследования. Объектом нашего исследования явились 38 мужчин якутской национальности в возрасте от 18 до 29 лет, спортсмены борцы вольного стиля Школы высшего спортивного мастерства (ШВСМ) г. Якутска и студенты Института физической культуры и спорта (ИФКиС) Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, имеющие высокую спортивную квалификацию: кандидаты и мастера спорта, мастера спорта международного класса, заслуженные мастера спорта. В группу сравнения вошли 20 мужчин – курсанты школы полиции г. Якутска, посещающие занятия по общей физической подготовке. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту. Исследование проводили в разные сезоны года: летом (июнь), осенью (октябрь), зимой (декабрь), весной (март).

Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле и индекс Рорера, который используется как групповой росто-весовой показатель.

К основным показателям функционального состояния ССС, определяющим развитие адаптации организма, относятся частота сердечных сокращений (ЧСС), все виды артериального давления (систолическое (САД), диастолическое (ДАД)) и пульсовое давление ((ПД) разность соотношения систолического и диастолического давления).

Среди многочисленных критериев оценки функционального состояния компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих адаптацию и гомеостаз организма при воздействиях, имеющих нередко стрессовый характер, важная роль принадлежит определению АП системы кровообращения, отражающему в условных единицах (баллах) степень напряжения механизмов адаптации, проявляющихся в изменении показателей гемодинамики. АП организма вычисляли по формуле [2]:

$$АП = 0,011ЧП + 0,014САД + 0,008ДАД + 0,014В + 0,009МТ - 0,009Р - 0,27,$$

где ЧП – частота пульса, САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление, Р – рост,

Антропометрические показатели высококвалифицированных борцов вольного стиля

Показатель	Борцы вольного стиля (n=38)	Контрольная группа (n=20)	p
Возраст, лет	22,0 (22,0; 25,0)	24,0 (22,5; 25,5)	0,070
Рост, м	1,7 (1,6; 1,7)	1,8 (1,7; 1,8)	<0,001
Масса тела, кг	62,5 (58,0; 72,0)	68,5 (66,0; 74,5)	0,010
Индекс Рорера	14,7 (13,8; 17,2)	12,9 (12,0; 14,2)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	23,7 (22,7; 26,0)	22,8 (21,3; 24,5)	0,062

Примечание. В табл.1-3 данные представлены в виде медианы и интерквартильного распределения в формате Me (Q1; Q3); p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

МТ – масса тела, В – возраст. Шкала оценок для показателя АП: 4 балла (2,10) – удовлетворительная адаптация, характеризует достаточные функциональные возможности системы кровообращения; 3 балла (2,11-3,20) – функциональное напряжение адаптации механизмов; 2 балла (3,21-4,30) – неудовлетворительная адаптация, характеризует снижение функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной, приспособляемой реакцией, к нагрузкам; 1 балл (более 4,30) – срыв адаптации, характеризует резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва механизмов адаптации целостного организма [2].

Коэффициент выносливости характеризует функциональное состояние ССС и представляет собой интегральную величину, объединяющую частоту сердечных сокращений с пульсовым давлением [3]: рассчитывали по формуле Кваса: $КВ = ЧСС \times 10 / ПД$. В норме КВ – от 12 до 16 у.е.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 17.0. Для всех показателей в каждой группе были вычислены средние арифметические величины (M) и ошибки средних величин (m). Уровень значимости считали достоверным при $p \leq 0,05$. Определенные достоверности различий осуществлялось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Для выявления сопряженности показателей вычисляли коэффициент линейной корреляции Спирмана.

Результаты и обсуждение. Размеры тела наряду с другими показателями, характеризующими физическое развитие, являются важными параметрами спортивного отбора и спортивной ориентации. Антропометрические показатели обследованных нами мужчин представлены в табл.1.

При распределении по росту низкорослыми считались лица с ростом 167 см и ниже, среднерослыми – 168-179 см, а высокорослыми – 180 см и выше [12]. Анализ распределения по росту показал, что имеются существенные различия между группами (рис.1). 61% борцов вольного стиля составили низкорослые спортсмены, тогда как в контрольной группе низкорослых было 5%. Доля высокорослых составила 13 и 30% соответственно. Так, среди обследованных нами высококвалифицированных борцов вольного стиля преобладают низкорослые спортсмены, а в контрольной группе преобладали лица с мезоморфным типом.

Различия в значениях ИМТ не достигали уровня статистически значимых, но у спортсменов и медиана, и границы квартилей были смещены в сторону больших значений. Анализ полученных данных показал, что 13 борцов (34,2%) имели избыточную массу тела, тогда как в контрольной группе с аналогичным показателем было 4 чел.

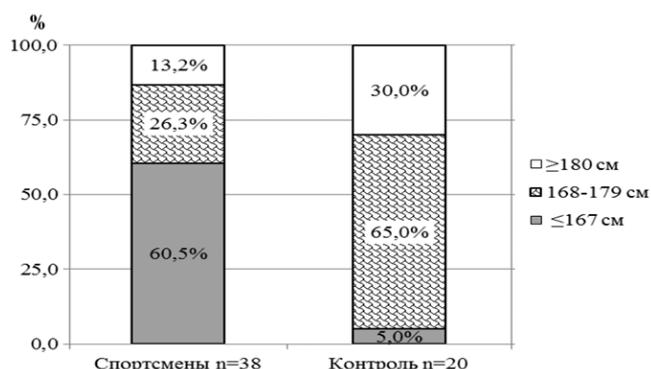


Рис.1. Распределение мужчин по росту в сравниваемых группах

Таблица 2

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у борцов вольного стиля

Показатель	Борцы вольного стиля (n=38)	Контрольная группа (n=20)	p
САД, мм рт.ст.	124,0 (119,0; 127,0)	122,5 (115,0; 128,0)	0,763
ДАД, мм рт.ст.	73,0 (66,0; 79,0)	74,0 (67,0; 81,5)	0,587
ЧСС в мин	61,0 (54,0; 66,0)	69,0 (56,5; 74,0)	0,029
АП (N до 2,1 балла)	2,0 (1,7; 2,3)	2,2 (2,0; 2,4)	0,048
КВ (N 12-16 усл.ед.)	12,0 (10,4; 15,6)	14,2 (12,9; 15,6)	0,091

Таблица 3

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у борцов вольного стиля в разные сезоны года

	Лето n=18	Осень n=10	Зима n=17	Весна n=32	p
САД, мм рт.ст.	125,5 (121,3; 130,5)	126,5 (121,8; 133,0)	122,0 (118,0; 128,0)	124,5 (115,0; 134,0)	0,058
ДАД, мм рт.ст.	71,0 (63,5; 77,5)	74,0 (67,8; 83,5)	73,0 (66,5; 80,0)	74,5 (68,0; 82,0)	0,691
ЧСС, уд. в мин	62,5 (53,5; 67,5)	58,5 (51,3; 68,8)	59,0 (56,5; 63,0)	62,0 (52,0; 67,0)	0,308
АП, у.е.	2,2 (2,0; 2,4)	2,2 (2,1; 2,4)	1,6 (1,5; 1,8)	1,7 (1,5; 1,9)	0,013
КВ, у.е.	11,4 (8,9; 15,3)	10,7 (7,6; 16,8)	12,6 (10,6; 14,9)	12,7 (10,2; 15,7)	0,308

(20%). Это, вероятно, обусловлено особенностями морфофункциональных признаков (различиями в композиционном составе тела, большей мышечной массой у спортсменов). Так, индекс Рорера, характеризующий плотность тела, у борцов был статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$).

Показатели функционального состояния ССС обследованных нами лиц приведены в табл.2 и 3.

Согласно полученным нами данным, ЧСС в группе спортсменов в зависимости от сезона года статистически достоверно не изменялась. Однако у спортсменов ЧСС во все сезоны года была ниже, чем в контрольной группе. Так, в осенний период ЧСС в покое была ниже на 16% ($p < 0,01$), в зимний – не изменялась, а в весенний период была ниже на 14% ($p < 0,05$). В контрольной группе в зависимости от сезона года были выявлены статистически достоверные отличия ЧСС. Так, отмечено снижение ЧСС в зимний и в весенний периоды на 11 ($p < 0,05$) и 8% соответственно в сравнении с осенним сезоном. Замедление ЧСС, или брадикардия (45-60 уд. в мин), отмечалось летом у 33% борцов, осенью – у 54, зимой – у 64 и весной – у 40% (табл.2). Брадикардия, констатированная у части высококвалифицированных спортсменов во все сезоны года, может быть признаком гипертрофии сердца под влиянием интенсивных физических нагрузок.

В связи с тем, что годичный тренировочный цикл делится на разные этапы, мы проанализировали АП в зависимости от сезона года (табл.3). Выявлено, что средние баллы АП у спортсменов в течение года превышают 2,1, что свидетельствует о напряжении механизмов адаптации, обусловленном, вероятно, снижением ЧСС, поскольку адаптация к физическим нагрузкам связана с увеличением ударного объема сердца. В контрольной группе признаки напряжения механизмов адаптации появляются только в весенний период.

При более детальном анализе выявлено, что в летний период у 39% спортсменов АП находился на уровне удовлетворительной адаптации, у 61% – соответствовал уровню напряжения механизмов адаптации. В осенний период года количество спортсменов с АП на уровне удовлетворительной адаптации снизилось до 27%, тогда как в контрольной группе в это время года данный уровень отмечен у 87%. То

есть напряжение механизмов адаптации наблюдалось у 73% спортсменов, а в контрольной группе лишь у 13%. В зимний период удовлетворительная адаптация среди спортсменов была отмечена у 43%, а среди лиц контрольной группы – у 71%, т.е. напряжение механизмов адаптации наблюдалось у 57% борцов, тогда как в контрольной группе – у 29%. В весенний период у 40% как спортсменов, так и лиц контрольной группы отмечался уровень удовлетворительной адаптации, а 60% тех и других испытывали напряжение механизмов адаптации.

Исследование КВ у спортсменов в зависимости от сезона года показало, что наиболее высокий средний показатель отмечен летом ($13,32 \pm 2,89$ у.е.), а наиболее низкий ($10,09 \pm 1,67$ у.е.) весной, что указывает на утомление ССС (рис.2).

Наиболее благоприятные показатели КВ отмечены в весенний период, наибольшее перенапряжение ССС – в осенний, наибольшее утомление ССС – в летний период. Приведенные нами данные свидетельствуют, что интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки, которые испытывают высококвалифицированные спортсмены, влияют на функциональные состояния компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих адаптацию и степень тренированности ССС. При этом наибольшее напряжение механизмов

адаптации спортсмены испытывают в осенний период. Вероятно, это обусловлено не только началом годичного цикла тренировок, но и влиянием климатических факторов.

Увеличение количества борцов с признаками напряжения ССС до 73% в осеннее время связано с началом более интенсивных физических нагрузок после летнего периода. Кроме того, на состояние ССС спортсменов влияют климатические факторы (уже в октябре устанавливается отрицательная температура до -20°C), снижение ин-

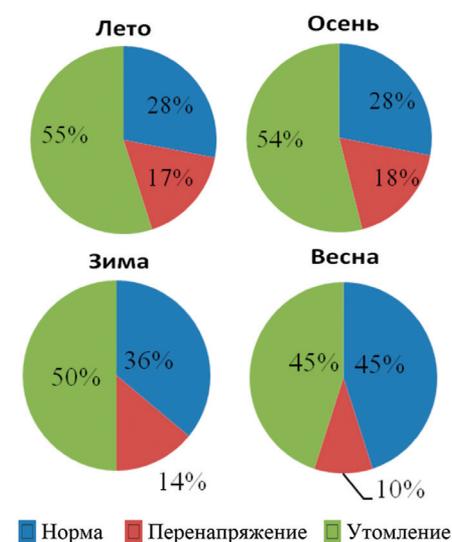


Рис.2. Частота встречаемости перенапряжения и утомления ССС по КВ у борцов в зависимости от сезона года, %

соляции (укорочение светового дня), изменение атмосферного давления. Увеличение количества спортсменов с удовлетворительной адаптацией в зимнее время до 43%, в весеннее – до 40%, вероятно, связано с тем, что спортсмены постепенно входят в определенный режим тренировок. Однако тот факт, что у 57% (АП 2,13 балла) борцов зимой и 60% (АП 2,21 балла) весной имеются признаки напряжения ССС, свидетельствует о том, что в эти сезоны года они испытывают наибольшие физические и психоэмоциональные нагрузки, так как наибольшее количество различных соревнований приходится на эти периоды.

Результаты наших исследований не противоречат сведениям, приведенным в литературе. В немногочисленных публикациях, касающихся структурно-функциональных особенностей ССС спортсменов Якутии, приводятся данные о том, что интенсивные профессиональные занятия спортом могут способствовать появлению декомпенсаторных изменений АП у отдельных спортсменов (группа риска). Это проявляется увеличением массы миокарда левого желудочка, нарушениями гемодинамических параметров: более высокое АД, брадикардия, при одновременном более высоком общем периферическом сопротивлении, что свидетельствует о нарушении внутрисистемных взаимодействий и переходе к гипертрофии миокарда [4, 6, 7, 9-14].

Таким образом, у высококвалифицированных борцов вольного стиля якутской национальности преобладает брахиморфный соматотип, характеризующийся средним или низким ростом, относительно длинным туловищем, широкими плечами, большой окружностью груди, короткими нижними конечностями. Анализ полученных данных показал, что 34,2% из числа обследованных нами спортсменов имели избыточную массу тела, а также высокие значения индекса Рорера. Низкие значения ЧСС, вероятно, являются признаком адаптации к интенсивным физическим нагрузкам. Увеличение баллов АП свидетельствует о признаках напряжения ССС, которое связано с увеличением физических и психоэмоциональных нагрузок в осеннее время в связи с началом годового цикла тренировок, а в зимнее и весеннее – с участием в соревнованиях различного уровня. Увеличение КВ (>16 у.е.) у 10%-18% из числа обследованных нами борцов вольного стиля

свидетельствует о напряжении миокарда, а снижение КВ (< 12 у.е.) у 45%-55% может быть признаком утомления миокарда.

Литература

1. Алексеева Т.И. Антропология – медицина / Т.И. Алексеева. – М., Изд. МГУ. – 1989. – 246 с.
2. Алексеева Т.И. Anthropology – to medicine / T.I. Alekseeva. – M., Publishing house of Moscow State University. – 1989. – 246 p.
3. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенёва. – М.: Медицина, 1997. – 31 с.
4. Баевский Р.М. Estimation of adaptable opportunities of an organism and risk of diseases / R.M. Baevsky, A.P. Berseneva. – M.: Medicine, 1997. – 31 p.
5. Брин В.Б. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты / В.Б. Брин, Я.Б. Зонис. – Ростов-на-Дону: изд-во Ростовского ун-та, 1984. – 88 с.
6. Brin V.B. Physiology of systemic circulation. Formulas and calculations / V.B. Brin, Y.B. Zonis. – Rostov-on-don: Publishing house of Rostov University, 1984. – 88 p.
7. Кривошеков С.Г. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и метаболические показатели у молодых жителей Якутии с нормальным и повышенным уровнем артериального давления / С.Г. Кривошеков, И.А. Пинигина, Н.В. Махарова // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 6 (140). – С. 100–108.
8. Krivoshechekov S.G. Structural and functional features of the cardiovascular system and metabolic indices in young people of Yakutia with normal and elevated blood pressure / S.G. Krivoshechekov, I.A. Pinigina, N.V. Makharova // Bulletin SB RAMS. – 2009. – № 6 (140). – P.100-108.
9. Пермякова С.П. Морфофункциональные особенности юношей 18-20 лет коренного населения РС(Я): автореф. ... дисс.канд.мед. наук / С.П. Пермякова. – Красноярск, 2002. – 16 с.
10. Permyakova S.P. Morphofunctional features of young men 18-20 years of the indigenous population of the RS(Ya): author. ... dissertation of candidate of medical sciences / S.P. Permyakova. – Krasnoyarsk, 2002. – 16 p.
11. Пинигина И.А. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при высокой спортивной активности у коренных жителей Якутии / И.А. Пинигина, Н.В. Махарова, С.Г. Кривошеков // Физиология человека. – 2010, № 2. – Т.36. – С. 130–137.
12. Pinigina I.A. Structural-functional changes of cardiovascular system at high sports activity in the indigenous population of Yakutia / I.A. Pinigina, N.V. Makharova, S.G. Krivoshechekov // Human physiology. – 2010. – № 2. – Vol. 36. – P. 130-137.
13. Семёнова Е.И. Морфологические показатели периферической крови высококвалифицированных спортсменов-единоборцев Якутии: дис. ... канд. биол. наук / Е.И. Семёнова. – Якутск, 2011. – 124 с.
14. Semenova E.I. Morphological indicators of peripheral blood of highly skilled athletes-martial artists of Yakutia: dissertation of candidate of biological sciences / E.I. Semenova. – Yakutsk, 2011. – 124 p.
15. Старостин В.Г. Особенности морфологического экотипа юношей-монголоидов Якутии в зависимости от соматотипа / В.Г. Старостин // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. – 2008. – Вып.4. – С. 74-77.
16. Starostin V.G. Features of morphological ecotype of young mongoloids of Yakutia depending on somatotype / V.G. Starostin // Bulletin of St. Petersburg University. – 2008. – Vol.4. – P. 74-77.
17. Степанова Г.К. Динамика толерантности к физической нагрузке по показателям системы кровообращения у жителей Республики Саха (Якутия) за 10 лет / Г.К. Степанова, М.В. Устинова // Физиология человека. – 2002. – №4, т. 28. – С. 112-117.
18. Stepanova G.K. Dynamics of tolerance to physical activity in terms of the circulatory system in the residents of the Republic of Sakha (Yakutia) for 10 years / G.K. Stepanova, M.V. Ustinova // Human physiology. – 2002. – № 4. – Vol. 28. – P.112-117.
19. Степанова Г.К. Взаимосвязь адаптационных возможностей с морфофункциональными показателями организма у коренных жителей Крайнего Севера / Г.К. Степанова, М.В. Устинова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 13–16.
20. Stepanova G.K. The relationship of adaptive capabilities with morphological and functional parameters of the organism in the indigenous inhabitants of the Far North / G.K. Stepanova, M.V. Ustinova // Far Eastern medical journal. – 2003. – № 4. – P. 13-16.
21. Степанова Г.К. Адаптационные возможности кардиореспираторной системы ЯГУ в зависимости от телосложения и типа вегетативной регуляции / Г.К. Степанова, М.В. Устинова // Там же. – 2004. – № 1. – С. 140.
22. Stepanova G.K. Adaptation possibilities of the YSU cardiorespiratory system depending on the body type and the type of vegetative regulation / G.K. Stepanova, M.V. Ustinova // Ibid. – 2004. – № 1. – 140 p.
23. Степанова Г.К. Морфологические и функциональные признаки адаптированности молодых мужчин разных этносов Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Г.К. Степанова. – М., 2005. – 38 с.
24. Stepanova G.K. Morphological and functional signs of adaptability of young men of different ethnic groups of the Republic of Sakha (Yakutia): dissertation of doctor of medical sciences / G.K. Stepanova. – M., 2005. – 38 p.
25. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при занятиях спортом / Н.В. Махарова, И.А. Пинигина, А.А. Захарова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2007. – № 3 (19). – С. 44–46.
26. Structural and functional changes of the cardiovascular system in sports / N.V. Makharova, I.A. Pinigina, A.A. Zakharova [et al.] // Yakut medical journal. – 2007. – № 3 (19). – P. 44-46.
27. Шаяхметова Э.Ш. Психофизиологические закономерности адаптации боксеров к нагрузкам в различные периоды тренировочно-соревновательного процесса: дисс. ... д-ра биол. наук / Э.Ш. Шаяхметова. – Челябинск, 2013. – 250 с.
28. Shayakhmetova E.Sh. Psychophysiological regularities of adaptation of boxers to loads in different periods of training and competitive process: diss. ... doc. biol. sciences / E.Sh. Shayakhmetova. – Chelyabinsk, 2013. – 250 p.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

П.И. Захаров, М.Е. Охлопков, Н.В. Лугинов, А.И. Васильев, П.П. Портнягин, В.С. Сивцев, С.В. Ломоносов, В.И. Павлов, А.Г. Васильев, А.А. Максимова, Т.Ю. Томская, А.А. Федорова, А.В. Булатов, А.С. Коростелев, Г.Д. Бугаев, А.М. Тотонов

ПЕРВАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.08

УДК ТС.616.12-089.843

В статье представлен первый опыт трансплантации сердца человека в Дальневосточном федеральном округе. Описаны клинический случай, хирургическая техника этапов ортотопической пересадки сердца. Краткий обзор состояния трансплантации сердца на сегодняшний день и обсуждение.

Ключевые слова: трансплантация сердца, первый опыт, иммуносупрессия, отторжение, донор, Якутия, Дальневосточный федеральный округ.

The article presents the first experience of human heart transplantation in the Far Eastern Federal District. The clinical case and the surgical technique of the stages of orthotopic heart transplantation are described. A brief overview of the current state of heart transplantation and discussion are presented.

Keywords: heart transplantation, first experience, Yakutia, Far Eastern Federal District.

Введение. В настоящее время основным радикальным хирургическим методом лечения терминальной сердечной недостаточности является пересадка сердца [4, 11]. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), ежегодно в мире выполняется от 4 до 5 тыс. операций по трансплантации сердца (ТС) человека [9]. По-

давляющее большинство данных операций проводится в странах Европы и Северной Америки (рис.1). В России за последние годы также отмечается рост операций по трансплантации, в том числе и сердца. Увеличилось количество клиник, где проводится ТС. Так, в 2017 г. первые успешные ТС проведены в Алтайском крае, Южном Урале (г. Челябинск), Ростове-на-Дону и в г.Якутске. Число выполненных ТС в год в РФ выросло с 49 в 2009 г. до 220 в 2016 г. [2].

Первая успешная пересадка человеческого сердца была выполнена в Госпитале Гроот Шур (ЮАР) в декабре 1967 г. С. Barnard [8]. Несмотря

на то, что операция была проведена безупречно, пациент прожил 18 сут и умер от двусторонней пневмонии. Вторую трансплантацию сердца провел в 1968 г. в Стенфордском университете (США) известный американский кардиохирург N. Shumway – автор, предложивший биатриальную методику ортотопической трансплантации сердца (ОТТС). Первые операции по трансплантации сопровождались высокой степенью отторжения донорских органов, тем самым ухудшая выживаемость реципиентов. Вследствие этого, до момента открытия иммуносупрессии на основе циклоспорина в 1980 г., количество данных операций было

ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины»: **ЗАХАРОВ Петр Иванович** – д.м.н., врач сердеч.-сосуд. хирург, зав. кардиохирургич. отд., pizaharov@mail.ru, **ЛУГИНОВ Николай Васильевич** – к.м.н., ген. директор, luginovnv@gmail.com, **ВАСИЛЬЕВ Альберт Иванович** – к.м.н., директор Клинич. центра, **ПОРТНЯГИН Петр Петрович** – к.м.н., врач сердеч.-сосуд. хирург, **СИВЦЕВ Василий Степанович** – к.м.н., врач сердеч.-сосуд. хирург, **ЛОМОНОСОВ Сергей Владимирович** – врач сердеч.-сосуд. хирург, **ПАВЛОВ Василий Иванович** – врач сердеч.-сосуд. хирург, **ВАСИЛЬЕВ Анатолий Гаврильевич** – врач сердеч.-сосуд. хирург, **МАКСИМОВА Алена Алексеевна** – врач сердеч.-сосуд. хирург, **ТОМСКАЯ Татьяна Юрьевна** – к.м.н., зав. кардиологич. отд., **ФЕДОРОВА Алла Анатольевна** – врач кардиолог, **БУЛАТОВ Алквиад Валентинович** – к.м.н., зав. ОАРИТ, **КОРОСТЕЛЕВ Александр Сергеевич** – врач анестезиолог-реаниматолог, **БУГАЕВ Григорий Дмитриевич** – зам. директора Клинико-диагностич. центра, **ТОТОНОВ Афанасий Михайлович** – врач паталогоанатом, **ОХЛОПКОВ Михаил Егорович** – к.м.н., министр здравоохранения Республики Карелия.

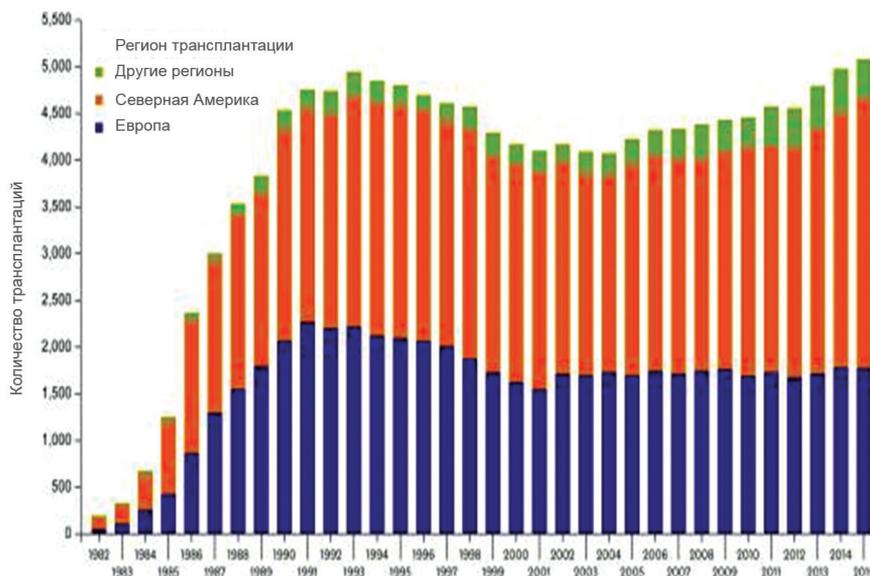


Рис.1. Количество трансплантаций сердца по годам и географическим регионам

небольшим. Иммуносупрессия значительно улучшила результаты трансплантаций, увеличилось количество трансплантаций сердца [10]. Однако проблем в области трансплантации сердца остается достаточно много. В России первые пересадки сердца были выполнены А.А. Вишневым (1968), Г.М. Соловьевым (1974), В.И. Бураковским (1983), В.И. Шумаковым (1986), к сожалению, они были неудачными. Первая успешная пересадка сердца в отечественной медицинской практике была выполнена в НИИТ и ИО МЗ СССР академиком В.И. Шумаковым в 1987 г. [7].

В Якутии трансплантология началась в 2001 г. с пересадки родственной почки. После первых успешных операций вторым этапом развития трансплантологии в нашей республике явилась пересадка фрагментов родственной печени. На июль 2017 г. в Республике Саха (Якутия) выполнено 82 трансплантации почки и 7 пересадок фрагмента печени от родственного донора [3].

С 2016 г. начался новый этап развития трансплантологии в Якутии – это внедрение в клиническую практику кадаверной трансплантации органов. Были проведены трансплантации трупной почки, фрагментов трупной печени, кадаверной роговицы [6]. Все этому предшествовала большая подготовительная работа.

Следующей задачей явилось осуществление трансплантации сердца. По данным главного трансплантолога Российской Федерации С.В. Готье, потребность населения страны в пересадке сердца удовлетворена всего на 22% [1]. Актуальность проблемы ТС в РС(Я) обусловлена высокой заболеваемостью населения болезнями системы кровообращения, в том числе хронической сердечной недостаточностью, вследствие ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда, дилатационной кардиомиопатии. Также немаловажную роль в развитии и усугублении сердечно-сосудистых заболеваний играют природные и социально-экономические экстремальные условия жизнедеятельности человека на Севере. Жители Севера чаще, чем южане, подвержены не только простудным, но и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [5]. Общеизвестно, что для выполнения успешной ТС реципиент вынужден проживать в населенном пункте, где располагается клиника, выполняющая ТС, так как в любой момент может появиться трупный донорский орган. Исходя из вышеизложенного, очевидна

важность развития трансплантологии в регионах с крупными многопрофильными медицинскими центрами, имеющими возможность выполнения трансплантации органов.

Наше сообщение – о выполнении первой успешной ТС в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации. Операция была проведена 6 июля 2018 г. при участии двух ведущих клиник г. Якутска Республики Саха (Якутия): Республиканской больницы №1–Национальный центр медицины (РБ №1-НЦМ) и Республиканской больницы №2–Центр экстренной медицинской помощи (РБ №2-ЦЭМП).

Клиническое наблюдение. Перед выполнением ТС в РБ №1-НЦМ первым этапом была проведена большая организационно-методическая работа, закуплено оборудование, обучены специалисты, сформирован лист ожидания донорского сердца. В лист ожидания донорского сердца было отобрано 4 чел. из 95 пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со снижением насосной функции сердца различной степени. Среди отобранных пациентов двое страдали ишемической болезнью сердца с развитием ишемической кардиомиопатии и двое были с дилатационной кардиомиопатией. Все пациенты мужского пола, с выраженной хронической сердечной недостаточностью с функциональным классом, по классификации NYHA, III-IV степени, имелось расширение полостей и снижение насосной функции сердца ниже 30%.

Пациент А., 58 лет, поступил в РБ №1-НЦМ с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, иногда в покое, чувство нехватки воздуха, общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, давящие боли в области сердца, головокружение.

Из анамнеза известно, что впервые увеличение сердца выявлено на плановой ФЛГ в 2009 г., но самочувствие было относительно удовлетворительным и пациент дальнейшее обследование не проходил. С 2014 г. появились одышка и периодические давящие боли в области сердца при умеренных физических нагрузках. Резкое ухудшение самочувствия и снижение толерантности к физическим нагрузкам отмечает с 2016 г. Был обследован в Республиканском кардиодиспансере – выявлено расширение камер сердца и фибрилляция предсердий, было рекомендовано консервативное лечение с динамическим наблюдением. В 2017 г. был госпитализирован в кардиохирургическое отделение РБ №1-НЦМ для до-

обследования и решения вопроса ТС.

Обследование показало отрицательную динамику. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), отмечалось увеличение всех камер сердца с конечно-диастолическим размером левого желудочка 7,1 см (конечно-диастолический объем 220 мл), конечно-систолическим размером 5,5 см (конечно-систолический объем 176 мл). Также имелись значительное снижение сократительной способности миокарда с диффузным гипокинезом левого желудочка (фракция выброса по формуле Teichholz – 22%, формуле Simpson's – 20%), недостаточность митрального клапана 3-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Расчетное систолическое давление в правом желудочке составляло 29,1 мм рт.ст. По данным коронарографии и левой вентрикулографии выявлено умеренное атеросклеротическое поражение коронарных артерий без гемодинамически значимых сужений, диффузный гипокинез миокарда левого желудочка.

После полного обследования выставлен клинический диагноз: I42.0 Дилатационная кардиомиопатия. I48.1 Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. I50.0 ХСН 2Б стадия, ФК III по NYHA. I34.0 Недостаточность митрального клапана 3-й степени. I36.1 Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. I27.2 Легочная гипертензия 1-й степени.

С учетом прогрессирования сердечной недостаточности и неэффективности консервативного лечения, а также на основании полученных результатов лабораторно-инструментальных исследований пациенту было предложено проведение ортотопической трансплантации сердца (ОТТС). Согласие было получено, больной был включен в лист ожидания на ОТТС.

06 июля 2018 г. пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация сердца.

В нашей республике клиникой, где проводится констатация смерти мозга донора с последующим эксплантированием кадаверных органов, является РБ №2-ЦЭМП, оказывающая экстренную медицинскую помощь по всей Республике Саха (Якутия). При выполнении забора донорских органов ведется координированная совместная работа между двумя республиканскими больницами. Эксплантация донорского сердца осуществлялась одновременно с другими хирургическими бригадами по методике мультиорганного забора органов (сердце, печень, почки).

дальнейшей послеоперационной реабилитации, амбулаторного лечения и динамического наблюдения.

Через четыре месяца после ОТТС при контрольном обследовании самочувствие пациента удовлетворительное, особых жалоб не предъявляет, отмечает значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам. По данным ЭхоКГ, систолическая функция левого желудочка сохранена (ФВ=69%), конечно-диастолический размер левого желудочка 4,4 см. Также была проведена эндомикардиальная биопсия, подтвердившая отсутствие признаков отторжения. Учитывая ранний послеоперационный период, иммуносупрессивная терапия продолжена по трехкомпонентной схеме: такролимус, майфортин, метипред.

Заключение. Первая успешная пересадка сердца в Дальневосточном федеральном округе показала возможность выполнения данной операции в отдаленных регионах Российской Федерации. В данном клиническом случае достижение положительного результата произошло благодаря наличию крупных многопрофильных медицинских центров с соответствующим материально-техническим оснащением, квалифицированным персоналом и высокопрофессиональным решением организационных вопросов по трансплантации донорских органов. Таким образом, учитывая социально-экономические, климатикогеографические особенности Республики Саха (Якутия), развитие трансплантологии в самом крупном регионе Российской Федерации является необходимой ме-

рой для повышения и улучшения качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю сердечно-сосудистой хирургии.

Литература

1. Готьё С.В. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантации сердца в Российской Федерации / С.В. Готьё // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(35): 61-68.

<http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68>.

Gautier S.V. Innovations in transplantology: development of a heart transplantation program in the Russian Federation / S.V. Gautier // Pathology of blood circulation and heart surgery. – 2017; 21 (35): 61-68.

2. Готьё С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке / С.В. Готьё // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017; XIX (3): 10–32.

Gautier S.V. Transplantology of the XXI century: high technologies in medicine and innovations in biomedical science / S.V. Gautier // Bulletin of transplantology and artificial organs. – 2017; XIX (3): 10–32.

3. Готьё С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году. IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества / Готьё С.В., Хомяков С.М. // Там же. – 2017; 19 (2): 6–26.

Gautier S.V. Donation and organ transplantation in the Russian Federation in 2016 / S.V. Gautier, S.M. Khomyakov // Ibid. – 2017; 19 (2): 6–26.

4. Готьё С.В. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты / С.В. Готьё, А.О. Шевченко, А.Я. Кормер [и др.]. – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 70-73.

Gautier S.V. [et al.]. Three decades of heart transplantation in the Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs: long-term results / S.V. Gautier, A.O. Shevchenko, A.Ya. Kormer [et al.] // Ibid. –

2015. – V. 15. No. 2. – P. 70-73.

5. Захаров П.И. Оптимизация методов хирургической коррекции пороков сердца и сосудов в условиях Арктики и Субарктики на примере Республики Саха (Якутия): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / П.И. Захаров. – М., 2014. – 48 с.

Zakharov P.I. Optimization of methods for surgical correction of heart and vessel defects in the Arctic and Subarctic conditions based on the example the Republic of Sakha (Yakutia): abstract of MD Dissertation / P.I. Zakharov. – M., 2014; 48 p.

6. Петрова М.Н. Перспективы кадаверного донорства в Якутии / М.Н. Петрова, М.И. Крылова, Е.Н. Унарова, С.Н. Леханова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки», 2017; 4(9): 77-81.

Petrova M.N. Prospects for cadaveric donation in Yakutia / M.N. Petrova, M.I. Krylova, E.N. Unarova, S.N. Lekhanova // Bulletin of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. «Medical Sciences» Series, 2017; 4 (9): 77-81.

7. Трансплантология: руководство / Под ред. акад. В.И. Шумакова. – М.: Медицина, 1995. – 392 с.

Transplantology: manual / Edited by Academician V.I. Shumakov. – M.: Medicine, 1995. – 392 p.

8. Barnard C.N. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J. 1967;41:1271–1274

9. Lund L.H., Khush K.K., Cherikh W.S., et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; focus theme: allograft is chemically. J HeartLungTransplant. 2017;36:1037–1046

10. Reitz B.A., Bieber C.P., Raney A.A., et al. Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin-A immunosuppression. TransplantProc. 1981;13:393–396

11. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.]. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013; 128: e240-e327

Р.Р. Винокуров, А.В. Тобохов, А.В. Максимов, В.Н. Николаев ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ С СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ БАЛЛОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

DOI 10.25789/YUMJ.2019.65.09

УДК 612.455:611.61

ВИНОКУРОВ Руслан Русланович – аспирант, врач уролог КЦ ГАУ РС (Я) «РБ №1-Национальный центр медицины», vinosigovrg@mail.ru; **ТОБОХОВ Александр Васильевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, avtobohov@mail.ru; **МАКСИМОВ Александр Васильевич** – зав. отд. РБ №1-НЦМ; **НИКОЛАЕВ Владимир Николаевич** – к.м.н., доцент МИ СВФУ.

Статья посвящена изучению результатов хирургического лечения больных с образованиями почек с применением новой методики резекции почки, имеющей свои технические особенности. Суть их заключается во временной суперселективной эмболизации почечной артерии, позволяющей выключить пораженный участок почки из кровообращения. Эмболизация позволяет минимизировать возникающую при этом кровопотерю, а также сохранить кровоток в неповрежденных участках почки, тем самым предохраняя остающуюся часть почки от ишемии. В результате послеоперационный период протекает с более быстрым восстановлением функции почки.

Ключевые слова: селективная эмболизация почечной артерии, резекция почки, новообразования почек, малоинвазивные операции на почке.

The article is devoted to the study of the results in the surgical treatment of patients with renal neoplasms using a new method of kidney resection, which has its own technical features.

Their essence lies in the temporary superselective embolization of the renal artery, which allows turning off the affected part of the kidney from the circulation. Embolization allows minimizing the blood loss that occurs as well as preserving blood flow in the unaffected areas of the kidney, thereby protecting the remaining part of the kidney from ischemia. As a result, the postoperative period proceeds with a more rapid recovery of kidney function.

Keywords: selective renal artery embolization, kidney resection, kidney neoplasms, minimally invasive kidney surgery.

Введение. В последнее десятилетие по всему миру фиксируется увеличение количества пациентов с раком почки. Это, безусловно, связано с широким распространением различных способов ранней диагностики, что, в свою очередь, приводит к тому, что у 60–70% больных выявляют локализованную форму заболевания [1, 5, 8, 10, 15, 23]. В 2014 г. Дж. Шиффманн и соавт. показали, что открытая радикальная нефрэктомия была все еще методикой выбора для рака почки стадии T1 [19]. Вместе с тем начальные стадии T1-T2 все чаще становятся показанием к резекции почки [6, 8, 9, 12, 17, 18]. Резекция почки сопоставима с тотальной нефрэктомией по онкологическим результатам [13]; выше общая выживаемость больных [21] и лучше долгосрочная функция почек и сердечно-сосудистой системы [11, 22]. Таким образом, согласно принципам Европейской Ассоциации Урологов [7], при раке почек стадии T1 показана нефронсберегающая операция [4, 14, 19].

Резекция почки при опухолях размерами менее 4 см по мере совершенствования лапароскопической технологии все чаще выполняется лапароскопическим доступом [8].

Резекция злокачественной опухоли почки выполняема только при соблюдении принципов абластики, для чего необходим адекватный гемостаз в операционной ране для визуального контроля за хирургическим краем. Избежать кровотечения можно, как правило, путем тщательного выделения сосудов почки с пережатием en-block (артерия и вена вместе) или изолированным выделением и выключением кровотока в почечной артерии или в ее сегментах. Скелетирование отдельных сегментов почечной артерии – трудоемкий и очень сложный процесс, не всегда осуществимый ввиду анатомических особенностей кровоснабжения почки. Пережатие сосудистой ножки или изолированной почечной артерии для достижения гемостаза угрожает ишемическим повреждением почечных канальцев, остро реагирующих на гипоксические состояния [16, 20].

В настоящее время предложена методика лапароскопической резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией сегментарных ветвей почечной артерии при образованиях

почечной паренхимы [2]. Дана оценка функциональному состоянию оперированной почки в раннем послеоперационном периоде [3].

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения образований почек.

Задачи:

1. Оценить технические особенности метода лапароскопической резекции опухоли почки с предварительной суперселективной баллонной эмболизацией сегментарных ветвей почечной артерии.

2. Изучить результаты хирургического лечения больных с опухолями почек после применения органосохраняющей резекции почки.

Материалы и методы исследования. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией за период с октября 2015 г. по октябрь 2017 г. выполнена в отделении урологии ГАУ РС(Я) «РБ №1-Национальный центр медицины» 14 пациентам, среди них 3 мужчин и 11 женщин. Средний возраст прооперированных составил 54,5 года (от 29 до 72 лет).

В 6 наблюдениях опухоль локализовалась справа, в 8 – слева; в 7 случаях был поражен нижний сегмент, в 3 – верхний, в 4 – средний. Размер новообразования варьировал от 0,9 до 3,8 см, составив в среднем 2,2 см. Всем больным в предоперационном периоде выполнены рутинные исследования: УЗИ мочевого пузыря, УЗИ мочевыводительной системы, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением, реносцинтиграфическое исследование, раздельная оценка почечной функции. Степень сложности предполагаемой резекции почки оценивали по шкале R.E.N.A.L. на основании данных МСКТ – оценка в среднем составила 5,3 балла, что соответствует легкой степени резектабельности опухоли.

Эмболизация сегментарной почечной артерии, кровоснабжающей сегмент почки с опухолью, выполнялась первым этапом, непосредственно перед лапароскопическим этапом хирургического лечения. После выполнения аортографии и определения локализации устья почечной артерии, в почечную артерию заводили катетер, далее в сегментарную артерию почки

устанавливали микропроводник под контролем рентгеноскопии и по нему заводили коронарный баллон диаметром 2,5–3,5 мм. На селективной почечной ангиографии предварительно измеряли диаметр сегментарного сосуда, подлежащего эмболизации, для подбора оптимального размера коронарного баллона. Раздувание его под давлением до 20 атм, до достижения окклюзии и прекращения кровотока в паренхиме, приводило к надежному гемостазу, что контролировалось выполнением контрольной почечной ангиографии. Тотчас после достижения надежной окклюзии сегментарной артерии больного переводили в операционный зал и приступали ко 2-му этапу оперативного лечения. Выполняли стандартный лапароскопический доступ в забрюшинное пространство трансперитонеальным доступом. После вскрытия фасции Герота из паранефральной клетчатки выделяли поверхность почки с опухолью. Резекцию производили холодными ножницами, отступая на 3–5 мм от края опухоли. Незначительное венозное кровотечение осушивали электроаспиратором. После резекции и ушивания раны почки баллон тотчас сдували, запуская кровоток в ишемизированный участок.

Результаты и обсуждение. По результатам послеоперационного гистологического исследования у 7 пациентов диагностирован светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, у 3 – папиллярный, у 3 – ангиомиолипома, у 1 – лимфангиома.

Проведение селективной почечной ангиографии в условиях рентгенохирургического кабинета – стандартная процедура, выполняемая рентгенхирургом любой квалификации (рис.1). При выполнении данного исследования особого внимания заслуживает тот факт, что обязательно присутствие и участие оперирующего хирурга, который будет впоследствии выполнять оперативное пособие. Данные ангиографии в режиме реального времени дают дополнительную и очень ценную информацию о топографии почки, ее кровоснабжении, о локализации патологического образования, его васкуляризации и точных размерах. Возможность 3-D визуализации архитектуры сосудов дает ясное представление о характере кровоснабжения почки. За-



Рис.1. Селективная почечная ангиография. Определяется опухоль нижнего сегмента левой почки

тем, при непосредственном участии оперирующего хирурга производится отбор интересующего участка долевой артерии, питающей сегмент с образованием и подлежащей эмболизации. В таком случае хирург четко представляет себе весь объем ишемизированной паренхимы для предотвращения неконтролируемого кровотечения.

Рентгенхирургические особенности данной процедуры заключаются в том, чтобы точно установить эмболизирующий баллон в нужном месте и обеспечить надежный артериальный гемостаз. Для выполнения этого ответственного этапа удобнее использовать артериальные катетеры с заведением в просвет почечной артерии, для более точного контроля за манипуляциями проводника с баллоном. Обязательной является контрольная ангиография с раздутым баллоном для контроля качества эмболизации и определения объема ишемизированной паренхимы (рис.2). Выполнение баллонной эмбо-

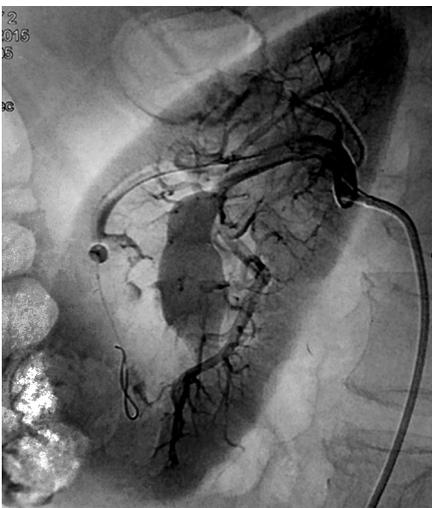


Рис.2. Контрольная ангиограмма. Определяется окклюзирующий баллон и участок ишемизированной паренхимы

лизации предпочтительнее коронарными баллонами шаровидной формы ввиду возможного сложного хода интраорганных сосудов, не способных к выпрямлению. В таком случае установка продолговатого баллона длиной 2 см представляется затруднительной.

Лапароскопический этап данной методики имеет свои особенности. Доступ к оперируемой почке возможен посредством любого из стандартных подходов: трансперитонеальным, через брюшную полость с наложением карбоксиперитонеума, либо, при определенных локализациях опухоли (задняя поверхность почки), – люмбоскопическим. Последний менее удобен ввиду малого объема оперативного пространства, но при соответствующем навыке и уровне мастерства хирурга вполне приемлем.

Важным преимуществом данной методики на этом этапе является то, что нет необходимости в выделении всей почки и сосудистой ножки для пережатия или временного клипирования сосудов почки целиком, только почечной артерии или долевых артерий для достижения интраоперационного гемостаза. В обычной практике резекции почки данная процедура является сложной в техническом плане: выделение сосудов почки требует высокого уровня мастерства оператора, чревато геморрагическими осложнениями, что неизбежно удлиняет время операции. Скелетирование долевых артерий порой и вовсе невозможно ввиду различных особенностей анатомического строения почечных сосудов. Всех этих трудностей позволяет избежать ситуация, когда интраоперационный гемостаз выполняется эндоваскулярным методом. Хирургу остается только произвести доступ до поверхности почки с образованием, обнажить небольшой, но достаточный для полноценной резекции участок поверхности почки с опухолью (рис.3). Кроме экономии времени и сил данный подход рассматривается с точки зрения нефропротекции как наиболее щадящий метод резекции почки. Отсутствие необходимости в выделении всей поверхности почки, несомненно, положительно сказывается на функциональном состоянии органа в целом.

Резекция почки выполняется холодными ножницами, в пределах здоровой ткани, отступая от опухоли на 3-5 мм, что обеспечивает минимальное повреждение интактной паренхимы (рис.4). Отсутствие артериального кровотечения обеспечивает полный контроль за плоскостью диссекции, что

позволяет четко контролировать объем иссекаемой ткани, локализацию опухолевой массы и обеспечить максимальную абластичность резекции. Незначительное венозное кровотечение эффективно аспирируется электроотсосом, который выступает также в качестве ретрактора для удаляемой ткани. Удаленный препарат тотчас помещается в эндомешок для полной абластичности операции. Рана паренхимы почки ушивается стандартными Z- и П-образными швами, наложенными с захватом фиброзной капсулы. Для экономии времени на концах лигатуры можно использовать фиксирующие биodeградируемые клипсы, обеспечивающие, кроме эффекта фиксации, дополнительный компрессионный момент на края паренхимы почки для достижения надежного окончательного гемостаза. При вскрытии коллекторной системы почек, что встречается при глубоком интрапаренхиматозном расположении образования, стенки вскрытой чашечки достаточно легко сшиваются под отличным визуальным контролем. Отсутствие активного кровотечения и, следовательно, поступления крови в чашечно-лоханочную систему почки не создает условия для тампонады лоханки почки и нарушения

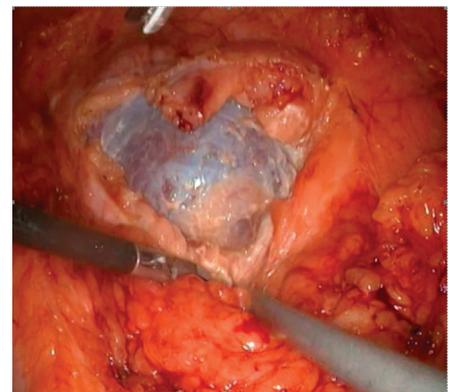


Рис.3. Нижний сегмент почки с опухолью. Паренхима ишемизирована

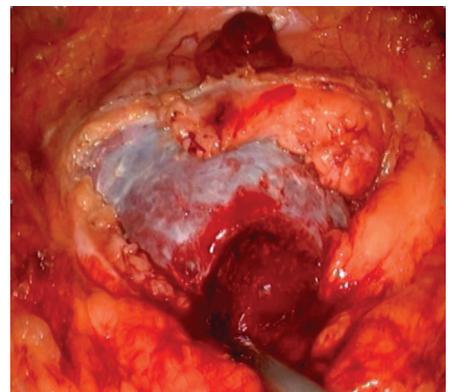


Рис.4. Опухоль резецирована. Минимальное венозное кровотечение

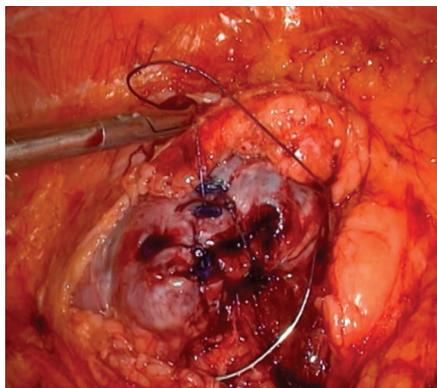


Рис.5. Запуск кровотока. Равномерное окрашивание паренхимы, восстановление тургора и отсутствие кровотечения

уродинамики, т.е. отсутствует потребность в стентировании мочеточника. Запуск кровотока в ишемизированный сегмент производится непосредственно после ушивания паренхимы почки под эндовидеоконтролем путем стравливания раздутого в артерии баллона (рис.5). При наличии геморагии у хирурга есть возможность наложить дополнительные гемостатические швы на рану почки и тем самым добиться надежного окончательного гемостаза.

Единственный, на наш взгляд, недостаток данного способа заключается в технологическом разделении 2 этапов: рентгенхирургическая эмболизация выполняется в условиях рентгенооперационной, а лапароскопическая резекция – в операционном зале. Это приводит к неоправданному удлинению времени тепловой ишемии участка паренхимы, подвергшейся эмболизации. Данный недостаток можно ликвидировать совмещением обеих этапов в одном помещении – применением гибридной операционной, оснащенной рентгенхирургической установкой и стандартным эндовидеохирургическим комплексом.

Заключение. Предлагаемый способ суперселективной баллонной эмболизации интраорганных ветвей почечной артерии имеет свои особенности, которые позволяют выполнить полноценный интраоперационный гемостаз сегмента почечной паренхимы, в котором расположено опухолевидное образование. При этом функциональное состояние остальной части почки не снижается, транслюминальная временная эмболизация сегмен-

тарной или долевой артерии почки надежно перекрывает кровоток, не допуская массивного неконтролируемого кровотечения. Сохранение кровотока интактной паренхимы является важным фактором предотвращения остро го повреждения почек при выполнении органосохраняющих операций. Отсутствие потребности в скелетировании артерий почки для временного их клипирования дает возможность выполнять лапароскопическую резекцию почки врачам урологам-эндохирургам среднего уровня, не прибегая к помощи высококлассных специалистов экспертного класса, что предполагает массовое использование данной методики в многопрофильных клиниках.

Литература

1. Аляев Ю.Г. Рак почки. Прошлое, настоящее и будущее / Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть // Фарматека. – 2010. – № 18-19. – С. 14-19.
2. Alyayev Yu.G. The kidney tumor. Past, present and future / Yu.G. Alyayev, E.V. Shpot' // Farmateka. – 2010. – № 18-19. – P.14-19.
3. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии / А.В. Максимов, А.Г. Мартов, Л.П. Павлов [и др.] // Урология. – 2017. – №1. – С. 21-25.
4. Laparoscopic kidney resection with superselective balloon embolization of the renal artery / A.V. Maksimov, A.G. Martov, L.P. Pavlov [et al.] // Urology. – 2017. – №1. – P.21-25.
5. Максимов А.В. Функциональное состояние почек при лапароскопической резекции с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии / А.В. Максимов, А.Г. Мартов, Л.П. Павлов // Урология. – 2017. – №5. – С.31-36.
6. Maksimov A.V. Functional state of kidneys under laparoscopic resection with superselective balloon embolization of the renal artery / A.V. Maksimov, A.G. Martov, L.P. Pavlov // Urology. – 2017. – №5. – P.31-36.
7. Alcaraz A. Nephron-sparing surgery: some considerations regarding an underused standard of care // Eur. Urol. – 2010. 58(3). – P.346–348.
8. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Freumeni J.F.Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States // JAMA. – 1999; 281:1628-31.
9. Delakas D., Karyotis I., Daskalopoulos G. [et al.] Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience // J. Urol. 2002 Dec; 60(6). – P.998–1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>
10. EAU Guidelines. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 25th EAU Annual Congress. – P.16–20. April (2010)
11. EUA Guidelines, 2013, <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines>.
12. Gill I.S., Colombo J.R. Jr, Moizadeh A. [et al.] (2006) Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney // J. Urol. 175. – P.454–458 10.
13. Haber G.P. and Gill I.S., Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes // Eur. Urol. 49 (2006). – P.660–665.
14. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? // J. Urol. 181(1). – P.55–61; discussion 61–52 (2009)
15. Marszalek M., Meixl H., Polajnar M. [et al.]. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients // Eur. Urol. 2009 May; 55(5): 1171–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
16. Medina-Polo J, Romero-Otero J, Rodriguez-Antolin A [et al.] Can partial nephrectomy preserve renal function and modify survival in comparison with radical nephrectomy? // Scand. J. Urol. Nephrol. 45(2). – P.143–150 (2011)
17. Minervini A, Siena G, Carini M. Robotic-assisted partial nephrectomy: the next gold standard for the treatment of intracapsular renal tumors // Expert Rev. Anticancer Ther. 11(12). – P.1779–1782 (2011).
18. Nguyen M.M., Gill I.S., Ellison L.M. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program // J. Urol. 2006;176:2397-400; discussion 2400.
19. Patel A.R., Eggen S.E. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters – Urol. Oncol. – 2011. – Vol. 29, №6. – P.826-828.
20. Peycelon M., Hupertan V., Comperat E. [et al.] Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm // J. Urol. 2009 Jan; 181(1). – P.35–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012929>
21. Raz O., Mendlovic S., Shilo Y. [et al.] Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery // J. Urol. 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989617>
22. Schiffmann J, Bianchi M, Sun M, Becker A. Trends in surgical management of T1 renal cell carcinoma // Curr. Urol. Rep. 15(2), 383 (2014)
23. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. [et al.]. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy // Eur Urol. – 2010. – Vol. 58. – P.340-345.
24. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF [et al.]. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses // J. Urol. 183(4). – P.1317–1323 (2010)
25. Weight CJ, Lieser G, Larson BT [et al.]. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared with radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours // Eur. Urol. 58(2). – P.293–298 (2010).
26. Wille A.H., Tullmann M. and Roigas J. [et al.]. Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer—results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center // Eur. Urol. 46 (2006). – P.337–343.

С.Т. Адлейба, А.В. Сидоров, Л.М. Когония

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ГИСО

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.10

УДК 616-006

С целью повышения эффективности лечения пациентов с диссеминированными формами гастроинтестинальных стромальных опухолей проведена работа по оптимизации таргетной терапии иматинибом на основе мониторинга его активных метаболитов в крови больных, а также разработан и применен на практике алгоритм индивидуализации терапии в зависимости от полученных лабораторных данных и результатов объективного обследования.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, таргетная терапия, иматиниб.

In order to increase the effectiveness of treatment of patients with disseminated forms of gastrointestinal stromal tumors, work was done to optimize targeted therapy with imatinib based on monitoring its active metabolites in patients' blood, and an algorithm for individualizing therapy was developed and applied in practice, depending on the obtained laboratory data and the results of physical examination.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, targeted therapy, imatinib.

Внедрение в широкую клиническую практику новых подходов в диагностике, базирующихся на современных данных молекулярной биологии, иммуногистохимического исследования, а также развитие таргетной терапии позволили разработать эффективный алгоритм лечения пациентов с мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенные саркомы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые выделены из группы мезенхимальных опухолей ЖКТ по ряду клинических и морфологических признаков [1,8,15,18].

Частота встречаемости ГИСО составляет 10-20 случаев на 1000 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется около 5000-6000 новых случаев подобных заболеваний. Распространенность ГИСО одинакова в разных географических районах и этнических группах населения [4]. Большинство ГИСО развиваются в возрасте 50-70 лет. Во всех возрастных группах заболеваемость ГИСО одинакова у мужчин и женщин [14].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей продемонстрировал неудовлетворительные результаты. Ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID, ни моноклональная терапия дакарбазином и доксорубицином не были эффективны: уровень ответа, по

данным разных авторов, составлял от 0 до 27%, а медиана общей выживаемости достигала лишь 14-18 мес. [6].

По данным литературы, 80% стромальных опухолей имеют KIT мутации (экзоны 9, 11, 13, 17), 3-18% – PDGFRA мутации (экзоны 12, 14, 18), а в 12-15% случаев ГИСО мутации в генах KIT и PDGFRA отсутствуют (гены дикого типа WT) [3,5,7,14].

С 2001 г. в лечении больных ГИСО успешно применяется иматиниб, являясь лекарственным средством неoadъювантной, адъювантной терапии и препаратом первой линии неоперабельных и/или метастатических ГИСО.

В ряде случаев эффективность проводимого лечения пациентов с ГИСО снижается в связи с актуальной в настоящее время проблемой развивающейся резистентности к препарату. Несмотря на то, что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15% больных ГИСО [11], у большинства пациентов, первоначально дававших ответ на таргетную терапию, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности [13]. Однако в ряде случаев причиной прогрессирования ГИСО является отнюдь не приобретенная резистентность, а факторы, препятствующие длительному непрерывному приему иматиниба, такие как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия) [17, 19]. В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу.

Было продемонстрировано, что у пациентов с ГИСО при концентрации активных метаболитов иматиниба ме-

нее 1100 нг/мл медиана времени до прогрессирования и частота объективного эффекта статистически ниже, чем у пациентов с более высокими показателями концентрации метаболитов [12].

В большинстве случаев отсутствие ответа и прогрессирование заболевания связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови, что может быть обусловлено как нарушением пациентами режима приема препарата [9,16], так и индивидуальными особенностями метаболизма иматиниба, а также приемом сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [19-21]. Таким образом, мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови позволяет врачу своевременно исключить возможные причины наблюдаемых изменений и минимизировать риски снижения эффективности препарата и ухудшения переносимости терапии.

Целью настоящего исследования являлись оценка непосредственной эффективности, анализ спектра побочных явлений, изучение возможностей оптимизации таргетной терапии больных генерализованными формами ГИСО на основе мониторинга концентрации активных метаболитов иматиниба мезилата в плазме крови пациентов.

Материалы и методы исследования. В настоящей работе проанализирована непосредственная эффективность и попытка индивидуализации лечения 23 больных диссеминированными формами ГИСО, находившихся на лечении в клинической базе кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы. Всем больным

проводилось предшествующее хирургическое лечение. Перед включением в настоящее исследование пациентам были выполнены следующие исследования: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерная/магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (КТ/МРТ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), электрокардиография (ЭКГ), а также морфологическое исследование послеоперационного материала (гистологическое и иммуногистохимическое исследования).

В исследование были включены 23 больных диссеминированными формами ГИСО, которым проводилась терапия иматинибом в лечебном режиме в суточной дозе 400 мг.

Соотношение мужчин и женщин составило 15/8. Средний возраст на момент проведения исследования составил 63,1 года (диапазон 35,3-78,4 года).

Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

По локализации первичной опухоли имело место следующее распределение: у 11 (47,8%) больных опухоль располагалась в желудке, у 7 (30,4%) больных – в тонкой кишке и у 5 (21,8%) – в толстой кишке.

Объем ранее проведенного оперативного вмешательства зависел от размера, локализации опухоли и степени местной распространенности процесса.

Как отражено на рис.1, органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 87,0%.

По результатам патоморфологи-

ческого исследования, ГИСО были представлены двумя гистологическими типами: веретенно-клеточный – 82,6% (19 больных) и эпителиоидноклеточный – 17,4% (4 больных).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось иммуногистохимическое исследование. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали панель маркеров, включающих: CD117, CD34, виментин, гладкомышечный актин, десмин, S-100 протеин и Ki67. Степень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивали по трехбалльной шкале в зависимости от интенсивности окраски маркера. Диагноз ГИСО устанавливался при наличии экспрессии опухолевыми клетками иммуногистохимического маркера CD117 (C-KIT). В случае сомнительной реакции принимались во внимание наличие и степень экспрессии маркера CD34. По данным проведенного ИГХ исследования, экспрессия гена c-kit была выявлена в 100% опухолей. Другой маркер, позволяющий дифференцировать ГИСО, CD-34, был выявлен в 78,3% случаев, что соответствует современным данным, отраженным в специализированной литературе [5].

Генно-мутационный анализ был проведен 12 (52,2%) пациентам с диссеминированными формами ГИСО. В 11 (91,7%) случаях была выявлена мутация гена c-kit, в 1 (8,3%) – мутация гена PDGFRA. Мутации в 11-м экзоне гена c-kit выявлены в 8 (72,7%), а в 9-м экзоне – в 3 (27,3%) опухолях. Единственная мутация в гене PDGFRA локализовалась в 18 экзоне.

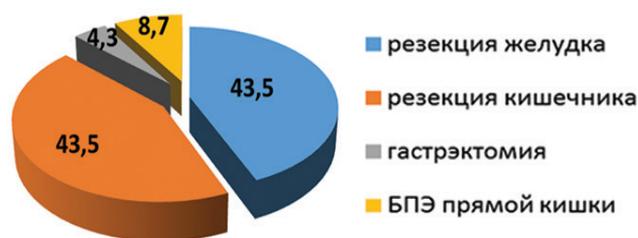


Рис.1. Объем (%) предшествующего оперативного лечения, выполненного пациентам с генерализованными формами ГИСО

Распределение метастатических очагов в зависимости от локализации было следующим: чаще всего метастазы локализовались в печени – изолированное поражение печени встречалось в 52,2% (12 больных), сочетание с поражением брюшины – в 17,4% (4 больных). Вторичные изменения брюшины имели место в 26,1% (6 больных) случаев. Метастатические очаги в забрюшинных лимфоузлах были выявлены в 4,3% случаев (1 пациент).

Всем пациентам в лечебном режиме проводилась таргетная терапия иматинибом в суточной дозе 400 мг. В рамках проводимого исследования всем больным до начала терапии было выполнено определение концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС-МС). При концентрации препарата в крови, соответствующей рамкам терапевтического диапазона (1100 нг/мг), повторные исследования не проводились. В случае же сниженной концентрации иматиниба далее проводилась коррекция дозы препарата с последующим повторным контролем определения концентрации препарата в сыворотке крови.

На рис.2 отражены общее количество всех проведенных исследований



Рис. 2. Концентрация иматиниба в плазме крови пациентов с диссеминированными формами ГИСО

концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с диссеминированными формами ГИСО, а также кратность выполнения детекции и концентрация препарата в крови каждого из 23 больных.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамических изменений, наблюдаемых при контрольной ЭГДС. УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости выполнялись через 3, 6, 9 и 12 мес. В подтверждение анализа основного параметра эффективности оценивался процент пациентов с новыми метастатическими очагами. Для оценки эффективности химиотерапии использовались известные критерии ВОЗ: полная ремиссия (полная регрессия) – отсутствие всех признаков опухоли; частичная ремиссия (уменьшение опухоли более чем на 50%), стабилизация (уменьшение опухоли менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25%), прогрессирование (увеличение опухоли более чем на 25% или появление новых очагов) [19].

Оценка спектра побочных явлений проводилась на основании жалоб пациентов и клинических данных, в том числе результатов лабораторных методов исследования.

Результаты исследования обработаны методами описательной статистики. Все вычисления проводили с помощью математических пакетов «Statistica for Windows. Release 10.0» (STATSOFT Inc.) и SAS.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов, принимавших иматиниб в терапевтической суточной дозе 400 мг, у 9 (39,1%) чел. концентрация активных метаболитов препарата не достигала терапевтического уровня (была меньше 1100 нг/мл), а у 14 (60,9%) больных – была выше (в диапазоне от 1125 до 2584 нг/мл).

Решение об индивидуализации лекарственной терапии было принято в соответствии с полученными результатами первичного исследования концентрации иматиниба в крови пациентов. Эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг была выполнена 3 (13,0%) пациентам, концентрация препарата в крови которых при первичном измерении (через 1 мес. от на-

чала приема препарата) была в пределах диапазона от 800 до 1099 нг/мл.

Увеличение суточной дозы препарата у 6 (26,1%) пациентов до уровня максимально рекомендованной (800 мг) было продиктовано полученными результатами, отражающими низкую концентрацию иматиниба в крови при первичном определении – от 0 до 799 нг/мл.

Через месяц после индивидуализации методики лекарственной терапии подгруппе больных с низкой плазменной концентрацией иматиниба при первичном исследовании было проведено повторное определение концентрации препарата в крови. Получены следующие результаты: у 5 (55,6%) пациентов зафиксирован уровень терапевтической концентрации иматиниба (более 1100 нг/мл), у 4 (44,4%) больных концентрация иматиниба продолжала сохраняться ниже терапевтического уровня. При проведении анализа и выявлении возможных причин снижения концентрации иматиниба ниже терапевтического уровня было выявлено, что у 2 из 4 пациентов имелась мутация в 9 экзоне гена *c-kit*, тогда как 2 других пациента самостоятельно уменьшили принимаемую суточную дозу препарата до 400 мг в связи с возникшими фармакоэкономическими трудностями в льготном обеспечении лекарственным препаратом по месту жительства. После выявления причины снижения концентрации препарата в сыворотке крови пациентам была увеличена доза препарата.

Данные, касающиеся показателей эффективности терапии иматинибом пациентов с диссеминированными формами ГИСО, представлены в таблице.

Как следует из таблицы, общая эффективность (ЧЭ+СТ) составила 82,6% (19/23 больных), прогрессирование наблюдалось у 4 (17,4%) больных.

По результатам контрольного обследования у 2 больных, получавших иматиниб в суточной дозе 400 мг, констатировано прогрессирование заболевания в виде увеличения количества метастатических очагов в печени, несмотря на достижение терапевтического уровня концентрации препарата

в плазме крови. С целью повышения эффективности и достижения ответного ответа на терапию у данных больных было решено увеличить суточную дозу препарата до 800 мг в сутки. Последующие контрольные обследования и определения концентрации активных метаболитов иматиниба в крови проводились через 1, 3 и 6 мес. По истечении 1 мес. от начала оптимизации методики лекарственной терапии у данных больных было зафиксировано увеличение остаточной концентрации иматиниба с 200 до 1980 нг/мл и с 420 нг/мл до 2458 нг/мл. Контрольные исследования органов брюшной полости – КТ/МРТ – свидетельствовали о стабилизации заболевания у данных больных: количество, размер и плотность метастатических очагов через 3, 6 мес. и при последующих контрольных обследованиях были неизменными.

Нежелательные явления, сопряженные с эскалацией суточной дозы иматиниба, наблюдались в 4 случаях, что составило 17,4% от числа всех пациентов. Три пациента (13,04%), которым была выполнена эскалация суточной дозы до максимально рекомендованной (800 мг), предъявляли жалобы на преходящие умеренные отеки и слабость, не потребовавшие лекарственной коррекции. Кроме того, данные побочные эффекты не потребовали снижения суточной дозы иматиниба в связи с незначительной степенью их выраженности.

Выводы. В настоящей работе впервые в РФ была показана возможность оптимизации эффективного применения таргетной терапии иматинибом при диссеминированных формах ГИСО. В случае сниженной концентрации иматиниба в сыворотке крови коррекция дозы приводила к повышению эффективности таргетной терапии.

Литература

1. Значение молекулярно-генетических маркеров для прогноза и лечения стромальных опухолей ЖКТ. Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей / Н.Н. Мазуренко, И.С. Беляков, И.В. Цыганова [и др.] // Этюды химиотерапии III / под ред. В.А. Горбуновой. – Фармарус Принт Медиа, 2011. – С. 111-126.

The value of molecular genetic markers for the prognosis and treatment of severe gastrointestinal tumors. Achievements and prospects of drug treatment of malignant tumors / N.N. Mazurenko, I.S. Belyakov, I.V. Tsyganova [et al.] // Etudes of chemotherapy III. Ed. V.A.Gorbunova. – M., 2011. – P. 111-126.

2. Когония Л.М. Адьювантная терапия пациентов с ГИСО / Л.М. Когония, С.В. Морда-

Эффективность таргетной терапии иматинибом у пациентов с диссеминированными формами ГИСО

Эффективность терапии	Число больных	
	абсолютные значения	относительные значения, %
Частичный эффект (ЧЭ)	10	43,5
Стабилизация (СТ)	9	39,1
Прогрессирование (ПР)	4	17,4
Всего	23	100

нов, О. С. Оксенюк / Злокачественные опухоли. – 2014. – №1. – С.39-46.

Kogonia L.M. Adjuvant therapy of patients with GIST / L.M. Kogonia, S.V. Mordanov, O.S. Oхенюк // Malignant tumors. – 2014. – №1. – P.39-46.

3. Мутации генов c-kit и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта / И.С. Беляков, О.А. Анурова, П.В. Снигур [и др.] // Вопр. Онкол. – 2007. – Т.53, №6. – С. 677-681.

Mutations of c-kit and PDGFRA genes and clinical and morphological features of stromal tumors of the gastrointestinal tract / I.S. Belyakov, O.A. Anurova, P.V. Snigur [et al.] // Oncology issues. – 2007. – V. 53. – №6. – P. 677-681.

4. Серяков А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли / А.П. Серяков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20, №4. – С.49-57.

Seryakov A.P. Gastrointestinal stromal tumors / A.P. Seryakov // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2010. – V.20, №4. – P. 49-57.

5. Цыганова И.В. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей ЖКТ / И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко // Архив патологии. – 2011. – Т.73, №6. – С.37-42. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.2.29-40>

Tsyganova I.V. Morphological features and criteria for the prediction of gastrointestinal stromal tumors / I.V. Tsyganova, O.A. Anurova, N.N. Mazurenko // Pathology Archive. – 2011. – V. 73, №6. – P. 37-42.

6. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas / K. Antman, J. Crowley, S. Balcerzak [et al.] // J. Clin. Oncol. 1993;11(7): 1276-1285.

7. Antonescu C.R. Association of KIT exon 9 mutation with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT emulation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumours / C.R. Antonescu, G. Sommer, L. Sarran // Clin. Cancer Res. – 2003. – N9. – P.3329-3337. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/708596>

8. Corless C.L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C.L. Corless, J.A. Fletcher, M.C. Heinrich // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 9. – P.3329-3337. <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0891-y>

9. Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib. C. Yoo, M.H. Ryu, B.W. Kang [et al.] // Clin. Oncol. 2010; 28: 1554-1559. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5785>

10. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor / C.H. Holdsworth, R.D. Badawi, J.B. Manola [et al.] // Am J Roentgenol. 2007; 189: 324-330. DOI:10.2214/AJR.07.2496

11. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, ST1571) in healthy subjects / A. Bolton, B. Peng, M. Hubert [et al.] – Cancer Chemother Pharmacol. – 2004 Feb;53(2): 102-106. DOI:10.1007/s00280-003-0722-9

12. Fletcher J.A. Proc. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors / J.A. Fletcher, C.L. Corless, S. Dimitrijevic // Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003; 22: 815 (A3275).

13. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable / metastatic gastrointestinal stromal tumors / G. Demetri, Y. Wang, E. Wehrle [et al.] // J Clin

Oncol. – 2009; 27:3141-3147. DOI:10.1200/JCO.2008.20.4818

14. Kantarjian H.M. The MD Anderson Manual of Medical Oncology / H.M. Kantarjian. – 2nd. – McGraw-Hill, 2011. – ISBN 978-0-07-170106-8.

15. Miettinen M. Gastrointestinal Two hundred gastrointestinal stromal tumours: recurrence patterns and prognostic factors for survival / M. Miettinen, J. Lasota // Pol. J. Pathol. – 2003. – №54. – P.3-24.

16. Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Ann. Surg. 2000. – V.231. – P.51-58. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-200001000-00008>

17. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors; the ADAGIO study / F. Mazzeo, L. Duck, E. Joosens [et al.] // Anticancer Res. 2011;31:1407-1409.

18. Patel S. Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance / S. Patel // Cancer Treat Rev. 2012; 38(5): 467-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.10.001>

19. Rubin B.P. Gastrointestinal stromal tumours: an update / B.P. Rubin // Histopathology. – 2006. – Vol. 48. – P.83-96. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02291.x

20. Stromal tumours (GIST). Review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2006. – Vol. 130 – P.1466-1477. https://doi.org/10.1007/978-88-470-5310-6_8

21. Von Mehren M. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor: an emerging role for drug blood level testing? / M. Von Mehren, N. Widmer // Cancer Treat Rev 2011; 37: 291-299. DOI 10.1016/j.ctrv.2010.10.001

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, А.К. Иванова, В.А. Воронцова, Е.Л. Лушникова ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДА ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.11

УДК 618.146-002

Проведено сравнение цитологических результатов, полученных методом жидкостной цитологии (ЖЦ), внедренным в практику на базе лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, и традиционным методом (ТМ). Подтверждено, что диагностическая ценность метода ЖЦ в диагностике патологии шейки матки в целом выше по сравнению с ТМ. Рекомендовано

дополнить цитологическое исследование молекулярным методом выявления вируса папилломы человека (ВПЧ-тестирование), что позволит улучшить диагностику и последующее лечение.

Ключевые слова: рак шейки матки, диагностика, жидкостная цитология, скрининг.

A comparison of cytological results obtained by the method of liquid-based (LBC), implemented in practice on the basis of the laboratory of pathology, histology and cytology of the Clinic of MI M.K. Ammosov NEFU, and the traditional method is done.

It has been confirmed that the diagnostic value of the liquid-based cytology method in the diagnosis of cervical pathology is generally higher compared with TM. It is recommended to supplement the cytological study with a molecular method for the detection of human papillomavirus (HPV testing), which will improve diagnosis and subsequent treatment.

Keywords: cervical cancer, diagnostics, liquid-based cytology, screening.

КИРИЛЛИНА Мария Петровна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, зав.лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru; **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с. ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитолог) ПАО КДЦ РБ№1-НЦМ, Клиники МИ СВФУ; **ВОРОНЦОВА Варвара Александровна** – врач акушер-гинеколог высшей квалификации, категории, отличник здравоохранения РФ, директор ООО «МАЛЕКС»; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., директор Института молекулярной патологии и патоморфологии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины.

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) – одна из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем

требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения,

имеет надежно распознаваемую пре-клиническую фазу, длительный период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и, наконец, существует надежный скрининг-тест – цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала [4].

Цитологический метод является одним из основных в раннем выявлении предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки. Этот метод дает возможность оценить состояние эпителия, наличие или отсутствие реакции клеток на различные воздействия, выявить воспалительный процесс и некоторые инфекционные агенты [3]. Весьма важным фактором эффективности скрининга рака шейки матки является чувствительность цитологического исследования. По данным различных исследователей, она составляет от 66 до 83%. В 70-90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30% – ошибочная интерпретация цитологических данных [6]. Наиболее часто неинформативный материал получают при взятии мазков из цервикального канала; отсутствие в мазках клеток эндоцервикального эпителия отмечается в 8-18% случаев. Вследствие этого именно железистые и железисто-плоскоклеточные РШМ наиболее часто пропускаются при скрининге [4].

Для максимальной оптимизации диагностики цервикальной патологии и во избежание субъективной интраоперационной оценки локализации и размеров участка неоплазии необходимо применение современных и внедрение новых уточняющих методов диагностики. В последнее время все большее распространение получает высокоэффективный метод жидкостной цитологии (ЖЦ), который позволяет получить тонкий репрезентативный монослойный препарат с минимальным содержанием крови, бактерий и нейтрофильных лейкоцитов. Влажная фиксация усиливает четкость структур, распространенные артефакты при этом отсутствуют. Чувствительность цитологического метода при применении ЖЦ возрастает до 85% [1]. Особенностью ЖЦ является также то, что она из одного забора материала способна дать до 6 «серийных», то есть одинаковых по клеточному составу, мазков. Это дает возможность применения дополнительных методов исследований, например, ВПЧ-тестирования, иммуноцитохимического определения онко-

маркеров [2]. Учитывая это, с августа 2018 г. метод жидкостной технологии производства цервикальных образцов был внедрен в клиническую практику на базе лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники МИ СВФУ г.Якутска. Однако имея высокую специфичность, ЖЦ должна быть дополнена молекулярными методами диагностики. Выявление ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) имеет высокую чувствительность в диагностике предрака и РШМ по сравнению с цитологией, что дает возможность ранней детекции предраковых изменений шейки матки и, следовательно, уменьшает риск развития РШМ [5,7].

Цель исследования – сравнительный анализ результатов цитологического исследования материала из шейки матки, проведенного традиционным методом и внедренным методом жидкостной цитологии.

Материалы и методы исследования. На базе Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова в лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии было проведено 35 исследований цервикальных образцов, параллельно традиционным методом и методом жидкостной цитологии с приготвлением цитологического препарата на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея). Забор материала производился у пациенток после обследования и расширенной кольпоскопии в клинике «Малекс+». Возраст пациенток составил от 23 до 54 лет. Диагностика проводилась путем окрашивания стекол по методу Романовского-Гимза. Особое внимание в исследовании уделяли полноценности полученного материала (адекватности мазка). Диагностическая точность цитологического исследования материала шейки матки во многом определяется качеством полученного материала. Материал является адекватным для исследования, если в мазках имелись клетки эндоцервикального, плоского и метаплазированного эпителия. Очень важно учитывать, что такой материал должен быть получен из зоны трансформации – участка, где наиболее часто возникает опухоль. Материал считается

неадекватным, если он представлен очень скудным количеством клеток, большим количеством элементов крови, слизи, наличием артефактов, по которым невозможно правильно оценить цитологическую картину. Цитологический диагноз устанавливался в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976) и согласно общепринятым критериям оценки состояния эпителия по Bethesda System (1999). Выявление, типирование (ко-тестирование) вируса папилломы человека (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51-53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 серотипы) методом ПЦР проводили на базе микробиологической лаборатории Клиники МИ СВФУ.

Результаты и обсуждение. При сравнении результатов традиционного цитологического исследования и полученным методом жидкостной цитологии оценивали процент выявляемости фоновой и предраковой патологии (рис.1). При этом обнаружена небольшая разница в традиционных мазках по сравнению с мазками, полученными методом ЖЦ. Отсутствие внутриклеточного поражения (цитограмма без особенностей) было выявлено методом традиционной цитологии у 10 (28,5%), методом ЖЦ (NILM) – у 23 (65,7%) пациенток, из них у 9 (25,7%) отсутствует патология и у 14 (40%) – реактивные изменения (плоскоклеточная метаплазия, воспаление, умеренная гиперплазия). В целом патология шейки матки при проведении рутинного цитологического исследования была выявлена в 71,4%, а при проведении жидкостной цитологии – в 74,3% случаев. Реактивные изменения при ТМ составили 13 (37,1%) случаев, тогда как методом ЖЦ – 14, что составило 40% от общего числа исследованных женщин.

Дисплазия шейки матки легкой сте-

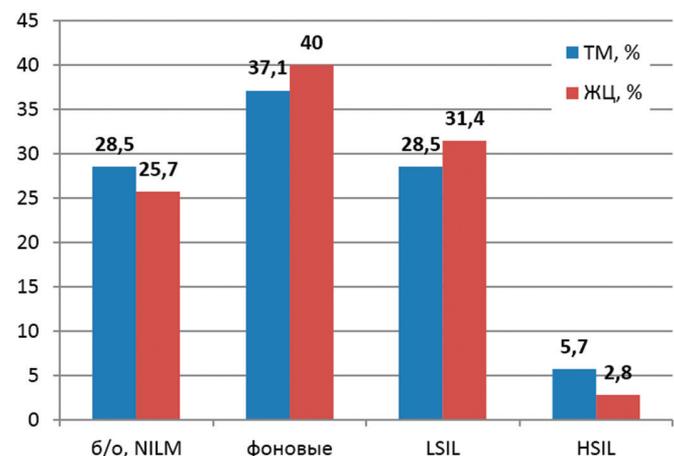


Рис.1. Сравнительная характеристика диагностики заболеваний шейки матки традиционным методом и методом жидкостной цитологии

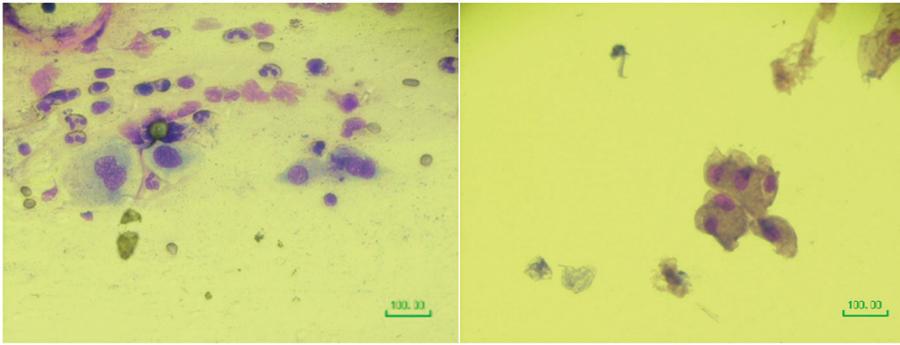


Рис.2. Двухядерные «целующиеся ядра» в мазке из шейки матки при папилломавирусной инфекции (традиционный мазок) (а) и койлоциты при жидкостной цитологии (окрашивание по методу Романовского-Гимза), x400 (б)

пени при традиционном методе установлена в 10 случаях (28,5%), из них в 2 (5,7%) были обнаружены косвенные признаки вирусной инфекции. Методом ЖЦ LSIL выявлен в 11 случаях (31,4%), из них CIN 1 – 7 (20%), CIN 1 с койлоцитами – 3 (8,6) и присутствие только койлоцитов с реактивными изменениями – 1 случай (2,8%) (рис.2). У 2 женщин (5,7%) ТМ выявлена дисплазия 2-й степени, а методом ЖЦ HSIL был распознан в 1 случае – 2,8% от общего числа обследуемых женщин.

Использование ко-тестирования подтвердило ВПЧ-носительство у 3 женщин с диагнозом LSIL, из них у 1 подтверждено наличие ВПЧ 16, 39 типа, у 1 выявлен ВПЧ 6 типа и у 1 женщины – ВПЧ 68, 39 типа. С диагнозом NILM у 1 женщины был выявлен ВПЧ 16 и 51 типа. 3 отрицательных случая, выявленных при диагнозе LSIL, говорят о начале вирусного поражения или иных причинах возникновения дисплазии.

Таким образом, диагностическая ценность метода жидкостной цитологии в диагностике патологии шейки матки в целом выше по сравнению с традиционным методом. Метод ЖЦ является более информативным и может использоваться как самостоятельный

скрининговый метод выявления заболеваний шейки матки. Дополненный молекулярным методом выявления вируса (ВПЧ-тестирование) метод жидкостной цитологии позволит своевременно выявлять начальные, предраковые стадии и проводить специфическое лечение.

Статья выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования (М06;01;01)» (№ 0556-2014-0006).

Литература

1. Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии / Т.Н. Казаишвили // Исследования и практика в медицине: тез. I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – М.: КВАЗАР, 2016. – С.80-81.
<https://cyberleninka.ru/article/v/rannaya-diagnostika-raka-sheyki-matki-metodom-zhidkostnoy-tsitologii-1>
2. Kazaishvili T.N. Early diagnosis of cervical cancer by liquid-based cytology / T.N. Kazaishvili // Research and Practical Medicine: Abstracts of the I National Congress «Genital oncology –

from prevention and early detection to effective treatment. – М.: КВАЗАР, 2016. – P. 80-81.

3. Коган Е.А. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты проблемы) / Е.А. Коган, Н.М. Файзуллина, А.Х. Исраилова // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С.70-74.
<https://aig-journal.ru/articles/Monitoring-bolnyh-perenesshih-operacii-konizacii-sheiki-matki-po-povodu-cervikalnoi-intraepitelialnoi-neoplazii-kliniko-morfologicheskie-i-molekulyarn.html>

Kogan E.A. Monitoring of patients underwent conization of the cervix uteri for cervical intraepithelial neoplasia: clinical, morphological and molecular biological aspects / E.A. Kogan, N.M. Faizulina, A.Kh. Israilova // Obstetrics and Gynecology. – 2012. – №1. – P.70-74.

4. Мочалова М.Н. Современные аспекты диагностики цервикальной неоплазии / М.Н. Мочалова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – №2 (25). – С.134-143.
<http://zabmedvestnik.ru/journal/2014/2/25.pdf>

Mochalova M.N. Modern aspects of cervical neoplasia diagnosis / M.N. Mochalova // Transbaikalian Medical Journal. – 2014. – №2 (25). – P.134-143.

5. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2010. – Т.11, №2. – С.66-71.
<http://practical-oncology.ru/assets/articles/203.pdf>

Novik V.I. The efficiency factors of cytological screening of cervical cancer / V.I. Novik // Practical Oncology. – 2010. – V.11. – №2. – P.66-71.

6. Anttila A. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage randomised study within organised screening programme/ A.Anttila, L.Kotaniemi-Talonen, M. Leinonen [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 1804.
<https://www.bmj.com/content/340/bmj.c1804>

6. Cobb C.J. Suggested approaches to reporting benign cervical smears that lack endocervical columnar cells /C.J. Cobb // ActaCytol. – 1986. – Vol.30. – P.317-318.

7. Ronco G. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial /G.Ronco,P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi [et al.] // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 249–257.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089449>

М.С. Карасёв, И.А. Стадникова, М.Б. Куцый ОПТИМИЗАЦИЯ АУТОПЛАЗМОДОНОРСТВА У БЕРЕМЕННЫХ

В статье отражен опыт заготовки аутоплазмы у беременных женщин, угрожаемых по массивному кровотечению, в период с 2016 по 2018 г. Представлен анализ статистики массивных кровопотерь соответственно диагнозу. Согласно анализу были выделены патологии беременности, при которых есть наибольший риск развития массивной кровопотери, и оптимизирован подход к аутоплазмодонорству у этих групп беременных.

Ключевые слова: аутоплазмодонорство, массивная кровопотеря, акушерство.

The article reflects the experience of autoplasmadonation in pregnant women with threat of by massive bleeding in the period from 2016 to 2018. Analysis of the statistics of massive bleeding according to the diagnosis is presented. According to the analysis pathologies of pregnancy, related with the greatest risk of massive bleeding were identified. We also optimized the management of autoplasmadonation in these groups of pregnant women.

Keywords: autoplasmadonation, massive bleeding, obstetrics.

DOI 10.25789/UMJ.2019.65.12

УДК 615.382: 618.5-08

КГБУЗ «Перинатальный центр», г. Хабаровск: **КАРАСЁВ Михаил Сергеевич** – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава РФ Хабаровского края, fishop@mail.ru, **СТАДНИКОВА Ирина Андреевна** – врач трансфузиолог, rinastar06@mail.ru, **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., доцент, зав. отд., mkutsyy@gmail.com.

Введение. Массивная кровопотеря (более 30% объема циркулирующей крови) остается наиболее частой причиной материнской смертности в мире [1, 6, 7].

При развитии массивной кровопотери неотъемлемой частью лечения данной патологии является трансфузионная терапия, которая сопряжена с рядом иммунных и неиммунных реакций и осложнений [4].

Избежать реакций и осложнений во время трансфузионной терапии при массивных кровопотерях можно за счет кровосберегающих технологий. Одним из методов данных технологий является аутоплазмодонорство, заключающееся в заготовке собственной плазмы индивидуума, предназначенной исключительно для последующей аутологичной трансфузии. Преимуществами переливания аутоплазмы являются: отсутствие риска посттрансфузионных реакций и осложнений, передачи гемотрансмиссивных инфекций, отсутствие опасности аллоиммунизации [2, 5].

Оптимизация аутоплазмодонорства у беременных является неотъемлемой частью успешного лечения массивных кровопотерь в акушерстве.

Цель исследования: оптимизация аутоплазмодонорства в акушерстве,

снижение количества реакций и осложнений при проведении трансфузионной терапии при лечении массивной кровопотери в акушерстве.

Материалы и методы исследования. В период с 2016 по 2018 г. в КГБУЗ «Перинатальный центр» Хабаровского края была проведена заготовка аутоплазмы у 216 пациенток с различными диагнозами: 2016 – 119 пациенток, 2017 – 63 пациентки, 2018 (10 мес.) – 34. Подробный список представлен в таблице.

Заготовка аутоплазмы проводилась на сроке 32-37 нед. беременности у пациенток, угрожаемых по массивному кровотечению (список пациенток, угрожаемых по массивному кровотечению, представлен в протоколе «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» [6]). Заготовка аутоплазмы производилась методом аппаратного плазмафереза в условиях отделения экстракорпоральных методов гемокоррекции. Одна заготовка составляла 400-600 мл, в зависимости от веса пациентки и переносимости самой процедуры (гемодинамические реакции на забор плазмы крови).

Комплекс обследования перед процедурой включал: обследование на ВИЧ-1/ВИЧ-2, RW, гепатиты В и С;

гемостазиограмма; группа крови, Rh-фактор; клинический анализ крови; общий белок крови, АЛТ, АСТ.

Также все пациентки прошли анкетирование по поводу отношения к аутоплазмодонорству и аутореинфузии эритроцитов.

После аппаратного плазмафереза всем пациенткам осуществлялось замещение потерянной плазмы крови кристаллоидными растворами в соотношении 1:1,5.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа полученных данных выявлено, что из 216 пациенток, которым была заготовлена аутоплазма, массивная кровопотеря наблюдалась у 15 пациенток, патологическая кровопотеря (более 1000 мл, но менее 30% объема циркулирующей крови) – у 18. Необходимо отметить, что всем пациенткам при этом была выполнена операция кесарево сечение, при самостоятельных родах значимой кровопотери не наблюдалось.

Анализ диагнозов пациенток с массивной кровопотерей показал, что все случаи укладывались в два диагноза: вращение плаценты – 11 (2016 г. – 3, 2017 – 4, 2018 – 4) и полный вариант предлежания плаценты – 4 (2016 г. – 2, 2017 – 0, 2018 – 2). У пациенток с патологической кровопотерей все кровопотери укладывались в один диагноз: полный вариант предлежания плаценты – 18 (2016 г. – 7, 2017 – 6, 2018 – 5).

Также выявлено, что средний уровень фибриногена у пациенток, которым проводилось аутоплазмодонорство, составил 3,23 г/л (2,7 – 5,6).

Из 216 случаев аутоплазма была утилизирована по невостребованности в 39% случаев (2016 г. – 26, 2017 – 12, 2018 – 1 (таблица)).

Заключение. По результатам анализа полученных данных нам удалось сделать следующие заключения:

1. Согласно Европейскому протоколу по ведению массивной кровопотери [8] эффективной стартовой дозой свежезамороженной плазмы при лечении массивной кровопотери является 10-15 мл/кг массы тела. Но указанная доза должна удваиваться при развитии коагулопатии при массивном кровотечении. Таким образом, заготовка аутоплазмы у беременных высокой группы риска должна осуществляться в дозах 10-15 мл/кг, но в случае с пациентками, у которых риск массивной кровопотери в настоящее время составляет 100% (вращение плаценты), считаем целесообразным удвоение дозы заготовки аутоплазмы при отсутствии противопоказаний.

Частота заготовки и утилизации аутоплазмы по невостребованности в зависимости от диагноза, n (%)

Диагноз	2016		2017		2018	
	заготовлено	утилизировано	заготовлено	утилизировано	заготовлено	утилизировано
Вращение плаценты	3	0	3	0	4	0
Полный вариант предлежания плаценты	13 (100)	2 (15,4)	17 (100)	1 (5,88)	17	0
Краевой вариант предлежания плаценты	18 (100)	5 (27,7)	3 (100)	2 (66,6)	4	0
Тройня	1	0	0	0	1	0
Двойня	6 (100)	1 (16,6)	3 (100)	1 (33,3)	1	0
Несостоятельный рубец после 1-й ОКС	22 (100)	3 (13,6)	14 (100)	2 (14,3)	0	0
Несостоятельный рубец после 2-й ОКС	34 (100)	5 (14,7)	13 (100)	2 (15,3)	3	0
Несостоятельный рубец после 3-й ОКС	8 (100)	2 (25)	6 (100)	2 (33,3)	2	0
Несостоятельный рубец после 4-й ОКС	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0
Миома матки	7 (100)	3 (42,8)	0	0	1	0
Гипотоническое кровотечение в анамнезе	0	0	1	0	0	0
Крупный плод	0	0	2 (100)	1 (50)	0	0
Болезнь Менъера	0	0	1 (100)	1 (100)	0	0
Подковообразная почка	1	0	0	0	0	0
Гестационная артериальная гипертензия. Остеохондроз поясничного отдела	1	0	0	0	0	0
Отягощенный акушерско – гинекологический анамнез	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0
Подозрение на ПВПП	1 (100)	1 (100)	0	0	1 (100)	1 (100%)
Всего	119 (100)	26 (21,84)	63 (100)	12 (19)	34 (100)	1 (2,94%)

2. Средний уровень фибриногена в аутоплазме составил 3,23. Ввиду того, что рутинно данный показатель не измеряется на станциях переливания крови, невозможно сказать, в каких случаях уровень фибриногена в донорской свежезамороженной плазме достигает уровня нормальных значений, а в особенности того уровня, который наблюдается у женщин в 3-м триместре беременности. Этот факт свидетельствует о высокой эффективности аутоплазмы, потому что средний уровень фибриногена в аутоплазме однозначно выше средних нормальных значений и никогда не приближается к нижней границе нормы.

3. По нашим данным, массивная кровопотеря отмечалась у пациенток с вращением плаценты (100% случаев) и полным вариантом предлежания плаценты (8,3% случаев), патологическая кровопотеря – только у пациенток с полным вариантом предлежания плаценты (37,5%). В остальных случаях кровопотеря была незначительной и не требовала проведения заместительной трансфузии аутоплазмы, в результате чего плазма утилизировалась.

На основании вышеизложенного мы считаем, что заготовка аутоплазмы целесообразна у пациенток с такими диагнозами, как: вращение плаценты и полный вариант предлежания плаценты. При этом, согласно подсчитанной ранее статистике в Перинатальном цен-

тре г. Хабаровска, у 27 пациенток, прооперированных в период с 2016 по 2018 г. (6 мес.) с вращением плаценты, массивная кровопотеря отмечалась в 100% случаев [3]. Этот факт подтверждает, что при подготовке данных пациенток к операции кесарево сечение, аутоплазмодонорство является неотъемлемой частью. В остальных случаях заготовка аутоплазмы нецелесообразна.

В процессе работы, используя вышеизложенную гипотезу, мы с каждым годом уменьшали количество аутоплазмодонорства у пациенток без диагнозов вращение плаценты и полный вариант предлежания плаценты, что позволило значительно снизить количество утилизации аутоплазмы по невостребованности.

Литература

1. Анестезия и интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве. Клинические рекомендации (Протокол) / Е.М. Шифман, А.В. Куликов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17. №3. – С. 81-100.

Anesthesia and intensive care for massive bleeding in obstetrics. Clinical recommendations (Protocol) / E.M. Shifman, A.V. Kulikov [et al.] // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2018. T. 17. № 3. p. 81-100.

2. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. Клинические рекомендации (Протокол) / Л.В. Адамян, В.Н. Серов [и др.]. – М., 2014.

Blood saving technologies in obstetric practice.

Clinical guidelines (Protocol) / L.V. Adamyan, V.N. Serov [et al.]. – М., 2014.

3. Опыт внедрения европейского протокола массивной кровопотери при оперативном родоразрешении у женщин с вращением плаценты / М.Б. Куций, М.С. Карасёв [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (63). – С. 105-107.

The experience of integration of the European guidelines on management of major bleeding during operative delivery among women with placenta percreta / M.B. Kutyi, M.S. Karasev [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2018. – №3 (63). – p.105-107.

4. Приказ от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

Order No. 183n from April 2nd, 2013 «About approval of the rules for the clinical use of donated blood and (or) its components».

5. Приказ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови».

Order No. 363 from November 25th, 2002 «About approval of instructions for usage of blood components».

6. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (Протокол) / Л.В. Адамян, В.Н. Серов [и др.]. – М., 2014. – 25 с.

Prevention, treatment and patient management with obstetric bleeding. Clinical guidelines (Protocol) / L.V. Adamyan, V.N. Serov [et al.]. – М., 2014. – 25 p.

7. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis / L. Say [et al.] // Lancet Global Health. 2014;2(6): e323-e333.

8. The European guideline on management of major bleeding and coagulo-pathy following trauma: fourth edition / R. Rossaint, B. Bouillon [et al.]. – Critical Care (2016) 20:100.

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

РАЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТИПОВ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И АНЕМИЕЙ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.13

УДК 618.14-002.2

В статье показана различная эффективность методов оценки состояния эндометрия у женщин с прерыванием беременности на фоне хронического пиелонефрита и анемии, их взаимодополняемость в рамках выделения типов хронического эндометрита (ХЭ) – доказанной причины репродуктивных потерь на ранних сроках. Очевидна взаимосвязь между отсутствием прегравидарной подготовки на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний и высокой частотой ХЭ, диагностика и лечение которого на догестационном этапе представляется оптимальной тактикой профилактики различной степени нарушений «фетально-эндометриального» взаимодействия.

Ключевые слова: гипопластический и гиперпластический типы хронического эндометрита, гистероскопия, патоморфология эндометрия, экстрагенитальные заболевания.

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., ассистент кафедры Дагестанской ГМА, bchm75@mail.ru; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач гинеколог Медицинского центра женского здоровья, polina.ml@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@yandex.ru.

The article describes different effectiveness of endometrial evaluation methods among women with pregnancy termination on the background of chronic pyelonephritis and anemia, their coMPlementarity in the allocation of chronic endometritis types – a proven cause of early reproductive losses. Clear connection is obvious between the lack of pregravid preparation on the background of chronic extra-genital diseases and high CE frequency, the diagnosis and the treatment of which at the pre-grading stage seem to be the best tactics for the prevention of various degrees of the «fetal-endometrial» interaction disorders.

Keywords: hypoplastic and hyperplastic types of chronic endometritis, hysteroscopy, endometrial pathomorphology, extra-genital diseases.

Введение. Признание хронического воспаления матки ведущей причиной неразвивающейся беременности (НБ) – факт, общепризнанный мировым сообществом, однако преобладание на практике нераспознанных заболеваний, преимущественно вялотекущего характера, связывают с абортным российским «менталитетом» и отсутствием реабилитационных мероприятий в отношении травмированного хирургическими манипуляциями воспаленного эндометрия [4]. Предикторами развития эндометриального воспаления полагают тенденцию приверженности агрессивной тактике кюретажа матки вместо медикаментозной эвакуации при НБ и менее травматичного аспирационного опорожнения при аборте/выкидыше [2,8].

Констатация высокой частоты инфекционно-воспалительных заболеваний, акушерских и перинатальных осложнений у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом (ХП) не исключает обострения хронического воспалительного процесса в матке [10]. Фоном, предрасполагающим к репродуктивным потерям, по мнению авторов, выступает дисбаланс между гормональной и иммунной системами организма и патогенами-представителями биоценоза локусов генитального тракта [1].

Эхографический скрининг с целью выявления ХЭ полагают малоинформативным, однако имеется утверждение о важности отдельных признаков, способствующих его диагностике [7]. Возможность неинвазивной оценки слизистой матки дополняет доплерометрия ее сосудов, позволяющая оценить трофические резервы органа, выявить взаимосвязь нарушений гемодинамики и степени дистрофических изменений [5].

Признание гистероскопии как эффективного метода диагностики хронического эндометрита (ХЭ) неоспоримо [15], особенно – с появлением работ о возможностях градации типов воспаления на основании отдельных эндоскопических стигм [10,13]. Согласно данным, именно визуальные признаки ХЭ позволяют верифицировать типы заболевания, трудность диагностики которого сопряжена со стертыми формами. Одни исследователи полагают достаточным рассматривать в качестве маркеров хронического эндометриального воспаления изменение окраски слизистой и её толщины, другие считают диагностику заболевания при этом достоверной только в трети случаев [11,12].

Мнения о чувствительности и специфичности эхографии и гистероскопии в диагностике ХЭ неоднозначны, в частности – ввиду сопоставимой встречаемости отдельных признаков при различных патоморфологических формах [9,13]. Объективным методом диагностики заболевания признано патоморфологическое исследование эндометрия, с четкими, в отличие от недостаточно специфических эхографических и сонографических маркеров, критериями [12]. Очевидно, что преодоление низкой выявляемости достигается унификацией критериев неинвазивных методов диагностики в рамках типов хронического воспаления матки. Сложности морфологической интерпретации ХЭ связывают с различием гистобиологических характеристик, обязывающих к исследованию в раннюю пролиферативную фазу, степени лимфоцитарной инфильтрации и фиброза стромы, указаниями на неполную морфологическую картину – при констатации только одного из признаков воспаления – воспалительных инфильтратов или лимфоидных фолликулов [12].

Дискутируется обоснованность констатации ХЭ при дистрофических изменениях слизистой в биоптатах, предрасполагающих к их развитию факторов, наряду с утверждениями различных клинико-морфологических форм воспаления [3].

Представляется, что уточнение патоморфоза типов хронического воспаления матки, отражающих различный патогенез заболевания, позволит осуществлять дифференцированный выбор тактики лечения контингента с репродуктивными неудачами и хроническими экстрагенитальными заболеваниями (ЭГЗ).

Цель исследования – оценить эффективность диагностического этапа при ведении контингента женщин после прерывания беременности на фоне хронического пиелонефрита (ХП) и анемии.

Материалы и методы исследования. Проспективно обследована группа из 431 женщины с прервавшейся беременностью на фоне анемии (n=246) и ХП (n=185) в первом триместре беременности. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациенток.

Критерии включения в исследование: наличие репродуктивных потерь в анамнезе (до двух месяцев после прерывания беременности).

Методы исследования: клинико-статистический анализ, сонография, гистероскопия, патоморфологическое исследование биоптата слизистой матки/удаленного материала при визуально очевидной патологии и/или выявленной при сонографии.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ для Windows version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Статистическая обработка исследуемого материала включала дескриптивную статистику. Для оценки значимости различий качественных признаков в несвязанных группах применяли критерий χ^2 . Различия между показателями в разных группах считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Диагностическая оценка состояния эндометрия женщин, прерывание беременности которых состоялось на фоне ХП и анемии, складывалась из результатов сонографии, гистероскопии и патоморфологии. Сонографическое исследование способствовало выявлению стигм, указывающих на наличие ХЭ, консолидация которых способствовала выделению типов воспаления (ранее обозначенных в изученной нами литературе как гипо- и гиперпластический). Гистероскопические признаки ХЭ в эндометрии женщин с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ показали большую встречаемость неравномерной толщины слизистой при гиперпластическом типе (80,8% против 65,2%)($p < 0,05$). Гиперемия \pm сосудистые инъекции слизистой выявлялись у 85,9% женщин с гипер- и четверти – с гипопластическим типом ХЭ – ($p < 0,05$). Моновариантность признаков установлена в отношении бледности и истончения слизистой (76,0% при гипопластическом типе ХЭ), полиповидные разрастания (77,8% – при гиперпластическом). Мозаичность слизистой выявлялись вдвое чаще при гиперпластическом варианте (40,4% против 22,5%)($p < 0,05$).

Представляется значимым сопоставление диагностической ценности используемых при оценке состояния эндометрия методов с целью обоснования объема обследования контингента с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ (таблица).

Эффективность диагностики гиперпластического типа совокупно (при использовании как сонографии, так и визуализации) превосходила таковую в группе с гипопластическим вариан-

Диагностическая информативность методов выявления хронического эндометрита

Группа	N	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность
Сонография				
Гипопластический тип ХЭ	122	79,2	68,6	72,4
Гиперпластический тип ХЭ	188	92,6	66,7	78,9
Гистероскопия				
Гипопластический тип ХЭ	138	89,6	74,4	79,8
Гиперпластический тип ХЭ	198	97,5	77,2	86,7



Морфологические характеристики эндометрия в группах с ЭГЗ и прерыванием беременности. * $(p < 0,05)$ – различия показателей статистически значимы между группами

том ХЭ – по всем анализируемым константам.

Детализация гистологических исследований эндометрия в выборке женщин с ранними репродуктивными потерями на фоне ЭГЗ показала: наличие полипов эндометрия – 5,5%, внутриматочных синехий – 2,0, неизмененной слизистой – 9,3% (рисунок).

Патоморфологическое исследование эндометрия в выборке с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ показало, что совокупность гистостигм ХЭ выявлена в 83,5% случаев, с большей частотой гипопластического варианта при ХП (50,3% против 24,8% при анемии) ($p < 0,05$) и наличием гиперпластического – в половине образцов с анемией – в полтора раза чаще ($p < 0,05$). «Неполное» морфологическое подтверждение ХЭ определено в 39,2%. Фиброз стромы и сосудов выявляли в три раза чаще в группе с ХП (83,2% против 27,2%, $p < 0,05$). Инфильтрацию эндометрия лимфоцитами в рамках диагностики хронического воспаления матки выявляли в 83,2% образцов биоптатов слизистой, диффузное «поражение» – в полтора раза чаще при анемии ($p < 0,05$), фолликулярные скопления – в два раза чаще при ХП ($p < 0,05$). Несоответствие толщины эндометрия фазе МЦ на фоне признаков хронического воспаления определено в 63,8% образцов. Признаки продуктивного воспаления в интервале двух месяцев после прерывания беременности определяли у 28,8% женщин с ЭГЗ.

Женщин с гипопластическим типом ХЭ отличало преимущественное наличие очаговой инфильтрации эндоме-

трия лимфоцитами – в 4,6 раза чаще (72,1% против 15,8%) ($p < 0,05$) наряду с дистрофической/атрофической трансформацией эндометрия – с аналогичной частотой (73,4%).

Выявленные в процессе комплексного обследования эндометрия женщин с ХП и анемией патоморфологические особенности показали возможность предотвращения репродуктивных потерь в 83,5% – за счет гиподиагностики ХЭ.

Согласно полученным данным, различная эффективность методов оценки состояния эндометрия у женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии показывает их взаимодополняемость в рамках выделения типов ХЭ, выступающего причиной репродуктивных потерь на ранних сроках [7, 14].

Подобные заключения соответствуют утверждению, что улучшение репродуктивного здоровья женщин достигается при оптимизации диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза [6].

Очевидна взаимосвязь между отсутствием прегравидарной подготовки на фоне хронических ЭГЗ и высокой частотой ХЭ, диагностика и лечение которого на догестационном этапе представляется оптимальной тактикой профилактики различной степени нарушений «фетально-эндометриального» взаимодействия.

Заключение. Таким образом, уточнение концептов патогенеза хронического эндометрита (ХЭ) – гипо- и гиперпластического вариантов при реализации комплексного обследова-

ния женщин с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ позволит осуществлять дифференцированную тактику ведения, предусматривающую совокупность мероприятий для восстановления структурно-функциональной состоятельности слизистой матки.

Литература

- Активность местного иммуновоспалительного процесса у пациенток с бесплодием на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы в стадии клинической ремиссии / А.Н. Трунов, И.О. Маринкин, В.М. Кулешов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №6. – С. 55–55.
- The activity of the local immuno-inflammatory process in patients with infertility against the background of chronic infectious and inflammatory diseases of the urogenital sphere in the stage of clinical remission / A.N. Trunov, I.O. Marinkin, V.M. Kuleshov [et al.] // Medicine and Education in Siberia. – 2012. – №6. – P. 55–55.
- Акушерство: нац. рук. / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
- Obstetrics: nat. guide / Ed. E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelieva. – M.: GEOTAR-Media, 2013. – 1200 p.
- Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности / В.М. Кулешов, И.О. Маринкин, Г.И. Непомнящих [и др.] // Вестн. РУДН. Серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – №5. – С. 223–229.
- Atrophy of the endometrium as a manifestation of the syndrome of regenerative-plastic insufficiency with habitual miscarriage / V.M. Kuleshov, I.O. Marinkin, G.I. Nepomnyashchikh [et al.] // Vestn. RUDN. Medicine series. Obstetrics and gynecology. – 2012. – №5. – P. 223–229.
- Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – 3-е изд., испр. и доп. Изд.: Медиабюро Статус презенс, 2018. – 800 с.

Pregnancy of early terms. From the pregravid preparation for healthy gestation / edited by E. Radzinsky, A.A. Orazmuradov. – 3rd ed., rev. and add.: Media Business Status presens, 2018. – 800 p.

5. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Е.Ю. Волкова, Е.С. Силантьева, В.Н. Серов [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2012. – Т. 12, №3. – С. 50–54.

The effect of physiotherapy on the hemodynamics of the uterus in women with impaired reproductive function and «thin» endometrium / E.Yu. Volkova, E.S. Silantjeva, V.N. Serov [et al.] // Ros. Vestnik of Obstetrician-Gynecol. – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 50–54.

6. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза / Е.Л. Казачков, Е.В. Воробьева, В.Л. Коваленко [и др.] // Архив патологии. – 2010. – №1. – С. 23–26.

Morphofunctional characteristics of the uterine mucosa in women with pregnancy loss syndrome of early terms of infectious genesis / E.L. Kazachkov, E.V. Vorobjeva, V.L. Kovalenko [et al.] // Arch. of Pathology. – 2010. – №1. – P.23–26.

7. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров

// Казанск. мед. журн. – 2011. – Т. 92, №4. – С.522–525.

Petrov Yu.A. Sonographic aspects of the diagnosis of chronic endometritis at early reproductive losses / Yu.A. Petrov // Kazansk. Med. Journal. – 2011. – V. 92, №4. – P. 522-525.

8. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия V.2. / В.Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2017. – 872 с.

Radzinsky V.E. Obstetric aggression V.2.0 / V.E. Radzinsky. – M.: Izd-vo Zhurn. Status Praesens, 2017. – 872 p.

9. Рудакова Е.Б. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.В. Давыдов // Лечащий врач. – 2013. – №11. – С.10-14.

Rudakova E.B. New possibilities for diagnosing intrauterine pathology in programs of assisted reproductive technologies / E.B. Rudakova, P.V. Davydov, V.V. Davydov // Practical doctor. – 2013. – №11. – P. 10-14.

10. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руковод. для практ. врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.

Sidelnikova V.M. Miscarriage of pregnancy: manual for practical doctors / V.M. Sidelnikov, G.T. Sukhikh. – M.: Med. inform Agency, 2010. – 536 p.

11. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: рук-во / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

Sukhikh G.T. Chronic endometritis: manual / G.T. Sukhikh, A.V. Shurshalina. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 64 p.

12. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему / А.В. Шуршалина // Consilium Medicum. – 2011. – №6. – С. 36–39.

Shurshalina A.V. Chronic endometritis: modern views on the problem / A.V. Shurshalina // Consilium Medicum. – 2011. – №6. – P. 36–39.

13. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynecological symptoms: a systematic review // J. Bosteels, S. Weyers, P. Puttemans [et al.] // Hum Reprod Update. – 2010. – V. 16, №1. – P. 1–11.

14. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicentre observer study / J.C. Kasius, F.J.M. Broekmans, D.M.D. S. Sie-Go, C. Bourgain [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – V. 27, №1. – P.153–158.

15. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – V. 155, №2. – P.217–220.

Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева

ОЦЕНКА ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.14

УДК 615;615.2435;616.33;616.34

Изучено противоязвенное действие нового многокомпонентного растительного экстракта, полученного из следующих видов растительного сырья: листья подорожника большого (*Plantago major* L.), трава сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum* L.), корневища с корнями девясила высокого (*Inula helenium* L.), цветки ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.), корни солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), трава горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), плоды рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia* L.) в соотношении 3:3:3:2:2:1:1:1, в опытах на белых крысах-самцах линии Wistar. Результаты исследования свидетельствуют о выраженном противоязвенном действии полученного растительного экстракта, которое сопоставимо с эффектами бифунгина и ранитидина. Богатый комплекс биологически активных веществ, имеющихся в экстракте, способствуют ускорению заживления язвенного дефекта благодаря многостороннему влиянию на основные патогенетические механизмы указанной патологии.

Ключевые слова: многокомпонентный растительный экстракт, модель бутадионовой язвы, противоязвенное действие.

The authors report their study on the antiulcerous effect of a new multicomponent plant extract derived from the following species of medicinal plant materials: leaves of *Plantago major* L., grass of *Gnaphalium uliginosum* L., rhizomes and roots of *Inula helenium* L., flowers of *Matricaria chamomilla* L., roots of *Glycyrrhiza glabra* L., grass of *Polygonum aviculare* L., grass of *Urtica dioica* L., fruits of *Sorbus aucuparia* L. in the ratio 3:3:3:2:2:1:1:1, in experiments on Wistar line rats. The findings of the research confirm the expressed antiulcerous effect of the plant extract which is comparable to the effects of bifungin and ranitidine. The complex of biologically active substances contained in the extract promotes the acceleration of the ulcer healing due to its versatile influence on the main pathogenesis mechanisms of the given pathology.

Keywords: multicomponent plant extract, model of the butadiol-induced ulcer, antiulcerous effect.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва: **ФЕРУБКО Екатерина Владимировна** – к.м.н., зав. отделом Центра медицины, vilarii@mail.ru, **ДАРГАЕВА Тамара Дарихаповна** – д.фарм.н., проф., гл.н.с., vilarii@mail.ru; **НИКОЛАЕВ Сергей Матвеевич** – д.м.н., проф., гл.н.с. ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, smnikolaev@mail.ru; **ПУПЫКИНА Кира Александровна** – д.м.н., проф. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Рф, purykinaka@gmail.com.

Введение. По распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения [7, 8]. В патогенезе заболевания основная роль отводится нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка

и двенадцатиперстной кишки на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной регуляции гастродуоденальной зоны [4, 9, 11].

Рынок лекарственных препаратов с доказанной противоязвенной активностью превышает 500 наименований, при этом проблема эффективной терапии далека от своего разрешения. При

лечении противоязвенными средствами наблюдаются развитие обострений и возникновение рецидивов в 30-80% случаев, у 25-45% больных встречаются осложненные формы ЯБЖ, резистентность гастродуоденальных язв к фармакотерапевтическому воздействию встречается у 15-25% больных, побочные реакции при приеме ряда препаратов наблюдаются у одной трети больных. Поэтому актуальной остается проблема разработки эффективных, не оказывающих побочного действия гастропротективных средств [3, 6, 10].

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось определение противоязвенной активности нового комплексного растительного экстракта.

Материалы и методы исследования. Объектом исследований служил экстракт сухой, полученный из следующих видов растительного сырья: листья *Plantago major* L. (3 ч), трава *Gnaphalium uliginosum* L. (3 ч), корневища и корни *Inula helenium* L. (3 ч), цветки *Matricaria chamomilla* L. (2 ч), корни *Glycyrrhiza glabra* L. (2 ч), трава *Polygonum aviculare* L. (1 ч), листья *Urtica dioica* L. (1 ч), плоды *Sorbus aucuparia* L. (1 ч). В полученном экстракте содержатся каротиноиды, полисахариды, флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, стероиды, белки, сесквитерпеновые лактоны, слизи, смолы, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов.

Работа выполнена в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты выполнены на 104 белых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 180-200 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях сертифицированного вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных». Содержание животных и дизайн исследований согласованы с этическим комитетом.

Предварительно на модели стрессовых язв определены экспериментально-терапевтические дозы полученного экстракта с использованием

противоязвенного индекса Паулса, которые соответствовали 100-350 мг/кг. Дозы 400 мг/кг и выше не имели преимуществ, поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием дозы 150 мг/кг.

Препаратами сравнения были в изозффективных дозах бефунгин (0,3 мг/кг) и ранитидин (50 мг/кг).

Противоязвенную активность экстракта изучали в условиях модели «бутадионовой язвы». Белые крысы в данном эксперименте были распределены на группы: интактная (8 крыс); контрольная (24 крысы); опытная 1 (24 крысы); опытная 2 (24 крысы); опытная 3 (24 крысы). Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона в дозе 100 мг/кг 1 раз в сут в течение 3 дней подряд. С четвертого дня опытным группам 1, 2, 3 вводили в желудок соответственно экстракт, бефунгин, ранитидин в указанных дозах 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контроле крысам вводили эквивалентное количество воды очищенной в аналогичном режиме. Интактные животные служили дополнительным контролем. Эвтаназию животных опытных групп 1, 2, 3 и контроля проводили на 7-е, 14-е и 21-е сут с начала опытов в CO₂ камере. После вскрытия животных измеряли площадь язвенных дефектов в мм², а также вычисляли индекс противоязвенного действия исследуемого экстракта и референтных препаратов [5, 8]. Индекс Паулса (ИП) вычисляли по формуле: $ИП = A \cdot B / 100$, где A – среднее количество язв на одно животное; B – количество животных с язвами в группе. О противоязвенном действии (ПД) экстракта судили по отношению ИП в контроле к ИП в опытной группе животных (ПД = ИПк/ИП_о); при ПД 2 и более считали, что экстракт, а также референтные препараты оказывают противоязвенное действие [4, 8].

Для морфологических исследований желудка крыс фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином [8]. С помощью микроскопа Axiostar plus (C. Zeiss) оценивали состояние слизистого, подслизистого и мышечных слоев, выраженность воспали-

тельной реакции и активность регенераторных процессов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 (США). Значимость различий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента [1]. Различия принимали значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучено влияние полученного многокомпонентного растительного экстракта на течение «бутадионовой язвы» желудка у белых крыс.

Как видно из данных, приведенных в табл.1, введение экстракта ограничивает образование язвенных дефектов, что наиболее выражено на 14-е и 21-е сут опыта. Референтные препараты также уменьшали размеры язвенных поражений слизистой желудка, уступая по эффективности экстракту. Выраженное противоязвенное действие экстракта на поздних сроках течения патологического процесса, очевидно, обусловлено ускоренной регенерацией эпителия слизистой.

Индекс противоязвенного действия экстракта соответствует 3,4; бефунгина – 2,5; ранитидина – 2,0 (табл.2).

Гистологически в данном эксперименте установлено, что на 7-е сут в контроле обнаруживается глубокий язвенный дефект, заполненный некротическими массами (слущенный эпителий, сгустки крови, слизи). Края дефекта неровные, наблюдается выраженный отек и инфильтрация слизистого и подслизистого слоев гранулоцитами, в небольшом количестве

Таблица 1

Влияние экстракта на язвенные дефекты при «бутадионовой язве» желудка у белых крыс

Группа животных	Площадь язвенных дефектов, мм ²		
	7-е сут	14-е сут	21-е сут
Интактная	0	0	0
Контрольная	84,2±2,30	69,8±2,80	51,6±2,10
Опытная 1	66,1±1,20*	46,8±1,60*	14,2±1,00*
Опытная 2	72,5±1,30*	48,0±1,70*	20,8±0,90*
Опытная 3	70,3±1,00*	51,0±1,10*	25,2±1,00*

Примечание. В табл.1-2 *различия значимы при $P < 0,05$.

Таблица 2

Влияние растительного экстракта на течение «бутадионовой язвы» желудка у белых крыс (21-е сут опыта)

Группа животных	Кол-во крыс с язвами, %	Кол-во разрушений на 1 крысу	ИП	ПД
Интактная	0	0	0	0
Контрольная	100	12,6±0,68	12,6	0
Опытная 1	50	5,5±0,21*	3,7	3,4
Опытная 2	80	6,0±0,24*	5,0	2,5
Опытная 3	78	7,5±0,22*	6,2	2,0

находили лимфоциты. Вдали от язвенного дефекта видны многочисленные эрозии. На фоне введения экстракта у животных опытной группы 1 в инфильтрате слизистой и подслизистой доминируют лимфоциты, складки слизистой отечны, гиперемированы, размеры дефекта значительно меньше, чем в контроле, и вокруг язвы находили единичные эрозии и точечные кровоизлияния. В опытных группах 2 и 3 также размеры язвенного дефекта были меньше, чем у крыс контрольной группы, наблюдали также отек и инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев преимущественно лейкоцитами.

На 14-е сут эксперимента у крыс контрольной группы сохранялся обширный и глубокий дефект с некротическими массами, стенка желудка в области язвы утолщена, инфильтрирована, наблюдалась выраженная воспалительная реакция с отеком всех слоев. В инфильтрате уже заметны макрофаги, фибробласты. На дне язвы обнаруживали новообразования сосудов, сохранялись отек и выраженная гиперемия. У краев язвы обнаруживались слизистые железки. В опытной группе 1 заметны процессы активного заживления дефекта с грануляцией, заполняющей язвенные полости, обнаружены участки покровного эпителия с высоким содержанием слизи. На фоне введения референтных препаратов наблюдали аналогичную тенденцию с менее выраженной активностью регенераторных процессов.

Спустя 21 сут опыта в контрольной группе крыс наблюдали явления частичного очищения язвенного дефекта от некротических масс, сохраняется отек всех слоев стенки, заметна гиперемия зоны повреждения. В опытной группе 1 отчетливо заметны процессы активной регенерации в зоне дефекта, рубцы практически заполнили дефект, но полного восстановления слизистой не отмечено, что, вероятно, связано с коротким курсом введения экстракта. В группах с введением бифунгина и ранитидина также отмечено усиление репаративных процессов, причем, более активное по морфологическим признакам в опытной группе 2 (на фоне введения бифунгина). Полного заживления язвенного дефекта у животных с восстановлением слизистой также не отмечено.

Таким образом, исследованный экстракт, бифунгин, ранитидин оказывают противовоспалительное действие. Наибольшую активность проявляет экстракт в связи с наличием в нем широкого спек-

тра биологически активных веществ, обеспечивающих активную регенерацию клеток слизистой и снижающих повреждающее действие бутадиона у белых крыс, что связано, очевидно, со способностью полученного экстракта ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2 с последующим снижением синтеза простагландинов [2, 4].

Заключение. В целом, данные проведенных исследований свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии исследуемого растительного экстракта, которое сопоставимо с эффектами бифунгина и ранитидина в опытах на крысах с повреждениями слизистой желудка. Курсовое введение животным экстракта референтных препаратов в изозффективных дозах характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением индекса противовоспалительного действия – основных критериев противовоспалительной активности лекарственных препаратов. Морфологическими признаками активации регенераторных процессов на фоне введения указанных средств служили новообразование сосудов, раннее очищение раны, ограничение воспалительной реакции, активная грануляция, более выраженные при использовании экстракта. Именно богатый комплекс биологически активных веществ, имеющих в экстракте, способствует ускорению заживления язвенного дефекта благодаря его многостороннему влиянию на основные патогенетические механизмы язвенной болезни. По сути, рассматривается системное влияние экстракта, уравнивающее факторы агрессии и защиты при его применении, что согласуется с литературными данными [5, 11]. Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном действии комплексного растительного экстракта и представляют большой интерес для клинической практики, аргументируют целесообразность его применения в составе используемых технологий лечения больных язвенной болезнью, а также на восстановительном этапе, что повысит эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия, 2014. – 181 с.
Borovikov V.P. Popular introduction to the modern data analysis in the STATISTICA system / V.P. Borovikov. – M.: Hot line, – 2014. – 181 p.

2. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки / Т.Л. Лапина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №5. – С. 75–80.

- Lapina T.L. Pharmaceutical options of modulation gastroduodenal mucosa cytoprotection / T.L. Lapina // Russian magazine of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2006. – №5. – P.75-80.

3. Ли И.А. Экспериментальное изучение противовоспалительных и антиоксидантных свойств экстракта из лекарственных растений / И.А. Ли, А.М. Попов, О.Б. Веселова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VII Международного форума «Фитофарм». – СПб., 2003. – С. 2006–2008.

- Li I.A. Experimental study of anti-ulcerous and antioxidant properties of extracts from medicinal plants / I.A. Li, A.M. Popov, O.B. Veselova // Current problems of creation of new medicinal preparations of natural origin: materials of the VII International forum «Fitofarm». – SPb., 2003. – P.2006–2008.

4. Махакова Г.Ч. Фармакологическая регуляция свободнорадикальных процессов при язвенной болезни / Г.Ч. Махакова, В.А. Орлов, С.М. Николаев. – Уфа, 2001. – 193 с.

- Makhakova G.Ch. Pharmacological regulation of free radical processes in ulcer disease / G.Ch. Makhakova, V.A. Orlov, S.M. Nikolaev. – Ufa, 2001. – 193 p.

5. Новиков В.Е. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика / В.Е. Новиков, О.Н. Крюкова, А.В. Крюкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – №5. – С. 69–72.

- Novikov V.E. NSAID-induced gastropathy and its prophylaxis / V.E. Novikov, O.N. Kryukova, A.V. Kryukova // Experimental and clinical pharmacology. – 2008. – №5. – P. 69-72.

6. Никонов Г.К. Основы современной фитотерапии / Г.К. Никонов, Б.М. Мануйлов. – М., 2011. – 518 с.

- Nikonov G.K. Fundamentals of the modern phytotherapy / G.K. Nikonov, B.M. Manuylov. – M., 2011. – 518 p.

7. Яковенко Э.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетические подходы к терапии: Лекции для практикующих врачей / Э.П. Яковенко. – М.: Русский врач, 2012. – С. 253–264.

- Yakovenko E.P. Erosive-ulcerative impairments of the stomach and duodenum. Pathogenetic approaches to the therapy: Lectures for the practicing doctors / E.P. Yakovenko. – M.: Russian doctor, 2012. – P. 253-264.

8. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова [и др.] – М., 2017. – 96 с.

- Experimental models of erosive-ulcerative impairments of the stomach and duodenum / A.I. Baginskaya, E.V. Ferubko, E.N. Kurmanova [et al.] – M., 2017. – 96 p.

9. Brhum J.C. The use of natural products in modern medicine / J.C. Brhum // Acta pharm. Nord. – 1989. – № 1. – P. 117-130.

10. Swerdlow J.L. The use of medicinal plant remedies / J.L. Swerdlow // Nature's Natural Geographic. – 2000. – P. 98–117.

11. Vani T. Antioxidant properties of the ayurdic formulation triphala and its constituents / T. Vani, M. Rajani, S. Sarcar, C.J. Shishoo // Int. J. Pharmacognos. – 1997. – № 5. – P. 313-317.

Ю.А. Македонова, Е.В. Фомичев, К.В. Жмеренецкий,
А.В. Юркевич, И.Д. Ушницкий

АНАЛИЗ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.15

УДК 616.314-089.27

С целью изучения микроциркуляторных изменений у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая проведен сравнительный анализ параметров микроциркуляторного звена и амплитудно-частотного спектра. Изучение микроциркуляции проведено с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Выявлено, что при воспалительно-деструктивном поражении слизистой полости рта отмечаются увеличение параметров микроциркуляции на фоне снижения среднего колебания перфузии и уменьшение вазомоторной активности сосудов. Амплитудно-частотный спектр показал снижение амплитуды низкочастотных флуксуций и увеличение амплитуды пульсовой и дыхательной волн. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, применение ЛДФ позволяет оценивать состояние функционирования механизмов управления и является обоснованным методом применения в геронтостоматологической практике.

Ключевые слова: микроциркуляция, доплер, эрозия, язва, регенерация, терапия.

To study microcirculatory changes in patients with erosive ulcerous form of red flat lichen, a comparative analysis of the parameters of the microcirculatory link and amplitude-frequency spectrum was carried out. Microcirculation was studied with the help of laser Doppler flowmetry (LDF). It was revealed that at the inflammatory-destructive lesion of the oral mucosa, there are an increase in the parameters of microcirculation against the background of a decrease in the average fluctuation in perfusion and a decrease in the vasomotor activity of the vessels. The amplitude-frequency spectrum showed a decrease in the amplitude of low-frequency flaws and an increase in the amplitude of the pulse and respiratory waves. Having high sensitivity to changes in the microhemodynamic situation in the vascular bed, the use of LDF makes it possible to evaluate the state of functioning of control mechanisms and is a valid method of application in gerontostomatological practice.

Keywords: microcirculation, Doppler, erosion, ulcer, regeneration, therapy.

Введение. При большом многообразии воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта красный плоский лишай (КПЛ) занимает одно из ведущих мест в геронтостоматологии, особенно его эрозивно-язвенная форма, склонная к хронизации процесса и малигнизации [1, 7, 12]. Данное заболевание может возникнуть в любом возрасте [5, 13]. В настоящее время невозможно сказать, в какой возрастной категории людей наиболее чаще отмечается данное заболевание, однако прослеживается четкая тенденция прироста данной патологии среди лиц молодого возраста [8, 16]. Вероятно, это происходит на фоне снижения иммунитета, а также под действием психогенных факторов (развитие данной патологии происходит по симпато-адреналовому типу), микроцирку-

ляторных нарушений и, естественно, при наличии факторов – предикторов в полости рта, таких как очаги хронической инфекции, острые края зубов, пломб, приводящие к травмированию слизистой полости рта, нарушение целостности эпителия слизистой оболочки [14, 15]. В связи с этим возникает вопрос о необходимости проведения дополнительных методов диагностики, раннего выявления провоцирующего фактора, приводящего к возникновению, а зачастую и к рецидивированию данной патологии и, как следствие этого, проведения своевременной, современной и этиопатогенетической фармакотерапии [6, 11, 13].

Генезис КПЛ до настоящего времени четко не определен [3]. В связи с этим отсутствует четкий подход к фармакотерапии данной патологии. Существующие на сегодняшний момент методы и средства лечения носят только симптоматический характер, не влияя при этом на сроки ремиссии, частоту обострений [2, 12]. При большом разнообразии инновационных способов диагностики и терапии патологии СОПР в геронтостоматологической практике перед врачом возникает вопрос о целесообразном назначении того или иного лекарственного препарата, действующего не только на местном, но и на системном уровне. При воспалительно-деструктивных заболеваниях наблюдаются изменения в гемодинамике, такие как нарушение сосудистой проницаемости,

гипоксия, спазм сосудов, атония и т.д. Для диагностики патофизиологического состояния микроциркуляторного русла следует анализировать активные (факторы, воздействующие на систему микроциркуляции) и пассивные (факторы, оказывающие влияние на колебания кровотока) механизмы регуляции капиллярного кровотока в полости рта [2, 10]. С этой целью перспективным является использование лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанной на эффекте Допплера, при которой с помощью коротковолнового зондирующего лазерного излучения появляется возможность получить отраженный сигнал наибольшей амплитуды от отдельных эритроцитов из тонкого слоя около 1 мм, содержащего звенья гемомикроциркуляторного русла [6]. Данный метод позволяет получить максимальную информацию о нарушениях регуляторных механизмов кровотока в микроциркуляторном русле, которые подлежат коррекции [4, 9].

Целью данной работы является проведение анализа механизмов регуляции микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем относительно группы здоровых лиц с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной цели было проведено комплексное обследование 60 пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского

МАКЕДОНОВА Юлия Алексеевна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», с.н.с. ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», mihai-m@yandex.ru; **ФОМИЧЕВ Евгений Валентинович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Волгоградского ГМУ, pin177@gambler.ru; **ЖМЕРЕЦКИЙ Константин Вячеславович** – д.м.н., член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», zhmerenetsky@list.ru; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой ДВГМУ, dokdent@mail.ru; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru.

лишая слизистой полости рта в возрасте от 45 до 59 лет.

При клиническом обследовании пациентов особое внимание обращали на цвет слизистой оболочки полости рта (развитие и степень кровенаполнения мелких сосудов), толщину и прозрачность эпителиального слоя, наличие в нем рогового слоя и степень ороговения, содержание пигментов в слизистой оболочке (эндогенные – меланин, экзогенные – «амальгамная татуировка» и т.д.), поверхность, плотность и подвижность СОПР (сосочки, складки, углубления).

При проведении ЛДФ необходимо учитывать наличие следующих факторов, способных повлиять на изучаемые параметры микроциркуляции (менструальный цикл, физическая активность, психоэмоциональное напряжение, температура тела). Анализ капиллярного кровотока проводили во всех участках слизистой полости рта, при этом датчик устанавливали не только в эрозии и язве, но и на слизистой оболочке без видимых поврежденных эпителия.

Все пациенты рандомизированы на 3 группы: в I группе изучены параметры микроциркуляции у пациентов с КПЛ в области эрозивно-язвенных участков, II группе – на симметричной стороне СОПР без нарушения целостности эпителия; III группа (контрольная) – здоровые люди без какой-либо сопутствующей патологии.

Исследование ЛДФ проводили согласно протоколу в два этапа [7]: на первом этапе изучался базальный кровоток, на втором – осцилляции кровотока методом Вейвлет-преобразования. В заключении отражена форма и степень расстройств микроциркуляции.

Данные, полученные в результате исследований, обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel Windows 2000. Статистический анализ проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), ее средней ошибки ($\pm m$), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при $p < 0,05$, $t \geq 2$.

Результаты и обсуждение. В группе здоровых лиц (III) ЛДФ позволила выявить нормативные параметры микроциркуляции в слизистой оболочке щеки: показатель микроциркуляции

(ПМ) составил $22,81 \pm 0,51$ перф.ед.; среднее квадратичное отклонение (СКО) равнялось $5,24 \pm 0,34$ перф. ед и коэффициентом вариации (K_v) составил $23,0 \pm 0,12\%$.

Амплитуда эндотелиальных колебаний составила $1,73 \pm 0,15$ Гц, нейрогенных – $1,39 \pm 0,13$, миогенных – $2,66 \pm 0,2$, дыхательных и сердечных – $0,79 \pm 0,09$ и $0,17 \pm 0,05$ Гц соответственно. Таким образом, в группе здоровых лиц преобладают эндотелиальные и миогенные флуксуции. Анализ нормированных характеристик ритмов колебаний, т.е. вклад амплитуд колебаний относительно средней модуляции кровотока в контрольной группе показал, что доминирующим является вазомоторный ритм (VLF – колебания – 25%; LFH-колебания – 21%; LFM – 39%; HF – 12%; CF – 3%). Показатель шунтирования, с помощью которого можно изолированно оценить влияние миогенных, нейрогенных и эндотелиальных компонентов тонуса микрососудов, составил $0,7 \pm 0,12$ Гц, что свидетельствует о доминировании осцилляций эндотелиального и миогенного ритмов. Таким образом, можно сделать вывод, что в полости рта здоровых людей преобладает мезоемический тип, характеризующийся средними параметрами тканевого кровотока и хорошо выраженной аperiодичностью колебаний в ЛДФ-грамме.

При интерпретации результатов больных I группы были получены следующие показатели, характеризующие выраженные нарушения капиллярного кровотока в сосудистом русле. Среднее значение ПМ равнялось $31,68 \pm 0,55$ перф. ед.; уровень флукса – $1,87 \pm 0,03$; вазомоторная активность микрососудов составила $5,5 \pm 0,17\%$. Отмечается достоверное уменьшение K_v у больных КПЛ в 4,2 раза, что свидетельствует о снижении скорости локального кровотока, вазоконстрикции сосудов, ухудшении состояния микроциркуляции по сравнению со здоровыми лицами. На симметричной стороне в полости рта больных красным плоским лишаем также отмечалось снижение K_v в 3,5 раза ($6,57 \pm 0,14\%$ и $23,0 \pm 0,12\%$, при $p < 0,05$). Закономерно отмечается и снижение величины среднего колебания перфузии относительно среднего значения потока крови (σ – $2,06 \pm 0,04$ перф.ед.), при этом величина среднего потока крови составила $31,37 \pm 0,1$ перф.ед., что свидетельствует об увеличении объема крови в артериолах. Изменения параметров микроциркуляции в базовой части исследования

относительно контрольной группы характеризуют снижение вазомоторной активности сосудов в полости рта больных КПЛ независимо от локализации патологических элементов.

Изменялась и ритмическая структура колебаний кровотока – снижалась амплитуда низкочастотных колебаний, что связано с ослаблением вазомоторного ритма. Так, амплитуда эндотелиальных колебаний в области эрозивно-язвенных поражений была снижена на 82,1% по сравнению с группой контроля и равнялась $0,95 \pm 0,16$ Гц, нейрогенных – на 39% ($0,97 \pm 0,27$ Гц). Флуксуции миогенных колебаний также были снижены ($0,90 \pm 0,28$ Гц). А амплитуда высокочастотных флуксуций, в частности пульсовой волны, увеличена на 82,3% и составила $0,31 \pm 0,06$ Гц, амплитуда дыхательной волны равнялась $0,5 \pm 0,2$ Гц. По соотношению вклада активных и пассивных флуксуций амплитуда LF-колебаний составила 35%; VLF – 26,5HF- и CF-колебаний – 17,5 и 21% соответственно. Показатель шунтирования составил $1,32 \pm 0,2$ Гц.

Исследование кровотока у пациентов с КПЛ на симметричной стороне (II группа) также выявило достоверные различия в показателях по сравнению с контрольной группой, но с I группой сравнения достоверных отличий выявлено не было. Уровень ЛДФ-сигнала на симметричной стороне слизистой щеки также претерпевает значительные изменения по отношению к контрольной группе. Так, ПМ в группе II составил $31,37 \pm 0,1$ Гц, что является достоверно выше, чем в контрольной группе – $22,8 \pm 0,51$ перф. ед. СКО составило $2,06 \pm 0,04$ Гц, что достоверно ниже по сравнению с III группой, K_v – $6,57 \pm 0,14\%$, что в 3,5 раза ниже, чем в группе контроля. У больных КПЛ на симметричной стороне щеки также отмечался вклад пассивных колебаний (пульсовая и дыхательная волна). Так, на слизистой оболочке щеки он увеличился в 1,5 раза по сравнению с группой контроля.

Таким образом, у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, отмечаются снижение вазомоторной активности сосудов, снижение скорости кровотока, вазоконстрикция сосудов, достоверное уменьшение амплитуд низкочастотных колебаний, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции в полости рта.

Расстройства микроциркуляции в

полости рта достаточно однообразны как в очаге поражения, так и на симметричной патологически неизменной стороне. В полости рта отмечаются локальный спазм артериолярных сосудов, явления гипоксии в звене микроциркуляторного русла, а также снижение интенсивности и скорости кровотока в капиллярах. Следует заметить, что расстройства микроциркуляции в полости рта однозначно невозможно сопоставить с какой-то одной конкретной формой. Основные тенденции изменений показателей ЛДФ соответствуют гиперемической форме. Показатель микроциркуляции выше нормы, флукс снижен, амплитуда вазомоторных волн снижена, а амплитуда дыхательной и особенно пульсовой волн значительно повышена, коэффициент вариации ниже нормы. Монотонный тип ЛДФ-грамм с высокой перфузией (гиперемический) отличается высоким показателем перфузии и монотонными колебаниями тканевого кровотока, обусловленными низкими показателями флукса и Кв. При этом значительный вклад дыхательных и пульсовых компонентов, наряду со сниженным тономусом вазомоторных колебаний, свидетельствует об относительном ослаблении симпатических влияний.

Степень микроциркуляторных изменений зависит от интенсивности процесса. Большая степень выраженности расстройств микроциркуляции наблюдается в области очага поражения слизистых оболочек щек и губ. Эти изменения в ритмической структуре флуксов выражены тем больше, чем глубже расстройства кровотока и микроциркуляции. Значит, по мере снижения вклада вазомоторных в активную модуляцию микроциркуляторной гемодинамики возрастает компенсаторная роль других регуляторных механизмов. При воспалительно-деструктивном процессе слизистой полости рта достаточно рано наступают сосудистые нарушения микроциркуляторного русла, выражающиеся в усилении венозного застоя, снижении обменных процессов, уменьшении вазомоторной активности сосудов, снижении скорости локального кровотока.

Актуальным представляется выявление тех звеньев в патогенетическом механизме микроциркуляторных нарушений при заболеваниях слизистой полости рта, воздействие на которые снизит уровень микроциркуляторных расстройств и улучшит трофику слизистой оболочки полости рта, что, в свою

очередь, необходимо учитывать при лечении данной патологии.

Выводы. Анализ полученных данных показал, что соотношение ритмических составляющих в ЛДФ-грамме объективно отражает состояние гемодинамики в микроциркуляторном русле у больных КПЛ. На фоне общего спектрального сужения ЛДФ-граммы у больных прослеживаются выраженное подавление вазомоторного ритма, повышение высокочастотных колебаний, особенно колебаний в области кардиоритма.

Большая степень выраженности расстройств микроциркуляции наблюдается в области очага поражения слизистых оболочек щек.

Снижение амплитуды эндотелиальных колебаний происходит за счет снижения синтеза оксида азота, так как в микроциркуляторном русле частотный диапазон эндотелиальной активности и синтеза NO совпадает. Уменьшение амплитуды миогенных колебаний происходит, вероятно, за счет нарушения кальциевого обмена, участвующего в мышечном сокращении сосудов, при этом оксид азота, синтезируемый эндотелием, диффундирует в миоциты и при его недостатке происходит нарушение кальциевого обмена, и как следствие этого, вазоконстрикция сосудов. Уменьшение амплитуды нейрогенных колебаний связано с симпатическими адренергическими влияниями, при этом происходит увеличение активности симпатических вазомоторов, приводящее к компенсаторному сужению сосудов.

Таким образом, микроциркуляторные изменения при воспалительно-деструктивных заболеваниях в стоматологии закономерно отслеживать с помощью ЛДФ, которая в сочетании с клиническими данными позволяет получить полную картину состояния пораженной ткани.

Литература

1. Григорьян А.А. Разработка и клиническое применение нового ранозаживляющего средства для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей и подростков / А.А.Григорьян, С.В.Сирак, А.Г.Сирак, С.А.Ханова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. – С. 41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21285392>
2. Grigoryan A.A. Development and clinical use of new wound healing means for treatment of diseases of a mucous membrane of the oral cavity among children and teenagers / A.A. Grigoryan, S.V. Sirak, A.G. Sirak, S.A. Khanova // Modern problems of science and education. – 2013. – № 2. – P. 41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21285392>

3. Исследование гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы красной каймы губ в норме и при патологии (клинические аспекты) / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, Е.М. Киржинова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. – Т.10, №1(37). – С. 76-80. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10012.

The research of hemodynamics and functional condition of the vascular system of normal/pathological red border of lips (clinical aspects) / S.V. Sirak, E.V. Shchetinin, E.M. Kirzhinova [et al.] // Medical bulletin of the North Caucasus. 2015. – V.10, № 1(37). – P. 76-80. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10012.

4. Клиническое изучение динамики репаративных процессов слизистой оболочки полости рта при применении тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, Н.Ш. Мартынова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22645>. URL: <http://www.science-education.ru/128-22645>.

Clinical studying of dynamics of reparative processes of the mucous membrane of the oral cavity at platelet autoplasm use in complex treatment of patients with red flat herpes(es) / I.V. Firsova, Yu.A. Makedonova, N.Sh. Martynova [et al.] // Modern problems of science and education. – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22645>.

5. Козлов В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей / В.И. Козлов, Э.С. Мач, Ф.Б. Литвин. – М., 2001. – 22 с. <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3260>

Kozlov V.I. Method of laser Doppler flowmetry: manual for doctors / V.I. Kozlov, E.S. Mach, F.B. Litvin // M., 2001. – 22 P. <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3260>

6. Морфологический анализ состояния периодонта при использовании различных видов силеров в эндодонтии / И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, Д.В. Михальченко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т.10, №4. – С.389-394. DOI: 10.14300/mnnc.2015.00095.

The morphological analysis of periodontium condition when using different types of sealers in endodontics / I. V. Firsova, Yu.A. Makedonova, D.V. Mikhailchenko [et al.] // Medical bulletin of the North Caucasus. – 2015. – V.10, № 4. – P. 389-394. DOI: 10.14300/mnnc.2015.00095.

7. Новый подход к терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита (афтоз сеттона) с применением метода фотоактивируемой дезинфекции и иммуномодулятора Галавит / В.Ф. Михальченко, И.В. Фирсова, Ю.М. Федотова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С.181.

New approach to therapy of chronic recurrent aphthous stomatitis (setton aphthosis) with the use of method of photoactivated disinfection and immunomodulator of Galavit / V.F. Mikhailchenko, I.V. Firsova, Yu.M. Fedotova [et al.] // Modern problems of science and education. – 2015. – № 6. – P. 181. <https://science-education.ru/article/view?id=23489>

8. Применение PRP-терапии в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / Н.Ш. Мартынова, Ю.А. Македонова, В.Ф. Михальченко [и др.] // Со-

временные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=22439>

Use of PRP therapy in treatment of inflammatory diseases of a mucous membrane of the oral cavity / N.Sh. Martynova, Yu.A. Makedonova, V.F. Mikhailchenko хуе фдью // Modern problems of science and education. – 2015. – № 5; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=22439>

8. Принцип качества и безопасности в современной стоматологической практике / И.В. Фирсова, С.В. Поройский, Ю.А. Македонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-15530>

The principle of quality and safety in modern dental practice / I.V. Firsova, S.V. Poroysky, Yu.A. Makedonova [et al.] // Modern problems of science and education. – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-15530>

9. Сабанцева Е.Г. Патофизиологическая характеристика расстройств микроциркуляции при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта / Е.Г. Сабанцева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – №1. – С. 30-36 <https://elibrary.ru/item.asp?id=11715561>

Sabantseva E.G. Pathophysiological characteristic of disorders of microcirculation at inflammatory – destructive diseases of the mouth mucous membrane / E.G. Sabantseva // Regional blood circulation and microcirculation. – 2006. – №1. – P. 30-36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=11715561>

10. Северина Т.В. Изменение состояния капиллярного кровотока слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / Т.В. Северина // Кубанский научный медицинский журнал. – 2009. – №1. – С. 112-115 <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-sostoyaniya-kapillyarnogokrovotoka-slizistoy-obolochki-polosti-rta-pri-hronicheskom-retsiviruyuschem-aftoznom-stomatite>

Severina T.V. Change of capillary blood flow condition of a mucous membrane of the oral cavity at chronic recurrent aphthous stomatitis / T.V. Severina //Kuban scientific medical magazine. – №1. – 2009. – P.112-115. <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-sostoyaniya-kapillyarnogokrovotoka-slizistoy-obolochki-polosti-rta-pri-hronicheskom-retsiviruyuschem-aftoznom-stomatite>

11. Сирак С.В. Использование поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с иммуномодулирующим препаратом в комплексной терапии пузырчатки / С.В. Сирак, И.А. Копылова, В.В. Чеботарев, Ф.М. С. Альсфари // Пародонтология. – 2012. – Т.17, №2. – С.62-65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17738462>

Sirak S.V. Use of multicomponent adhesive ointment in combination with immunomodulatory drug in coMPLeX therapy of pemphigus / S.V. Sirak, I.A. Kopylova, V.V. Chebotaryov, F.M.S. Al-asfari //Parodontologiya. – 2012. – V.17. – № 2. – P. 62-65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17738462>

12. Сирак С.В. Опыт использования местных ранозаживляющих средств при лечении вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта и губах / С.В. Сирак, В.В. Чеботарев, А.Г. Сирак, А.А. Григорьян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, №1. – С. 59-62. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18930212>

Sirak S.V. Experience of use of local wound healing means at treatment of vulgar pemphigus with localization on the mucous membrane of the oral cavity and lips / S.V. Sirak, V.V. Chebotaryov, A.G. Sirak, A.A. Grigoryan //Medical bulletin of the North Caucasus. – 2013. – V. 8. – № 1. – P. 59-62. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18930212>

13. Фирсова И.В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / И.В. Фирсова, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. –

2013. – № 1 (45). – С. 3-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18944984>

Firsova I.V. Medical tactics at diagnostics of precancerous diseases of the mucous membrane of the oral cavity and red border of lips / I.V. Firsova, V.F. Mikhailchenko, D.V. Mikhailchenko //Messenger of the Volgograd state medical university. – 2013. – № 1 (45). – P. 3-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18944984>

14. Юркевич А.В. Патоморфологическое исследование слизистой оболочки десны при язвенной болезни желудка / А.В. Юркевич, Д.В. Мацюпа, Г.И. Оскольский // Сибирский Консилиум. – 2005. – № 4. – С. 37-40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28959556>

Yurkevich A.V. Pathomorphologic research of gingiva mucous membrane at stomach peptic ulcer / A.V. Yurkevich, D.V. Matsyupa, G.I. Oskolsky //Siberian Consultation. – 2005. – № 4. – P. 37-40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28959556>

15. Юркевич А.В. Патоморфологический анализ слизистой оболочки десны при сахарном диабете и язвенной болезни желудка: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.В. Юркевич // Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии СО РАМН. Новосибирск, 2005. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32783602>

Yurkevich A.V. Pathomorphologic analysis of gingiva mucous membrane at diabetes mellitus and stomach peptic ulcer: thesis for a degree of MD / A.V. Yurkevich //Research institute of regional pathology and patomorphology Russian Academy of Medical Science. -Novosibirsk, 2005.

<https://elibrary.ru/item.asp?id=32783602>

16. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy / I.V. Firsova, Yu.A. Makedonova, D.V. Mikhailchenko [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6, №6. – P. 1711-1716. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25012523>



А.А. Антонова, Н.В. Стрельникова, Е.Л. Старовойтова,
О.Л. Шевченко, В.Б. Туркутюков, К.В. Жмеренецкий,
Ю.Л. Федорченко, Е.А. Зайцева

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.16

УДК 616.31-07: 616.314-039.71:
616.314-002]-05.34

Обследование детей 3 и 6 лет Хабаровского края показало высокую распространённость кариеса зубов. Определена плотность обсеменения бактериями *Streptococcus mutans* зубного налёта с четырёх поверхностей зубов, слизистой спинки языка и слюны микробиологическим методом с применением «Dentocult SM Strip Mutans». Выявлена высокая обсеменённость зубного налёта с язычной поверхности зуба и межзубного промежутка, наименьшая – слюны. Микроскопическое исследование нативного соскоба с корня языка выявило признаки хронической обезвоженности СОПР и её прямую сильную корреляционную связь с показателем кпу. Также проведена оценка микрокристаллизации. Дополнительные инновационные микробиологические и микроскопические методы персонализируют подход к диагностике, профилактике и лечению кариеса у детей раннего и дошкольного возраста, имеют прогностическое значение и позволяют учитывать региональные особенности.

Ключевые слова: эпидемиологические, микробиологические и микроскопические исследования, кариес временных зубов, пульпиты, дети, кариесогенные бактерии, хроническая обезвоженность.

A survey of 3 and 6 years children of the Khabarovsk Territory revealed a high prevalence of dental caries. The density of *Streptococcus mutans* contamination of the dental plaque from the four surfaces of the teeth, the mucous membrane of the tongue and saliva by the microbiological method using Dentocult SM Strip Mutans was determined. There was revealed a high contamination of dental plaque from the lingual surface of the tooth and the interdental space, the smallest - saliva. A microscopic examination of the native scraping from the root of the tongue revealed signs of chronic dehydration of the oral mucous membrane and its direct strong correlation with the CFR index. Microcrystallization was also evaluated. Additional innovative microbiological and microscopic methods personify the approach to the diagnosis, prevention and treatment of caries in children of early and preschool age, have prognostic value and allow taking into account regional features.

Keywords: epidemiological, microbiological and microscopic studies, caries of temporary teeth, pulpitis, children, cariogenic bacteria, chronic dehydration.

Введение. По данным ВОЗ, распространённость кариеса зубов в разных странах достигает 94%. Актуальная и по-прежнему нерешённая проблема детской стоматологии – кариес временных зубов и его осложнения [2, 7, 9, 11, 12-14]. Известны основные факторы инициации и развития кариеса: наличие и высокий титр кариесогенных бактерий *Streptococcus mutans* и *S. sobrinus* [2, 10, 13], низкий уровень практических навыков по гигиене по-

лости рта [4], изменение состава и свойств ротовой жидкости [1, 8], неконтролируемое употребление сахаров [6, 10], низкая гигиеническая / санологическая культура родителей [6], осложнённое течение беременности [6, 11], что позволяет идентифицировать кариес зубов как многофакторное полиэтиологическое заболевание, оппортунистический инфекционный процесс [2]. В восточноевропейских странах поражаемость кариесом зубов детей до 6 лет составляет 56,9% [5], в Азиатском регионе – до 85% [5], в России у детей 3-6 лет – от 36 до 87%, при средней интенсивности 2,8 и 4,7 зуба [4, 9], у 80% пациентов определяются осложнённые формы [8]. Таким образом, наиболее эффективная коррекция стоматологического статуса у детей возможна при выявлении ведущих факторов риска развития кариеса и пульпитов с учётом региональных особенностей.

Цель исследования: внедрение дополнительных инновационных методов диагностики для планирования первичной профилактики кариеса временных зубов у детей.

Материалы и методы исследования. Было проведено обследова-

ние 885 детей 3 и 6 лет, проживающих в Хабаровском крае. От родителей было получено информированное согласие в соответствии со ст. 20, №323-ФЗ от 21.11.2011 г. Программа исследования, опросный лист, информированное согласие родителей одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ 28.03.2018 г. В ходе эпидемиологического стоматологического обследования оценивали распространённость, интенсивность кариеса временных зубов и пульпитов, структуры «кариес, пломба, удалённый зуб» (кпу) для детей до 3 лет и «кариес, пломба, удалённый зуб» из числа постоянных зубов + кариес и пломба временных зубов (КПУ+кп) для детей со сменным прикусом. Уровень гигиены полости рта (ГИ) определяли по индексам: в 3 года по Э. М. Кузьминой (2000); в 6 лет по Фёдорову-Володкиной (1968). Кариесогенность зубного налёта (КЗН) выявляли по методике Hardwick-Manley (1952), в модификации Т.Г. Петровой. Микрокристаллизация слюны/ротовой жидкости (МКС) оценивалась методом клинической дегидратации по В.Н. Шабалину и С.Н. Шатохиной (2001).

Внедрены дополнительные инновационные методы диагностики: микро-

ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, г. Хабаровск: **АНТОНОВА Александра Анатольевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, alex.antonova@rambler.ru, **СТРЕЛЬНИКОВА Наталья Викторовна** – к.м.н., доцент, jrdom@mail.ru, **СТАРОВОЙТОВА Елена Леонидовна** – ассистент кафедры, doc-el@mail.ru, **ШЕВЧЕНКО Ольга Леонидовна** – ассистент кафедры, olgash.1985@mail.ru, **ЖМЕРЕЦКИЙ Константин Вячеславович** – д.м.н., член-корр. РАМН, ректор, доцент, res@mail.fesmu.ru, **ФЕДОРЧЕНКО Юрий Леонидович** – д.м.н., проф., ulfedmed@mail.ru; **ТУРКУТЮКОВ Вячеслав Борисович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ТГМУ), vyach.12593@mail.ru; **ЗАЙЦЕВА Елена Александровна** – д.м.н., доцент, в.н.с. ТГМУ, elza200707@mail.ru.

биологическое определение наличия и плотности обсеменения бактериями *S. mutans* четырёх поверхностей интактных участков зубов, слизистой языка и слюны (патент на изобретение РФ № 2661609, 17.07.2018). Степень колонизации полости рта оценивали культуральным методом согласно инструкции «Dentocult SM Strip Mutans», «Vivadent» и сравнивали с эталонной картой, распределяя по классам в соответствии с КОЕ/мл. Для микроскопического изучения обезвоживания слизистых оболочек полости рта (СОПР) исследовали нативный соскоб с языка (патент на изобретение РФ № 2668498, 01.10.2018), окрашенного по Граму [3]. С целью выявления наличия или отсутствия постнатальных факторов риска развития стоматологических заболеваний у детей проведён социологический опрос родителей по разработанной авторской анкете.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistika 10,0. Определяли t-критерий Стьюдента, точный критерий χ^2 Фишера, использовали критерий Пирсона, шкалу Чеддока.

Результаты и обсуждение. По данным эпидемиологического исследования, в регионе распространённость кариеса зубов в 3 года составила $70,8\% \pm 1,1\%$ и в 6 лет – $89,4\% \pm 1,3\%$ ($p=0,001$), что по критерию ВОЗ соответствует высокому уровню, с интенсивностью поражения детей 3 лет $3,34 \pm 0,09$, к 6 годам – $6,4 \pm 0,9$ зуба ($p=0,001$). Пульпиты составляют в среднем $61,7 \pm 1,1\%$ случаев. Анализ структуры кпу и КПУ+кп показал преобладание компонента «к»: в 3 года до 2,1 зуба и в 6 лет – увеличение до 4,8 поражённых зуба. Выявлена прямая сильная связь кпу и ГИ полости рта: при единичных поражениях уровень гигиены удовлетворительный и составляет у детей раннего возраста $0,3 \pm 0,01$, у дошкольников – $1,4 \pm 0,03$; при множественном кариесе преобладает плохой ГИ – $0,93 \pm 0,01$ в 3 года; и неудовлетворительный – $2,1 \pm 0,2$ в 6 лет ($r = 0,97$; $p=0,011$). Это обусловлено низким уровнем гигиенических знаний родителей, что подтверждает социологический опрос: у $47\% \pm 1,3\%$ опрошенных дети чистят зубы 1 раз в день и $58\% \pm 2,1\%$ 2 раза в день, $p=0,001$. Вводить в рацион ребёнка сладкое в 1-2 года начинают $69,2\% \pm 1,27\%$ матерей. Чем позднее ребёнку были введены сахаросодержащие продукты, тем ниже показатель интенсивности кариеса зубов ($r = -0,40$, $p = 0,01$). Подслащённые напитки и соки на ночь дают

$26,97 \pm 3,12\%$ родителей – для этих детей характерно наличие прямой сильной корреляционной связи с высоким индексом кпу ($r = 0,82$, $p = 0,01$), низким уровнем практических навыков по гигиене полости рта ($r = 0,61$, $p = 0,05$) и выраженной КЗН ($r = 0,41$, $p = 0,05$). У детей с низкой резистентностью организма в $43,5\% \pm 2,1\%$ случаев зафиксирован неудовлетворительный уровень гигиены, что обуславливает агрессивное течение кариеса у $37 \pm 1,3\%$ ($r = 0,61$, $p = 0,01$). Наличие обильного зубного налёта и его кариесогенность играют ведущую роль в инициации и прогрессировании кариеса временных зубов у детей: выраженная КЗН при множественном кариесе – $2,64 \pm 0,6$ и низкая КЗН – $1,3 \pm 0,01$, ($r=1$; $p=0,01$) при единичных поражениях зубов.

Оценка МКС выявила типы, зависящие от степени активности кариеса и соматического статуса детей: I тип МКС у $45,5 \pm 1,3\%$ и II тип (подтип А) – у $23,5 \pm 1,7\%$ обследованных (рис.1, а) при единичных поражениях кариесом и отсутствии соматической патологии. У часто болеющих детей происходит изменение структуры слюны (рис.1, б): у $70\% \pm 2,7\%$ определяется II тип МКС (преимущественно подтипы Б и В) и у $26,4 \pm 2,7\%$ – III тип МКС.

Анализ микробиологических исследований биотопов полости рта (таблица) показал высокую обсеменённость бактериями *S. mutans* поверхности языка, зубного налёта с язычной поверхности зуба и межзубного промежутка и их наибольшую информативность, с титром КОЕ/мл $>10^6$ /мл, и наименьшее содержание *S. mutans* в слюне – КОЕ/мл $<10^5$ ($p = 0,001$).

а



Выявленная максимальная обсеменённость *S. mutans* язычной поверхности зубов и слизистой языка имеет прогностическую ценность: при планировании программы профилактики следует учитывать, что язык может служить местом постоянной донации патогенных /кариесогенных стрептококков.

При микроскопическом исследовании нативного соскоба с корня языка (рис.2. а, б) выявили признаки хронической обезвоженности СОПР у детей, установили её прямую сильную корреляционную связь с показателем кпу ($r = 0,723$, $p = 0,013$): у $85 \pm 2,6\%$ при декомпенсации кариеса регистрировали разнообразные скопления микроорганизмов, их выраженную коадгезию, соадгезию и гистадгезию; недостаточный объём и большую вязкость слюны (рис.2, а). При этом, по данным опроса, $40,7 \pm 1,7\%$ детей предпочитают соки и компот, а воду пьют менее $10 \pm 0,9\%$ исследуемых. У детей, соблюдающих питьевой режим, снижается скорость образования ЗН, в мазках отмечается низкая степень коадгезии, соадгезии и гистадгезии, отсутствие скоплений микробов и вязкой слизи (рис.2, б).

Заключение. Таким образом, обследование детей раннего и дошкольного возраста показало отсутствие регулярной санации, высокий титр патогенных *S. mutans* в зубном налёте, низкий уровень знаний по гигиене полости рта, хроническую обезвоженность СОПР и выраженную кариесогенность зубного налёта.

Результаты социологического опроса родителей свидетельствуют о недостаточном уровне их гигиенических

б

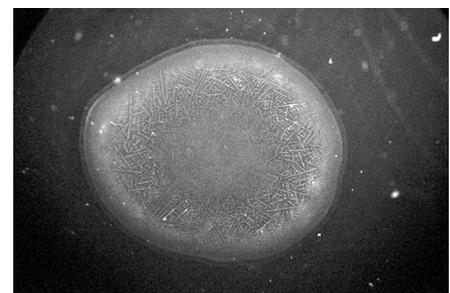


Рис.1. Оценка микрокристаллизации ротовой жидкости: а – II тип (подтип А) МКС; б – III тип МКС

Колонизация биотопов полости рта *S. mutans*

Вид бактерий	Биотоп полости рта	Класс обсеменённости	Титр КОЕ/мл
<i>Streptococcus mutans</i>	Язычная поверхность зуба	$2,27 \pm 0,09^{**}$	$>10^6$
	Поверхность языка	$2,27 \pm 0,09^{**}$	$>10^6$
	Межзубный промежуток	$2,17 \pm 0,09^*$	$>10^6$
	Вестибулярная поверхность	$2,10 \pm 0,11^*$	105-106
	Окклюзионная поверхность	$2,10 \pm 0,10^*$	105-106

Примечание. Различия статистически значимы при* $p=0,05$, ** $p=0,01$, рассчитаны по отношению к слюне.

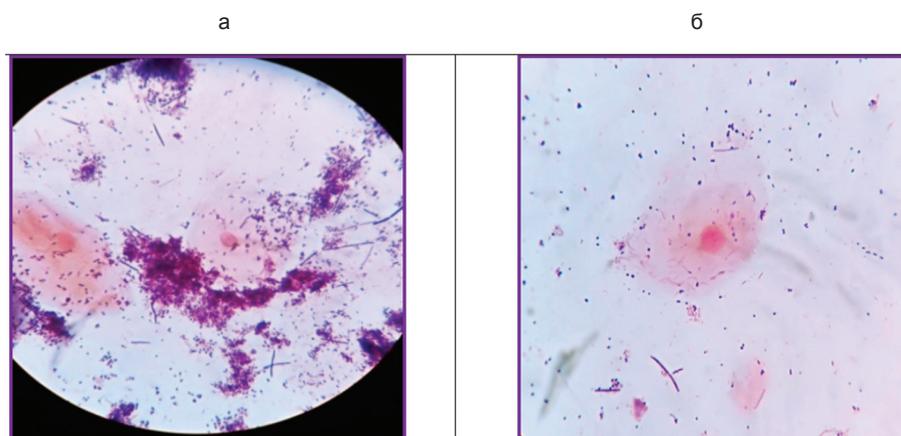


Рис.2. Нативный соскоб с корня языка (окраска по методу Грама, микроскопия с иммерсией, увеличение x1500): а – признаки хронической обезвоженности, б – норма

знаний, несбалансированном питании детей с преобладанием сахаров.

Низкая профилактическая активность и отсутствие контроля со стороны родителей диктуют необходимость активизации программ, направленных на повышение уровня их комплаентности и санологической культуры.

Наше исследование показало высокую прогностическую значимость дополнительных инновационных методов исследования, что позволяет рекомендовать их для широкого внедрения и персонифицированного подхода к программе профилактики кариеса и его осложнений у детей с учётом региональных особенностей.

Литература

1. Леонтьев В.К. Методы исследования ротовой жидкости и состояния твёрдых тканей зубов (обзор литературы). Ч. II / В.К. Леонтьев, Г.Г. Иванова // Институт стоматологии. – 2014. – №1 (61). – С. 96 – 97.

Leontyev V.K. Methods of investigating the oral fluid and the state of dental (literature review). Part II / V.K. Leontyev, G.G. Ivanova // Institute of dentistry. – 2014. – № 1 (61). – P. 96-97.

2. Кариес временных зубов и его осложнения у детей как социально значимое инфекционное заболевание / Н.В. Стрельникова, А.А. Антонова, Е.Л. Старовойтова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С.78-83.

Temporary teeth caries and its coMPLi-cations in children as a socially significant infectious disease / N.V. Strelnikova, A.A. Antonova, E.L. Starovoytova [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – №1. – P.78 – 83.

3. Новые возможности микроскопического

метода исследования нативного соскоба корня языка в стоматологии, гастроэнтерологии и микробиологии / Н.В. Стрельникова, А.А. Антонова, И.П. Кольцов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 52 – 55.

New possibilities of the microscopic method research of native scraping of the tongue root in dentistry, gastroenterology and microbiology / N.V. Strelnikova, A.A. Antonova, I.P. Koltsov [et al.] // Far East medical journal. – 2017. – №4. – P. 52–55.

4. Скрипкина Г.И. Кариесогенность зубного налёта и проблема прогнозирования кариеса зубов в детском возрасте / Г.И. Скрипкина, А.Н. Питаева, Ю.Г. Романова, Н.В. Голочалова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2 (49). – С.9 – 11.

Skrpikina G. I. The ability of dental plaque to cause caries and the problem of predicting dental caries in childhood / G.I. Skripkina, A.N. Pitaeva, Yu.G. Romanova, N.V. Golochalova // Pediatric dentistry and prophylaxis. – 2014 – Vol. 13, № 2 (49). – P. 9 – 11.

5. Старовойтова Е.Л. Кариес зубов у детей раннего возраста как социально значимая проблема. Обзор литературы / Е.Л. Старовойтова, А.А. Антонова, Н.В. Стрельникова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 106-111.

Starovoytova E.L. Dental caries in early childhood as a socially significant problem. Literature review / E.L. Starovoytova, A.A. Antonova, N.V. Strelnikova // Far East medical journal. – 2018. – № 3. – P. 106-111.

6. Старовойтова Е.Л. Санологическая культура родителей как основа стоматологического здоровья детей / Е.Л. Старовойтова, А.А. Антонова, Н.В. Стрельникова, О.В. Лемещенко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 157-162.

Starovoytova E.L. Sanology culture of parents as the basis of the children dental health / E.L.

Starovoytova, A.A. Antonova, N.V. Strelnikova, O.V. Lemeschenko // Health and education in XXI century. – 2017. – Vol. 19, № 10. – P.157 – 162.

7. Ушницкий И.Д. Клинико-физиологическая характеристика состава и свойств ротовой жидкости и твёрдых тканей зубов у детей младшего школьного возраста, проживающих в высоких широтах / И.Д. Ушницкий, Т.Е. Яворская, Н.В. Саввинов, А.В. Дегтярева // Эндодонтия today. – 2012. – № 4. – С. 43 – 46.

Ushnitsky I.D. Clinical and physiological characteristics of the composition and properties of oral liquid and hard tooth in children of primary school age, living in high latitudes / I.D. Ushnitsky, T.E. Yavorskaya, N.V. Savvinov, A.V. Degtyareva // Endodontics today. – 2012. – № 4. – P. 43 – 46.

8. Шевченко О.Л. Состав смешанной слюны и показатели кариеса временных зубов и его осложнений у детей / О.Л. Шевченко, А.А. Антонова // Эндодонтия today. – 2015. – № 4. – С.8-12.

Shevchenko O.L. The composition of mixed saliva and the indices of caries of temporary teeth and its coMPLications in children / O.L. Shevchenko, A.A. Antonova // Endodontics today. – 2015. – № 4. – P. 8 – 12.

9. Шевченко О.Л. Особенности локализации кариозных полостей временных зубов у детей ДВ региона / О.Л. Шевченко, М.И. Елистратова, В.И. Гермаш, Е.Л. Старовойтова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 228 – 233.

Shevchenko O.L. Features of localization of carious lesions of deciduous teeth in children of the Far East region / O.L. Shevchenko, M.I. Elistratova, V.I. Germash, E.L. Starovoytova // Health and education in the XXI century. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 228–233.

10. A systematic review of risk factors during first year of life for early childhood caries / P.M. Leong, M.G. Gussy, Barrow S.Y. [et al.] // Intern. Journal of pediatric dentistry. – 2013. – № 23 (4). – P. 235 – 250.

11. Effectiveness of CRT at measuring the salivary level of bacteria in caries prone children / M. Cannon, B. Trent, A. Vorachek [et al.] // J Clin Pediatric Dent. – 2013. – № 38 (1). P. 55 – 61.

12. Hakan Çolak. Early childhood caries update: a review of causes, diagnoses, and treatments / Ç. Hakan, T.D. Çoruh, D. Mehmet, M.H. Mehmet // J Nat Sci Biol Med. – 2013. – № 4 (1). P.29 – 38.

13. Hong H.L. High caries prevalence and risk factors among young preschool children in an urban community with water fluoridation / H.L. Hong, R.A. Bagramian, S.M. Hashim Nainar // International Journal of Pediatric Dentistry. – 2014. – № 24. – P. 32-42.

14. Oda Y. Longitudinal study of dental caries incidence associated with Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus in patient with intellectual disabilities / Y. Oda, F. Hayashi, M. Okada // BMC Oral Health. – 2015. – №15 (102). – P. 1 – 5.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

М.В. Ханды, Т.И. Никифорова, А.И. Черноградский,
С.В. Маркова, А.М. Аммосова, Н.М. Захарова,
С.Ю. Артамонова, Л.А. Степанова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КУРЕНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.17

УДК 614.39

Изучена распространенность курения среди детей подросткового возраста г. Якутска. Выявлено широкое распространение табакокурения среди школьников г. Якутска. При этом девочки курят чаще, чем мальчики. Подростки регулярно начинали курить уже в 13 лет. Доля детей с опытом курения к 15-17 годам в 2,6 раза превышает показатели группы детей в 13-14 лет, что говорит об устойчивом формировании табачной зависимости у подростков данного возраста.

Ключевые слова: дети, подростки, Якутск, Якутия, курение, табакокурение.

The prevalence of smoking among adolescent children in Yakutsk was studied. There was revealed widespread tobacco smoking among schoolchildren of Yakutsk. Girls smoke more often than boys. Teens began to smoke regularly at 13. The proportion of children with smoking experience by the age of 15–17 is 2.6 times higher than that of the group of children aged 13–14, which indicates the steady development of tobacco dependence in adolescents of this age.

Keywords: children, adolescents, Yakutsk, Yakutia, smoking, tobacco smoking.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), табакокурение ежегодно уносит почти 7 млн человеческих жизней, из которых более 890 000 составляют пассивные курильщики [8]. По данным многих авторов, в последние годы возрастает употребление табака среди подростков. Так, средний показатель употребления табака по всем странам составляет в среднем 12% мальчиков и 11% девочек [12].

Согласно докладу ВОЗ в 2015 г. о глобальной табачной эпидемии, в Европейском регионе девушки и женщины в возрасте 15 лет и старше, употребляющие табак, составляют 19%. Этот показатель является высоким по сравнению с аналогичными показателями в других регионах ВОЗ – в Африке, Юго-Восточной Азии, Восточном Средиземноморье и в регионе Западной части Тихого океана, где он колеблется в пределах 2–3% [7].

В нашей стране распространенность табакокурения среди различных групп населения остается высокой, что представляет серьезную угрозу состоянию здоровья населения в ближай-

шем будущем. По данным многих авторов, в среднем курят 65% мужчин и до 30% женщин, в связи с этим в России табакокурение является самой распространенной вредной привычкой. Стоит отметить, что среди молодых и менее образованных слоев населения России распространенность курения еще выше. Табакокурение является одним из основных факторов развития множества хронических заболеваний и связанных с ними осложнений, приводящих к утрате работоспособности, инвалидизации и смерти [3, 5, 10, 15].

По данным выборочных социологических исследований, в России растет доля курящих детей и подростков. В Москве курят около 40% мальчиков и 30% девочек, в Якутске – 34 и 40%, Туле – 40 и 32% соответственно, Воронеже – более 50% подростков. Причем, если 60–70% детей выкуривают в день 1-5 сигарет, то остальные – 10 сигарет и более [6]. По материалам С.Ю. Артамоновой, среди подростков в г. Якутске курят 77,2% девушек, 83,6% юношей с поведенческими расстройствами и 9,6% девушек, 7,6% юношей без поведенческих расстройств [2].

Влияние табакокурения на организм ребенка является серьезной проблемой педиатрии [17]. Исследованиями профессора С.М. Гавалова было показано, что табакокурение приводит к развитию хронической патологии органов дыхания у подростков [11]. Последствия даже одной выкуренной сигареты бывают весьма серьезными и могут вызвать у подростков функциональные изменения в легких, а также снижают экскурсию легких и грудной клетки [18].

При курении в респираторный тракт

проникают различные составляющие табачного дыма: окись и двуокись углерода, акролеин, которые и выступают в роли бытовых раздражителей. Табачный дым вызывает окислительный стресс и стимулирует воспаление как в верхних, так и в нижних дыхательных путях [13]. От регулярного поступления никотина в первую очередь страдает дыхательная система. Сначала подросток испытывает затрудненное дыхание при минимальных физических нагрузках, а потом жалуется на затяжной сухой кашель и одышку [14].

В г. Якутске за последнее десятилетие исследование распространенности употребления табачных изделий среди подростков не проводилось.

Цель: изучение распространенности курения среди детей подросткового возраста г. Якутска.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на репрезентативной выборке школьников г. Якутска, для чего с использованием генератора случайных чисел из списка всех общеобразовательных учреждений города было отобрано 5 школ (№№14, 18, 27, 28, 31). К добровольному участию в исследовании были приглашены учащиеся 8-11 классов. В анонимном анкетировании участвовал 931 чел. в возрасте от 13 до 17 лет. В исследовании была использована анкета, представленная в руководстве для врачей под редакцией профессора Н.А. Геппе «Профилактика табакокурения среди детей и подростков», разработанная для оценки распространенности, причин и мотивов курения среди детей и подростков (2008).

Результаты и обсуждение. Половозрастная структура респондентов

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ХАНДЫ Мария Васильевна** – д.м.н., проф., m_leader@gambler.ru, **НИКИФОРОВА Татьяна Ивановна** – аспирант, TatianaN-89@mail.ru, **ЧЕРНОГРАДСКИЙ Александр Ильич** – аспирант, **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., руковод. отд., зав. кафедрой, saramark@mail.ru, **АММОСОВА Аэлита Михайловна** – к.м.н., доцент, aelmma@yandex.ru, **ЗАХАРОВА Надежда Михайловна** – к.м.н., доцент, nadezdamix@mail.ru, **АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна** – к.м.н., доцент, sarartam@mail.ru, **СТЕПАНОВА Лена Анатольевна** – к.м.н., доцент, stepanova_l_a@mail.ru.

представлена в табл. 1. Мальчиков было несколько больше, чем девочек (57,3 и 42,7% соответственно), но возрастные структуры статистически значимо не различались ($p=0,922$).

По данным анкеты, в возрасте 13-17 лет пробовали курить 386 (41,5%) школьников (табл.2). В среднем школьном возрасте (13-14 лет) проба курения отмечалась у 21,7% детей. Среди мальчиков этого возраста имели опыт курения 23,2%, среди девочек – 19,6% ($p=0,443$). Из числа подростков 15-17 лет аналогичный опыт имели 55,3% (51% среди мальчиков и 60,9% среди девочек, $p=0,023$). Таким образом, доля детей с опытом курения в 15-17 лет увеличилась по сравнению с детьми 13-14 лет в 2,6 раза ($p < 0,001$).

Как видно из табл.3, на момент анкетирования указали, что курят ежедневно, 3,2% мальчиков и 5% девочек, эпизодически курят 8,3 и 11,3% соответственно. В старшей возрастной группе доля курящих была статисти-

чески значимо выше как среди мальчиков, так и среди девочек ($p < 0,001$). Представленные данные анкетирования ниже, чем показатели глобального опроса (2009 г.) в РФ, где подростки 15-18 лет ежедневно курили в 15,8% [4]. А среди американских девочек и мальчиков, обучающихся в 7-12 классах, регулярными курильщиками являются 11% школьников [16]. По данным Ю. Е. Мазур и др., в г. Красноярск «заядлые курильщики» составили 12,6%, «курильщик от случая к случаю» – 5,2% [1]. А среди подростков Забайкальского края, ежедневными курильщиками являлись 39,9% подростков [4].

Среди опрошенных респондентов г. Якутска 13-17 лет когда-либо ежедневно куривших составило 13,1% (табл. 4). Причем наряду с возрастной динамикой показателя, отмечается большая частота опыта ежедневного курения у девочек 15-17 лет ($p=0,028$).

На вопрос «За всю жизнь Вы выкурили 100 сигарет?» положительно

ответили 17% мальчиков и 29% девочек 13-17 лет ($p=0,007$). Доля девочек была статистически значимо выше в возрастной группе 15-17 лет (табл. 5). В младшей группе из-за небольшого числа наблюдений различия не достигали уровня статистически значимых.

При анализе количества выкуриваемых сигарет за один день отмечено, что ежедневно курящие дети выкуривали в среднем 4 сигареты в день, эпизодически курящие – 3 (табл. 6).

По данным ученых, независимо от количества потребляемых сигарет в день регулярно курящие подростки составляют группу риска, у которых к окончанию школы наблюдаются серьезные отклонения в состоянии здоровья [9].

Среди курящих ежедневно выкуривали до 5 сигарет в день 71% мальчиков и 65% девочек (табл.7), от 5 до 10 сигарет – 18% мальчиков и 30% девочек, 10 сигарет и более 12 и 5% соответственно. А среди эпизодически ку-

Таблица 1

Структура опрошенных подростков г. Якутска по возрасту и полу

Группа	n	13-14 лет, n (%)	15-17 лет, n (%)	p
Мальчики	533	220 (41,3)	313 (58,7)	0,922
Девочки	398	163 (41)	235 (59)	
Оба пола	931	383 (41,1)	548 (58,9)	

Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп по возрастной структуре.

Таблица 3

Статус по отношению к курению на момент опроса

Статус курения	13-17 лет	13-14 лет	15-17 лет	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Мальчики N=533				
Ежедневно	17 (3,2)	2 (0,9)	15 (4,8)	<0,001
Эпизодически	44 (8,3)	6 (2,7)	38 (12,1)	
Не курю	472 (88,5)	212 (96,4)	260 (83,1)	
Девочки N=398				
Ежедневно	20 (5,0)	4 (2,5)	16 (6,8)	<0,001
Эпизодически	45 (11,3)	8 (4,9)	37 (15,7)	
Не курю	333 (83,7)	151 (92,6)	182 (77,4)	

Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении возрастных групп 13-14 и 15-17 лет.

Таблица 5

Доля детей, выкуривших 100 сигарет, n (%)

Возрастная группа	Оба пола	Мальчики	Девочки	p
13-14 лет	12 (14,5)	5 (9,8)	7 (21,9)	0,128
15-17 лет	74 (24,4)	31 (19,4)	43 (30,1)	0,031
13-17 лет	86 (22,3)	36 (17,1)	50 (28,6)	0,007
p*	0,053	0,111	0,354	

Таблица 2

Опыт курения у подростков г. Якутска

Возрастная группа	Всего, n (%)	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)	p
13-14 лет	83 (21,7)	51 (23,2)	32 (19,6)	0,443
15-17 лет	303 (55,3)	160 (51,1)	143 (60,9)	0,023
13-17 лет	386 (41,5)	211 (39,6)	175 (44,0)	0,179

Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении девочек и мальчиков.

Таблица 4

Наличие опыта ежедневного курения

Возрастная группа	Оба пола, n (%)	Мальчики, n (%)	Девочки n, (%)	p
13-14 лет	15 (3,9)	7 (3,2)	8 (4,9)	0,389
15-17 лет	107 (19,5)	51 (16,3)	56 (23,8)	0,028
13-17 лет	122 (13,1)	58 (10,9)	64 (16,1)	0,020
p*	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание. В табл. 4-6 p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп по полу; p* – при сравнении возрастных групп 13-14 и 15-17 лет.

Таблица 6

Количество выкуриваемых сигарет среди ежедневно и эпизодически курящих

Возрастная группа	Всего	Мальчики	Девочки	p
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
Курящие ежедневно				
13-14 лет	5,5 (1; 12,5)	15 (10; 20)	3 (1; 5,8)	0,060
15-17 лет	3 (3; 7)	3 (3; 5)	4 (3; 10)	0,383
13-17 лет	4 (3; 7)	4 (3; 7)	4 (3; 9)	0,963
p*	0,644	0,041	0,267	
Курящие эпизодически				
13-14 лет	2 (2; 3)	1 (0,75; 4)	3 (1; 3)	0,342
15-17 лет	3 (1; 4)	3 (1; 4,3)	3 (1; 4,5)	0,759
13-17 лет	3 (1; 4)	3 (1; 4)	3 (1; 4)	0,983
p*	0,232	0,213	0,779	

Таблица 7

Распределение курящих по числу выкуриваемых сигарет, n (%)

Курящие	Пол	До 5 сигарет	5-10 сигарет	10 сигарет и более	p
Ежедневно	Мальчики	12 (70,6)	3 (17,6)	2 (11,8)	0,566
	Девочки	13 (65,0)	6 (30,0)	1 (5,0)	
	Оба пола	25 (67,6)	9 (24,3)	3 (8,1)	
Эпизодически	Мальчики	36 (81,8)	7 (15,9)	1 (2,3)	0,587
	Девочки	36 (81,8)	8 (18,2)	0 (0)	
	Оба пола	72 (81,8)	15 (17,0)	1 (1,1)	

Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп по полу.

рящих курили 5 и более сигарет в день 18% детей.

Заключение. Проведенное исследование показало широкое распространение табакокурения среди школьников г. Якутска (41,5%). При этом девочки курят чаще, чем мальчики – 44,0 и 39,6% соответственно. Ежедневно курят 3,2% мальчиков и 5% девочек, эпизодически курят 8,3% и 11,3% соответственно. Подростки регулярно начинали регулярно курить уже в 13 лет. Доля детей с опытом курения к 15-17 годам в 2,6 раза превышает показатели группы детей в 13-14 лет, что говорит об устойчивом формировании табачной зависимости у подростков данного возраста.

Таким образом, табакокурение среди подростков – это социальная и медико-психологическая проблема. Именно в подростковом возрасте сигареты наносят максимальный вред, наряду с климато-экологическими условиями служат факторами риска формирования хронических бронхолегочных заболеваний. Для сокращения распространенности табакокурения среди детей и подростков необходима грамотная, научно обоснованная программа, объединяющая как профилактические, так и специальные методы реабилитации.

Литература

1. Анализ факторов, мотивирующих к началу потребления табака среди детей и подростков в городе Красноярске / Ю.Е. Мазур [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – Вып. 5. – С. 56-57 с.
Analysis of factors that motivate the beginning of tobacco use among children and adolescents in Krasnoyarsk / Yu.E. Mazur [et al.] // Siberian Medical Review. – 2013. – Vol. 5. – p. 56-57.
2. Артамонова С.Ю. Состояние здоровья подростков с поведенческими расстройствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.09) / С.Ю. Артамонова; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 2008. – 24 с.
Artamonova S.Yu. The state of health of teenagers with behavioural frustration: Ph.D. thesis (14.00.09) / S.Yu. Artamonova; Sechenov Mosc. Med. Acad. – M., 2008. – 24 p.
3. Баранов А.А. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути решения / А.А. Баранов, Р.В.

Кучма, И.В. Звезда. – М.: Литтерра, 2007. – С.9-57.

Baranov A.A. Tobacco smoking of children and adolescents: hygienic and medico-social problems and solutions / A.A. Baranov, R.V. Kuchma, I.V. Zvezdina. – M.: Litterra, 2007. – 9 – 57 p.

4. Батожагаралова Б.Ц. Социально-медицинские аспекты табакокурения у подростков / Б.Ц. Батожагаралова, Ю.Л. Мизерницкий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-meditsinskie-aspekty-tabakokureniya-u-podrostkov> (12.06.2018)

Batozhargalova B.Ts. Socio-medical aspects of tobacco smoking in adolescents / B.Ts. Batozhargalova, Yu.L. Mizernitskiy [Electronic resource]. – Access mode: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-meditsinskie-aspekty-tabakokureniya-u-podrostkov> (12.06.2018)

5. Болотов Б.В. Здоровье человека в нездоровом мире / Б.В. Болотов. – СПб.: Питер, 2011. – 512 с.

Bolotov B.V. Human health in the unhealthy world / B.V. Bolotov. – SPb.: Peter, 2011. – 512 p.

6. Геппе Н.А. Курение табака у детей и подростков: влияние на состояние здоровья и профилактика / Н.А. Геппе // Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 3. – С.15-16.

Geppe N.A. Tobacco smoking in children and adolescents: impact on health and prevention / N.A. Geppe // Pulmonology and Allergology. – 2007. – № 3. – p.15-16.

7. Данные официального сайта всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics> (10.06.2018)

Data from the official site of the World Health Organization (WHO) [Electronic resource]: Access mode: URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics> (10.06.2018)

8. Данные официального сайта всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (10.06.2018)

Data from the official site of the World Health Organization (WHO) [Electronic resource]: Access mode: URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (10.06.2018)

9. Дмитриева О.В. Проблема табакокурения подростков как медико-социальная / О.В. Дмитриева, О.В. Казаева // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – № 1. – С. 79-80.

Dmitrieva O.V. Tobacco problem of adolescents as a medical social one / O.V. Dmitrieva, O.V. Kazaeva // Acad. I.P. Pavlov Russian Medical and Biological Journal – 2012. – № 1. p. 79-80.

10. Звезда И.В. Медико-биологические и психосоциальные проблемы подросткового возраста / И.В. Звезда, Е.И. Шубочкина, С.С. Молчанова; Под ред. В.Р. Кучмы, Л.М. Сухаревой. – М., 2004. – С. 96-114.

Zvezdina I.V. / I.V. Zvezdina, E.I. Shubochkina, S.S. Molchanova // Medico-biological and psychosocial problems of adolescence / Ed. V.R. Kuchma, L.M. Sukhareva. – M., 2004. – P. 96-114.

11. Кожевникова Т.Н. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков / Т.Н. Кожевникова, И.В. Гривас, И.В. Помогаев, В.С. Малышев // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 8–13. [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: <https://docplayer.ru/84857182-Pediatriya-avtory-nomera-lidiya-dmitrievna-sidorova.html>

Kozhevnikova T.N. Influence of tobacco smoking on the respiratory function in adolescents / T.N. Kozhevnikova, I.V. Grivas, I.V. Pomogaev, V.S. Malyshev // Doctor.Ru. – 2017. – No. 4 (133). – Pp. 8–13. [Electronic resource]: Access Mode: URL: <https://docplayer.ru/84857182-Pediatriya-avtory-nomera-lidiya-dmitrievna-sidorova.html>

12. Михайлова Ю.В. Распространённость потребления табака среди школьников России и стран Европы / Ю.В. Михайлова, М.М. Лисицына, И.Б. Шикина, Т.Г. Задоркина // [Электронный ресурс] – Режим доступа: URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/920/30/lang,ru/> (10.06.2018)

Mikhailova Yu.V. Prevalence of tobacco consumption among schoolchildren in Russia and Europe / Yu.V. Mikhailova, M.M. Lisitsyna, I.B. Shikina, T.G. Zadorkina [Electronic resource]. – Access mode: URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/920/30/lang,ru/> (10.06.2018)

13. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – М.: Оригинал-макет, 2017. – 161 с.

National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». – M.: Original layout, 2017. – 161 p.

14. Прокудина О.А. Негативное влияние табачного дыма на организм подростка / О.А. Прокудина, И.Н. Кононова // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт: материалы международной научно-практической заочной конференция. – Белгород: Изд-во ГИК, 2017. – С. 149-152.

Prokudina O.A. Negative influence of tobacco smoke on the body of a teenager / O.A. Prokudina, I.N. Kononov // Science and education: domestic and foreign experience: materials of the international scientific-practical correspondence conference. – Belgorod: Publishing House of State and Stock Companies, 2017. – p.149-152.

15. Профилактика табакокурения среди детей и подростков: руководство для врачей / Н.А. Геппе [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 143 с.

16. Simantov E. Health compromising behaviors: why do adolescents smoke or drink: identifying underlying risk and protective factors / E. Simantov, C. Schoen, J.D. Klein // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2000. – № 154 (10). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11030855> (15.04.2018)

17. Systemic effects of smoking / G. Wesseling, F. M. Emiel, D. G. Yanbaeva [et al.] // Chest. — 2007; 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494805> (17.04.2018).

18. Yanbaeva D. G. Systemic effects of smoking. American college of physicians / D. G. Yanbaeva, M.A. Dentener // Chest. – 2007; 5 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494805> (22.04.2018).

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Л.Ф. Тимофеев, П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, Л.К. Туркебаева, А.Л. Тимофеев

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ
В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.18

УДК 616-00(571.56-191.2)

Проведен анализ заболеваемости за 2007-2016 гг. (в возрастном аспекте – с 1992 г.) в Центральной экономической зоне Республики Саха (Якутия). При этом рассматривали общую и первичную заболеваемость, как всего населения, так и в возрастном аспекте – у взрослого и детского (0-14 лет) населения.

По медико-демографическим показателям и данным заболеваемости наиболее тревожная ситуация сложилась в Кобяйском районе, в связи с чем необходимы соответствующие управленческие решения как со стороны муниципального образования, так и Министерства здравоохранения республики.

Ключевые слова: заболеваемость населения, общая заболеваемость, первичная заболеваемость, заболеваемость взрослых, заболеваемость детей, Центральная экономическая зона, Республика Саха (Якутия).

The morbidity rate for 2007-2016 years (in the age aspect – since 1992) in the Central Economic Zone of the Sakha (Yakutia) Republic was analyzed. Wherein the general and primary morbidity, both of the entire population and in the age aspect, was considered in the adult and children (0-14 years) population. According to the medical-demographic indicators and morbidity data, the most alarming situation is in Kobyai district, therefore, appropriate management decisions are needed from both the municipality and the Republic's Ministry of Health.

Keywords: general morbidity, primary, adult morbidity, morbidity of children, Central Economic Zone, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Показатель заболеваемости населения (общая и первичная, в возрастном аспекте, по основным классам болезней и т.д.) – один из основных критериев общественного здоровья. По данным государственной или ведомственной статистики определяется уровень заболеваемости на той или иной территории. В утвержденной Стратегии социально-экономического развития Республики Саха (Якутия) до 2030 года с определением основных направлений до 2050 года имеются разделы, непосредственно или косвенно затрагивающие сферу здравоохранения: демографическая и семейная политика, инновационное развитие здравоохранения, физическая культура и спорт, социальная защита населения. В разделе «Развитие территориального планирования» вся территория республики поделена на 5 экономических зон: Арктическая, Западная, Центральная, Восточная и Южная. В Центральную экономическую зону (ЦЭЗ) входят такие районы/улусы, как Амгинский, Горный, Кобяйский, Мегино-Кангаласский, Намский, Таттинский, Усть-Алданский, Хангаласский и Чурапчинский, а также столица республики г. Якутск. По ме-

дико-географическому зонированию муниципальные образования этой зоны входят в группу центральных и заречных районов.

Поскольку запланированы индикаторные значения ожидаемых результатов к 2030 году, имеется необходимость оценки тех или иных характеристик общественного здоровья населения на

сегодняшнем этапе, в том числе по заболеваемости.

Цель исследования – анализ заболеваемости в Центральной экономической зоне Республики Саха (Якутия).

Материал и методы исследования. В работе использованы материалы официальной статистики Республики Саха (Якутия) и Министерства

Таблица 1

Общая и первичная заболеваемость населения ЦЭЗ в 2007-2016 гг. (на 1000 нас.)

Район	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общая заболеваемость										
Амгинский	2199,0	2272,2	2335,5	2666,3	2679,4	2851,8	2894,7	2566,1	2682,5	2302,9
Горный	1648,9	1673,3	1829,8	1603,7	1515,6	1526,8	1602,6	1541,7	1659,3	1618,1
Кобяйский	1891,0	1808,0	1969,8	1594,9	1841,0	2289,8	2476,2	2224,2	2474,1	2042,4
М-Кангаласский	1314,3	1315,3	1491,4	1688,9	1668,0	1834,1	2038,6	1960,4	2041,2	1816,2
Намский	2399,8	2290,3	1974,4	1649,0	1669,2	1796,4	1892,3	1840,6	1819,9	1682,4
Таттинский	1693,1	1658,5	1772,1	1936,7	1866,0	2044,5	2196,8	2085,0	1835,7	1818,7
Усть-Алданский	1568,7	1524,3	1904,4	2065,4	2349,5	2341,8	2562,3	2341,4	1888,4	1881,7
Хангаласский	1276,8	1240,6	1350,2	1365,7	1501,2	1705,2	1819,1	1906,7	1931,7	1886,9
Чурапчинский	1717,6	1578,9	1821,2	1766,0	1694,2	1731,7	1752,1	1684,2	1717,5	1556,1
г. Якутск	1625,9	1671,6	1862,1	1852,5	1813,7	1697,6	1759,5	1742,2	1877,6	1806,7
По РС (Я)	1710,2	1759,2	1844,2	1858,7	1863,6	1930,3	2005,7	1973,7	2016,8	1919,2
Первичная заболеваемость										
Амгинский	1332,2	1624,0	1618,5	1812,1	1818,4	1770,7	1804,6	1627,0	1528,6	1548,0
Горный	901,2	869,7	1088,3	953,7	825,1	846,9	883,6	915,2	936,4	1151,6
Кобяйский	1138,4	1071,7	1214,7	975,1	1095,8	1311,8	1476,9	1339,3	1391,8	1253,3
М-Кангаласский	717,6	715,6	825,2	946,8	908,1	937,0	1032,1	970,7	937,7	1021,1
Намский	1348,6	1099,0	1028,0	850,3	820,9	889,3	1062,9	1049,9	836,0	931,7
Таттинский	960,8	973,5	1059,4	1158,4	1117,8	1215,1	1344,6	1224,4	1063,4	1096,5
Усть-Алданский	949,5	827,1	962,9	1131,6	1213,7	1144,6	1299,1	1253,8	642,0	1004,7
Хангаласский	717,7	695,1	708,3	786,5	880,5	1025,1	1069,8	1139,3	1090,3	1114,3
Чурапчинский	970,6	824,2	973,6	1031,7	1021,1	1041,7	1102,1	1024,0	1002,2	913,3
г. Якутск	829,4	947,3	1002,0	998,7	986,0	910,7	919,1	927,1	886,8	931,4
По РС (Я)	940,5	987,0	1014,8	1032,8	1046,0	1065,0	1106,4	1098,1	1026,6	1043,8

Примечание. В табл. 1-3 усл. обозн.:

3739,1 высокий уровень заболеваемости 1416,5 уровень ниже среднего
3162,2 уровень выше среднего 1158,3 низкий уровень заболеваемости

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф., tlfnauka@mail.ru, **ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, mira44@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., Borinat@yandex.ru, **ТУРКЕБАЕВА Лена Кирилловна** – к.б.н., доцент, **ТИМОФЕЕВ Артем Леонидович** – аспирант, su-yuol@mail.ru.

здравоохранения РС(Я) [1-3]. Для анализа данных статистики был использован перцентильный (центильный) метод, использованный нами при разработке критериев районирования Севера Российской Федерации и при подготовке ряда статей. Согласно указанному методу анализа, район-показателями до 10-й персентили относились к территориям с низким уровнем заболеваемости, от 10 до 25-й персентили – с уровнем ниже среднего, от 75 до 90-й – выше среднего и свыше 90-й персентили – с высоким уровнем. Очевидно, что районы с показателями, лежащими в пределах от 25 до 75-й персентили, относились к группе со средними значениями заболеваемости.

Анализ проводили сначала в целом по республике, затем и по выбранным улусам. Тем самым уровень заболеваемости по этим улусам представлен в сравнении с общим показателем по всей республике.

Результаты и обсуждение. Общая и первичная заболеваемость населения Центральной экономической зоны в 2007-2016 гг. представлена в табл. 1. По общей заболеваемости (болезненности) лучшее положение занимают Горный и Хангаласский улусы – здесь на протяжении 4 лет были зарегистрированы периоды низкого уровня. Затем идут Мегино-Кангаласский, Чурапчинский улусы и г. Якутск – за этот период в основном отмечают средние и ниже среднего уровни болезненности. Относительно высокие уровни болезненности наблюдаются в Кобяйском, Усть-Алданском улусах и, особенно, в Амгинском улусе. Амгинский улус «отличился» тем, что с 2007 по 2014 гг. имел высокие уровни болезненности, но затем уровень снизился, хотя и остается выше среднего.

Первичная заболеваемость была относительно высокой в Амгинском и Кобяйском улусах, причем в Амгинском улусе за весь рассматриваемый период отмечался высокий уровень. Помимо средних значений уровень ниже среднего и низкий отмечался в таких улусах, как Мегино-Кангаласский, Хангаласский, Чурапчинский, а также в г. Якутске.

Показатели общей и первичной заболеваемости взрослого

Таблица 2

Общая и первичная заболеваемость взрослого населения ЦЭЗ в 1992, 1995, 2000, 2005, 2010-2016 гг. (на 1000 взрослого населения)

Район	1992	1995	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общая заболеваемость											
Амгинский	1022,6	1000,1	1485,7	977,2	2325,0	2362,8	2278,4	2292,5	2218,5	2331,4	1925,3
Горный	1516,6	1320,8	1244,5	1429,1	1460,4	1459,5	1334,0	1386,7	1270,3	1369,1	1254,1
Кобяйский	1332,5	1149,8	1072,5	1453,4	1278,3	1420,7	1811,2	2053,5	1758,2	2016,3	1563,8
М-Кангаласский	1166,6	970,8	1064,1	1147,5	1577,4	1612,3	1825,4	2084,8	1978,9	2057,4	1750,5
Намский	1423,5	1258,2	1231,4	1401,6	1500,2	1569,5	1604,0	1617,0	1580,8	1614,6	1473,6
Таттинский	1096,7	1052,7	1225,9	1547,1	1625,5	1746,9	1694,2	1758,5	1656,7	1493,4	1440,7
Усть-Алданский	1034,6	820,5	816,4	1481,0	1696,2	1971,2	1751,4	2208,6	2183,7	1705,4	1735,2
Хангаласский	1226,1	1486,0	1148,5	1085,5	1074,3	1199,4	1386,2	1512,3	1496,1	1576,5	1446,8
Чурапчинский	842,7	696,6	985,5	1643,4	1566,9	1443,4	1397,6	1400,1	1419,7	1430,9	1307,6
г. Якутск	990,7	1053,9	1004,6	1323,1	1577,6	1599,9	1446,5	1510,2	1470,6	1599,2	1519,1
По РС (Я)	1167,8	1102,0	1098,3	1407,4	1590,4	1586,4	1647,0	1740,6	1708,6	1755,9	1635,8
Первичная заболеваемость											
Амгинский	680,0	610,8	1011,5	464,6	1269,7	1208,6	1007,9	994,6	966,2	938,4	937,2
Горный	756,9	735,3	642,6	631,9	661,5	594,4	537,9	535,5	530,3	491,3	626,9
Кобяйский	881,9	684,9	505,9	705,3	562,0	577,5	759,0	991,5	763,7	790,8	588,2
М-Кангаласский	549,3	472,9	373,4	439,8	549,5	662,2	685,1	779,7	684,3	632,8	733,3
Намский	924,1	693,9	665,8	779,3	559,6	557,5	552,7	603,2	586,1	464,2	626,5
Таттинский	635,8	571,2	611,7	651,6	691,3	712,0	683,5	699,4	576,1	535,1	630,0
Усть-Алданский	551,1	385,9	341,1	521,2	609,9	672,1	567,3	764,9	792,1	551,8	628,1
Хангаласский	636,3	681,0	520,8	474,8	447,3	493,4	600,5	611,6	590,3	589,9	539,2
Чурапчинский	543,0	356,6	535,9	703,9	634,1	608,5	554,5	612,8	579,5	534,2	469,0
Якутск	599,1	565,9	422,0	539,8	624,2	634,8	554,9	557,8	554,5	515,5	519,6
По РС (Я)	693,4	617,4	527,6	634,9	652,0	649,3	650,6	689,9	671,8	619,0	610,6

Таблица 3

Общая и первичная заболеваемость детского населения ЦЭЗ в 1992, 1995, 2000, 2005, 2010-2016 гг. (на 1000 детского населения 0-14 лет)

Район	1992	1995	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общая заболеваемость											
Амгинский	1543,9	1564,1	1544,3	1318,1	3358,8	3994,5	4069,6	4146,8	3319,7	3435,8	3152,2
Горный	1930,0	1306,1	1465,3	2385,8	2039,1	1973,9	1963,7	2099,0	2101,5	2217,9	2396,2
Кобяйский	2085,5	1764,7	1605,7	2310,7	2432,5	3076,6	3417,2	3443,4	3314,4	3502,0	3157,5
М-Кангаласский	1703,8	1254,4	1207,1	1381,0	1910,0	1807,0	1781,6	1885,6	1896,2	1916,1	1953,0
Намский	2989,3	2295,2	1779,6	1866,8	1972,4	2076,7	2138,6	2536,1	2380,2	2249,8	2099,2
Таттинский	1361,3	1569,4	1678,2	1809,6	2672,8	2861,6	2853,2	3249,7	3100,3	2595,2	2702,2
Усть-Алданский	1564,4	1082,8	1167,0	1648,5	2985,9	3672,5	3278,8	3293,8	2621,0	2281,5	2162,0
Хангаласский	1671,7	1483,4	1470,5	1579,0	2251,1	2415,3	2660,4	2787,8	3148,3	3001,2	3202,3
Чурапчинский	1024,2	1089,8	1618,0	2449,7	2193,4	2267,1	2355,8	2491,0	2272,4	2309,9	2039,2
г. Якутск	1555,9	1838,4	1800,6	2349,5	2903,3	2934,4	2686,0	2720,4	2748,1	2862,7	2941,8
По РС (Я)	1601,9	1600,2	1658,3	2113,0	2736,1	2761,1	2828,9	2855,9	2779,1	2773,3	2774,5
Первичная заболеваемость											
Амгинский	1343,6	1387,6	1369,1	1107,1	2886,2	3501,4	3451,3	3533,8	3037,9	2790,7	2876,0
Горный	1382,6	968,2	1099,9	1579,4	1716,7	1546,2	1562,4	1692,3	1762,7	1837,1	2247,6
Кобяйский	1849,3	1478,6	1349,2	1899,2	2086,6	1985,4	2668,8	2676,3	2684,7	2794,6	2870,6
М-Кангаласский	1102,4	918,0	911,1	874,3	1632,0	1470,4	1441,4	1569,2	1575,1	1509,6	1620,8
Намский	2425,6	1845,3	1389,6	1179,5	1509,0	1487,5	1663,5	2143,2	2090,2	1645,0	1833,3
Таттинский	1043,2	1299,7	1379,9	1226,5	2225,5	2479,3	2468,0	2889,4	2767,6	2277,5	2348,5
Усть-Алданский	1286,2	870,6	869,2	1070,3	2348,1	2666,5	2248,2	2369,9	2200,1	806,5	1824,7
Хангаласский	1364,0	1194,1	1052,4	1185,2	1794,0	2029,4	2344,5	2515,1	2812,9	2616,0	2832,4
Чурапчинский	900,2	929,3	1344,5	2061,3	1850,4	1907,8	2038,5	2163,8	1985,4	1996,5	1818,0
г. Якутск	1423,2	1458,1	1375,8	1794,9	2385,0	2459,5	2260,3	2252,0	2261,4	2169,5	2449,0
По РС (Я)	1317,4	1330,7	1324,5	1612,4	2255,0	2312,0	2373,9	2410,0	2374,9	2218,5	2338,4

населения Центральной экономической зоны за 1992, 1995, 2000, 2005 гг. и период 2010-2016 гг. представлены в табл.2. Видно, что в Амгинском улусе наблюдаются, за исключением 2005 г., относительно высокие уровни заболеваемости. Также не все благополучно по общей заболеваемости в Усть-Алданском (с 2005 г.) и по первичной – в Кобяйском улусах.

Обстановка по общей заболеваемости лучше в Горном (с 2012 г.), Хангаласском (в 2005, 2010-2013 гг.) и Чурапчинском (с 2013 г.) улусах. По первичной заболеваемости неплохие показатели отмечаются в Горном (2012-2015 гг.), Мегино-Кангаласском и Усть-Алданском (до 2005 г.) улусах и в г. Якутске (в 2000, 2013-2015 гг.).

Что касается детей, то общая и первичная заболеваемость детского населения в ЦЭЗ за 1992-2016 гг. неоднозначная: есть улусы с относительно высоким, а есть и с относительно низким уровнем (табл. 3). Так, относительно высокий уровень заболеваемости зарегистрирован в Амгинском (с 2010 г.) и Кобяйском (в разные годы) улусах, относительно низкий – в Мегино-Кангаласском (с 1995 г.) и Усть-Алданском (за исключением 2012 г. по общей заболеваемости). Также неплохие показатели по первичной заболеваемости у Горного улуса, но вот по общей – наблюдаются годы (1992, 2005) с уровнем заболеваемости выше среднего.

Заключение. Таким образом, картина по общей и первичной заболеваемости в 9 улусах/районах и г. Якутске, представляющих Центральную экономическую зону, в целом неоднозначная. Относительно высокие уровни этих показателей отмечены за рассматриваемый период в Амгинском и Кобяйском улусах, относительно низкие – в Горном, Мегино-Кангаласском, Хангаласском и Чурапчинском улусах (правда, с единичными показателями, характеризующими как уровни заболеваемости выше среднего).

В Намском и Таттинском улусах отмечены в целом средние значения, хотя встречаются годы с различными уровнями общей и первичной заболеваемости. В Усть-Алданском улусе благоприятная обстановка по детской заболеваемости, а в г. Якутске – по заболеваемости взрослого и всего населения.

Поскольку ранее нами была проанализирована медико-демографическая ситуация в 8 улусах/районах и г. Якутске, представляющих Центральную экономическую зону (Якутский медицинский журнал, № 1(61) за 2018 год), имеется возможность оценить состояние здоровья населения на этих территориях по медико-демографическим показателям и данным заболеваемости. Наиболее тревожная ситуация сложилась в Кобяйском районе, в связи с чем необходимы, на наш взгляд, соответствующие управленческие ре-

шения как со стороны муниципально-образовательного, так и Министерства здравоохранения республики.

Работа подготовлена по результатам проекта «Оценка, основные тенденции изменения природного и социально-экономического состояния, человеческого потенциала Центральной экономической зоны Республики Саха (Якутия)» Программы комплексных научных исследований в Республике Саха (Якутия), направленных на развитие ее производительных сил и социальной сферы на 2016-2020 годы.

Литература

1. Конъюнктурные обзоры основных показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений Республики Саха (Якутия): стат. сб. – ЯРМИАЦ МЗ РС (Я). – 2007-2016.

Market surveys of the main indicators of the activities of medical and preventive treatment facilities of the Sakha (Yakutia) Republic: stat. coll. – YRMIATS MZ RS (Ya). – 2007-2016.

2. Статистические ежегодники ТО ФСГС по Республике Саха (Якутия) за 2000 г. и 2006 г. [Электронные ресурсы].

Statistical yearbooks of TO FSGS along the Sakha (Yakutia) Republic for 2000 and 2006 [Electronic resources].

3. Статистические сборники Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия).

Statistical collections of the Yakut Republican Medical Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the Sakha (Yakutia) Republic.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, В.Г. Кривошапкин, С.В. Маркова РОЛЬ ЭКСПЕДИЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ВИЛЮЙСКОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.19

УДК 612.017.2

Для сохранения исконной среды обитания, культуры и традиционного уклада жизни основополагающее значение придается здоровью населения Севера. Полученные в ходе многолетних мониторинговых исследований знания позволяют с высокой вероятностью давать долговременный прогноз возможных изменений окружающей среды в условиях изменения климата и антропогенного воздействия. Полученные результаты могут быть использованы при планировании программ социально-экономического развития Вилюйского региона Республики Саха (Якутия) и отдельных административных районов и муниципальных образований республики, при разработке проектов комплексного освоения месторождений полезных ископаемых, использования сельскохозяйственных угодий, природоохранных мероприятий. Материалы исследований должны быть использованы при проведении надзорными органами мониторинговых наблюдений за состоянием здоровья населения и природной среды.

Ключевые слова: природа, экология, здоровье, мониторинг, техногенное влияние, антропогенное влияние, экосистемы, программы развития, регионы.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, mira_44@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., borinat@yandex.ru, **КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич** – д.м.н., проф., kukaj1937@gmail.com, **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, saramark@mail.ru.

The knowledge obtained during long-term monitoring studies makes it possible to make a long-term forecast of possible environmental changes under conditions of climate change and anthropogenic impact. The obtained results can be used in planning programs for the socio-economic development of the Vilyui region of the Sakha Republic (Yakutia) and certain administrative districts and municipalities of the republic, in developing projects for the integrated development of mineral deposits, the use of agricultural land, and environmental protection measures. Research materials should be used in the monitoring of the health status of the population and the environment by supervisory authorities.

Keywords: nature, ecology, health, monitoring, technogenic influence, anthropogenic influence, ecosystems, development programs, regions.

Еще в XIX веке трудами отдельных естествоиспытателей было установлено, что аборигены Севера (эскимосы, ненцы, чукчи, эвены, якуты и др.) имеют свои морфологические и физиологические особенности, обеспечивающие их адаптацию к условиям существования, сформированные под влиянием биологических и социальных факторов внешней среды. Сложные условия жизни в экстремальных природно-климатических условиях отражались на здоровье и качестве жизни человека, особенно большие проблемы касались здоровья детей (низкая выживаемость новорожденных, высокая смертность). Так, например, всеобщая перепись населения 1897 г. обосновала гипотезу о вымирании якутского народа (прирост населения за 20 лет составил всего 1,5 тыс. чел.) [1, 3].

После установления Советской власти в Якутии было обращено особое внимание на здоровье коренного населения. В своем обращении в Академию наук СССР молодой лидер якутского народа М.К. Аммосов написал: «Октябрьская революция создала политическую предпосылку для отсталой Якутии, а экспедиция Академии наук должна дать научную основу для этого возрождения» [6].

Первые исследования здоровья населения на государственном уровне были проведены сотрудниками медико-санитарного отряда под руководством С.Е. Шрейбера в составе I комплексной Якутской экспедиции АН СССР (1925-1928 гг.). Отряд работал в Якутском, Вилюйском и Олекминском округах и отдельно в Вилюйском лезпрозории [14].

Результаты проведенных обследований были неутешительными: среди детей и женщин отмечалась массовая заболеваемость туберкулезом, смертность детей грудного возраста была выше 50%. Врачи выявили целый ряд социальных болезней. Так, трахома, охватившая до 45% всего населения, привела к тому, что около 3,5% стали слепыми и полуслепыми [2]. Буйствовали эпидемии оспы, скарлатины и кори. Среди местного населения отмечалась высокая распространенность кишечных заболеваний, обусловленная скудным и нерациональным питанием [8].

В качестве главных причин заболеваемости медико-санитарный отряд отметил неудовлетворительное санитарное состояние быта, скудность питания, распространенность курения и употребление алкоголя, отсутствие

оказания реальной медицинской помощи [8].

В последующем, идеи и формы работы Якутской экспедиции Академии наук СССР продолжали реализовываться в жизнь их последователями. Силами институтов СО РАМН, медицинского факультета ЯГУ, Академии наук РС(Я) в 60-90-х гг. XX века началось изучение состояния здоровья населения республики, в том числе Вилюйской группы улусов, оказавшихся на территории промышленного загрязнения предприятиями алмазодобывающей промышленности и Вилюйской ГЭС [9, 11].

Материалы и методы исследования. Выездные экспедиционные медико-экологические исследования проводились ведущими учеными – кандидатами и докторами наук. Применялись общепринятые в медицинских и экологических исследованиях и специфические методы, методы по оценке состояния природной среды, воздействия на экосистемы антропогенных факторов и т.д. Для сбора полевого материала осуществлялся выезд экспедиционных отрядов в населенные пункты и на выбранные участки исследований.

В качестве основного источника информации использовались государственные информационно-статистические документы, сборники данных о возрастно-половом составе населения по районам Республики Саха (Якутия), изданные Территориальным отделением ФСГС, демографические ежегодники Республики Саха (Якутия), сборники данных о смертности.

Для изучения общей и первичной заболеваемости населения применялся сплошной статистический метод, где единицей учета является первое обращение больного в медицинскую организацию по данному заболеванию в текущем году.

Оценка клинических показателей состояния здоровья населения проводилась с участием узких специалистов. С целью оценки клинических показателей состояния здоровья населения, раннего и своевременного

выявления патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития было организовано обследование репрезентативной случайной выборки группы населения.

Результаты и обсуждение. Вилюйская ГЭС и предприятия алмазодобывающей промышленности являющиеся одними из первых промышленных комплексов Якутии и находятся на р. Вилюй. При формировании водохранилища Вилюйской ГЭС были затоплены хвойные леса площадью в 2335 км², и, как отмечено в «Памятной записке» комиссии СО АН СССР от 19-25 августа 1983 г., качество воды в водохранилище в первые 2-3 года после заполнения было резко неудовлетворительным. Так, концентрация фенолов достигала 30-40 ПДК, наблюдались крупные зоны сероводородного заражения. В записке также указывалось, что «произошло резкое ухудшение качества воды на всем протяжении р. Вилюй». Во многих поселках, расположенных вдоль реки, наблюдались повышенная заболеваемость острыми кишечными инфекциями, инфекционным гепатитом, патологии беременности и родов и т.д. (табл.1-4) [9, 10].

В эти же годы в хвостохранилищах обогатительных фабрик были выявлены высокие содержания окислов железа, алюминия, хрома, титана и др. элементов, которые выносились через устье р. Ирелях в бассейн р. Вилюй в составе высокоминерализованных вод. О техногенном характере изменения состава р. Вилюй в те годы свидетельствует анализ данных гидрометеорологической службы Республики Саха [11].

Роль сдвигов содержания микроэлементов в развитии заболеваний косвенно подтверждается и аккумулярованием водной фитофлорой и речными живыми организмами таких микроэлементов, как никель (выше нормы в 4-7 раз), хром, свинец, железо (до 7 и более раз), медь и цинк (в 2 раза), а алюминий и марганец до 20 раз. В р. Далдын фитофлора аккумулирует также серебро, кобальт по

Таблица 1

Заболеваемость инфекционным гепатитом на 100000 населения в улусах Вилюйского региона РС(Я)

Улус	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Вилюйский	314,1	455,5	169,9	162,1	454,9	717,9	1007,0
Верхневилуйский	775,4	343,9	218,0	211,3	641,5	1050,7	1811,1
Нюрбинский	311,8	388,4	193,8	406,8	2681,2	2063,5	441,1
Сунтарский	681,4	397,4	372,2	500,0	1245,4	1619,9	1198,5
Республика РС (Я)	279,5	241,2	341,3	370,1	380,0	350,3	303,9

Таблица 2

Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в улусах Вилюйского региона РС(Я) на 1000 населения

Улус	Болезненность			Заболеемость			Бациллярность			Смертность		
	1980	1992	1994	1980	1992	1994	1980	1992	1994	1980	1992	1994
Вилюйский	780,6	381,0	442,8	75,9	71,4	84,8	305,3	119,0	136,4	9,3	6,8	3,7
Верхневилуйский	890,1	300,0	442,1	148,3	88,8	86,0	322,0	214,9	196,5	11,4	9,8	11,1
Нюрбинский	602,7	395,3	568,6	99,2	94,6	277,1	277,1	141,9	273,2	10,0	6,8	9,2
Сунтарский	814,1	353,4	242,0	146,0	318,8	301,7	301,7	102,7	66,4	9,6	7,1	7,0
Республика Саха (Якутия)	448,2	252,5	240,3	71,9	48,6	55,9	180,2	86,5	79,9	8,6	7,4	6,9

Таблица 3

Осложнения, течения и исходы беременностей в улусах Вилюйского региона РС(Я) за 1982-1992 гг. (на 1000 беременных женщин)

Улус	1983	1985	1990	1991	1992
В-Вилюйский	427,1	439,9	817,6	801,3	1036,2
Вилюйский	397,3	318,7	253,8	495,8	675,8
Нюрбинский	396,3	472,2	336,2	483,1	678,5
Сунтарский	198,0	359,8	595,4	677,0	607,6
Мирнинский	397,4	205,6	207,0	315,6	355,9
Республика Саха (Якутия)	309,7	359,7	450,6	611,1	515,2

Таблица 4

Осложнения родов у рожениц улусов Вилюйского региона РС(Я) за 1983-1992 гг. (на 1000 родившихся)

Улус	1983	1985	1990	1991	1992
В-Вилюйский	412,4	362,7	449,5	459,6	411,6
Вилюйский	388,2	485,7	360,7	559,6	776,4
Нюрбинский	329,5	246,8	579,0	723,7	543,9
Сунтарский	414,3	447,2	765,8	934,8	843,1
Мирнинский	330,7	380,5	321,5	618,2	513,3
Республика Саха (Якутия)	273,9	329,4	444,7	641,5	695,3

сравнению с фитофауной интактных ручьев, впадающих в р. Вилюй. Важно отметить при этом, что концентрация никеля, хрома, титана, бора и серебра в волосах наиболее высокая у детей. Это может быть объяснено сродством микроэлементов к тканям растущего организма [12, 13].

В конце XX и начале XXI века начали проводиться исследования взаимосвязи патологических изменений в организме человека с микроэлементным составом окружающей среды и роли микроэлементов в развитии заболеваний.

Мы изучали содержание химических элементов в волосах взрослых и детей Вилюйского региона. Полученные нами результаты свидетельствуют о частых контактах мужчин с элементами-токсикантами (профессиональные контакты, контаминация окружающей среды), что согласуется с данными Д.Д. Саввинова и Н.Н. Сазонова, изучавших их содержание в окружающей среде (табл. 5) [12].

У детей, проживающих в Вилюйском регионе, также наблюдался дисбаланс в содержании отдельных химических элементов, в частности, по отношению к содержанию Be, Sn, Ca и Se мальчики попали в более «дефицитную» группу, чем в других регионах (табл. 6).

У девочек установлено относительно высокое содержание в волосах Cr и Si и пониженное содержание Ca и Mg.

В связи с установленными фактами в настоящее время крайне важно для изучения резистентности организма мониторинг здоровья местного населения.

Таблица 5

Среднее содержание химических элементов в волосах взрослых жителей Вилюйской зоны Якутии (мкг/г)

Элемент	Женщины n=120	Мужчины n=90
Al	14,2±2,05	17,27±2,8
As	0,1±0,056	0,11±0,013
B	0,98±0,17	1,23±0,36
Be	0,01±0,001	0,01±0,001
Ca	853±108	399±30
Cd	0,06±0,01	0,11±0,02
Co	0,04±0,01	0,03±0,01
Cr	0,53±0,04	0,72±0,04
Cu	10,94±0,25	10,5±0,26
Fe	21±2,37	23,45±1,93
Hg	0,74±0,08	0,74±0,08
I	1,3±0,18	1,22±0,6
K	543±102	825±108
Li	0,05±0,01	0,08±0,02
Mg	155±23	56±6
Mn	1,8±0,27	1,46±0,17
Na	847±150	875±128
Ni	0,38±0,05	0,31±0,05
P	168±6	186±13
Pb	1,45±0,22	3±0,43
Se	0,49±0,09	0,45±0,03
Si	48±7,31	32,15±2,7
Sn	0,25±0,05	0,2±0,05
V	0,07±0,01	0,08±0,01
Zn	167±5	161±4

Поэтому одним из этапов работы стало изучение состояния окружающей среды (воды, почвы, донные осадки) и его влияния на здоровье жителей Вилюйского региона.

Установлена связь распространенности отдельных заболеваний с элементным составом волос. Так, у жителей Вилюйской зоны на фоне избыточного накопления в волосах Cr,

Таблица 6

Среднее содержание химических элементов в волосах детей из Вилюйской зоны Якутии (мкг/г)

Элемент	Девочки n=175	Мальчики n=152
Al	14,35±0,7	15,09±1,08
As	0,08±0,004	0,14±0,013
B	1,69±1,26	1,34±0,5
Be	0,003±0,001	0,001±0,0002
Ca	313±13	246±9
Cd	0,11±0,01	0,15±0,01
Co	0,02±0	0,02±0
Cr	0,63±0,002	0,9±0,05
Cu	10,45±0,31	11,03±10,35
Fe	28,96±1,24	30,33
Hg	0,74±0,08	0,74±0,08
I	1,3±0,18	1,22±0,6
K	543±102	825±108
Li	0,05±0,01	0,08±0,02
Mg	155±23	56±6
Mn	1,8±0,27	1,46±0,17
Na	847±150	875±128
Ni	0,38±0,05	0,31±0,05
P	168±6	186±13
Pb	1,45±0,22	3±0,43
Se	0,49±0,09	0,45±0,03
Si	48±7,31	32,15±2,7
Sn	0,25±0,05	0,2±0,05
V	0,07±0,01	0,08±0,01
Zn	167±5	161±4

Fe, K, Mn, Va, Pb и Si и относительно низкого содержания Ca, Co, I, Mg, Se и Zn наблюдаются более высокий уровень заболеваемости по классам X, IX, III, IV, VI и XIX, а у детей – I, IV, II, VI, XIII и XII. (табл. 7)

Таким образом, можно сделать заключение, что для Вилюйской группы улусов была характерна трансгрессивная водная миграция, обогащенная

Таблица 7

Связь между отдельными классами болезней и содержанием микроэлементов в волосах у населения Вилюйской зоны РС(Я)

Элемент	Класс болезней	
Избытки/дисбалансы Cr, Fe, K, Mn, Na, Pb, Si	X. Органов дыхания IX. Системы кровообращения III. Системы крови	I. Инфекционные болезни IV. Эндокринной системы II. Новообразования XI. Органов пищеварения
Дефициты Ca, I, Co, Cu, Se, Si, Zn	IV. Эндокринной системы VI. Нервной системы XIX. Травмы и отравления	VI. Нервной системы XIII. Костно-мышечной системы XVII. Врожденные аномалии

микроэлементами, нефтепродуктами и фенолом. С этим связано накопление токсических элементов, промышленных ядов в речной фауне, тканях рыб, организме человека и животных. Доказательством тому служат установленные высокие концентрации микро- и макроэлементов в волосах и крови представителей коренного населения, а также высокотоксичного яда – бора – в волосах детей с апиляцией [7, 13].

В первые годы XXI века бюджетное финансирование многих научных исследований резко снизилось и экспедиционные работы практически прекратились. В эти годы работы продолжались только в Нюрбинском улусе по инициативе главы В.А.Петровой, обеспокоенной влиянием запуска Накынского алмазного месторождения на здоровье населения улуса. Медицинский институт ЯГУ совместно с коллективом Института прикладной экологии Севера АН РС (Я) провели 5 научных экспедиций с обследованием 5415 взрослых и 5381 ребенка и подростка в 18 населенных пунктах и в г. Нюрба. Итоги этих комплексных исследований легли в основу коллективной монографии «Среда обитания и здоровье человека на Севере: эколого-медицинский аспект».

Основные результаты научных работ в 1999-2002 гг. в Нюрбинском улусе констатировали следующее: общий уровень заболеваемости детского и взрослого населения выше среднестатистических республиканских показателей; выявлена зависимость уровня заболеваемости населения по отдельным формам патологии от состояния источника водоснабжения и степени их загрязнения (реки Марха, Вилюй); микроэлементный анализ волос детей показал повышенные концентрации марганца, свинца, сопряженные с повышенным содержанием этих элементов в почве, питьевой воде, донных осадках.

Проведенные иммуно-эпидемиологические исследования подтвердили высокую распространенность хронических заболеваний как клинические

«маски» иммунодефицитных состояний, связанных с иммунным фенотипом жителей Севера.

Эти результаты вызвали определенный общественный резонанс и стали одной из предпосылок для реализации программ по профилактике последствий загрязнения окружающей среды, охране здоровья населения и снабжению населения чистой питьевой водой.

В последующем, по инициативе нового главы МО «Нюрбинский район» В.М. Прокопьева в 2008 г. для продолжения мониторинга здоровья населения также выезжали сотрудники мединститута для работы в 5 населенных пунктах. Однако с прекращением дальнейшего финансирования мониторинг здоровья остальных населенных пунктов не получился.

В 2013 г. по инициативе следующего главы Б.Н. Попова реализовался проект, который также установил высокое распространение хронических заболеваний среди населения и были выявлены основные модифицирующие факторы риска ИБС, такие как артериальная гипертензия, возрастной фактор, мужской пол, отягощенная наследственность, ожирение, гиперлипидемия и курение.

В настоящее время новый глава района А.М. Иннокентьев настроен продолжить мониторинг состояния здоровья населенных пунктов, расположенных в бассейне р. Марха. Мы считаем, что продолжение экспедиционных исследований позволит выявить и подтвердить роль хронического загрязнения окружающей среды (почва, вода) токсикантами алмазной промышленности на здоровье человека и профиль широко встречаемых нозологий.

Касаясь мониторинга здоровья населения других районов алмазного региона, можно сказать, что в соответствии с приоритетами Стратегии социально-экономического развития Республики Саха (Якутия) до 2030 г. и определения основных направлений до 2050 г., утвержденной постановлением Правительства РС(Я), Пра-

вительством республики реализуется программа комплексных научных исследований в РС(Я). В рамках этой программы сотрудники мединститута СВФУ на этапе 2016-2017 гг. работали на территории Верхневилуйского улуса (района) по государственному контракту: «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения РС(Я) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально – экономического развития».

Необходимо отметить, что хотя генетическая программа человека предусматривает широчайшие возможности ее реализации в конкретной среде, однако ограниченные энергетические и структурные резервы организма накапливают достаточные жесткие рамки на возможности его адаптации. Тенденция изменения физиологических функций дает также возможность прогнозировать предпатологические и патологические сдвиги в организме, наблюдаемые у живущих в данном экологическом регионе, а также судить о закономерностях становления приспособительных защитных механизмов в процессе жизнедеятельности.

Заключение. Полученные в ходе многолетних экспедиционных исследований в Вилюйском регионе результаты свидетельствуют о том, что цена адаптации в изучаемых условиях может стать настолько высокой, что вызовет снижение не только профессиональных возможностей населения, но и способности производить здоровое потомство.

В 2018-2019 гг. предполагается завершение данного проекта комплексных исследований с передачей Правительству РС (Я) разработанных рекомендаций и технологий, направленных на оптимизацию региональных программ по улучшению качества медицинского обслуживания населения и увеличения продолжительности жизни человека на Севере.

В августе 2018 г. в результате разрушения дамб дражных котлованов месторождения Иреляхская россыпь Мирнинского ГОКа компании АЛРОСА произошел выброс загрязняющих веществ в реки Ирелях, Малая Ботуобуя и Вилюй. Нанесен огромный ущерб водным объектам, водно-биологическим ресурсам и населению, проживающему в данном регионе. В настоящее время ведутся работы экологов, но необходимо подключиться и медицинскому сообществу, ведь загрязнение

водных объектов, учитывая медленное восстановление, свойственное северным экосистемам, неизбежно скажется на здоровье населения.

В современных условиях экологическая ориентация необходима во всех сферах жизни – от экономики до общественного сознания и культуры. Именно поэтому на основе многофакторности исследований становится возможным разработать научно обоснованные подходы к оценке и прогнозированию здоровья.

Литература

1. Виттенбург П.В. Якутская экспедиция Академии наук СССР / П.В. Виттенбург. – Л., 1925. – С. 5-7.
2. Wittenburg P.V. Yakut expedition of the USSR Academy of Sciences / P.V. Wittenburg. – L., 1925. – P. 5-7.
3. Дорощев В. Н. Болезни глаз среди населения Вилюйского и Олекминского округов / В.Н. Дорощев. – Л., 1930.
4. Dorofeev V.N. Eye diseases among the population of Vilyuisk and Olekminsk districts / V. N. Dorofeev. – L., 1930.
5. Ермолаева Ю.Н. Якутская комплексная экспедиция 1925-1930 г. Развитие науки в Якутии / Ю.Н. Ермолаева. – Новосибирск: Наука, 2001. – 164 с.
6. Ermolaev Yu.N. The Yakut complex expedition of 1925-1930. The development of science in Yakutia / S.N. Ermolaeva. – Novosibirsk: Science, 2001. – 164 p.
7. Казначеев В.П. Биосистема и адаптация / В.П. Казначеев. – Новосибирск, 1973. – 48 с.
8. Kaznacheev V.P. The biosystem and adaptation / V. P. Kaznacheev. – Novosibirsk, 1973. – 48 p.
9. Казначеев В.П. Современные проблемы адаптации человека / В.П. Казначеев // Адаптация и проблемы общей патологии. – Т.2. – Новосибирск, 1974. – С. 3-9.
10. Kaznacheev V.P. Modern problems of human adaptation / V.P. Kaznacheev // Adaptation and problems of General pathology. – Vol. 2. – Novosibirsk, 1974. – P. 3-9.
11. Колпакова Т.А. Эпидемиологическое обследование Вилюйского округа ЯАССР / Т.А. Колпакова. – Л., 1933.
12. Kolpakova T.A. Epidemiological study of Vilyui district of the Yakut ASSR / T. A. Kolpakova. – L., 1933.
13. Кривошапкин В.Г. Антропогенная деградация экосистем и формирование здоровья человека в местах проживания аборигенного населения Вилюйского района / В.Г. Кривошапкин, Г.А. Тимофеев // Экологические традиции аборигенов Севера в интересах выживания человечества: тезисы докладов международного семинара-симпозиума. – Якутск, 1993. – С. 112-113.
14. Krivoshapkin V.G. The Anthropogenic degradation of ecosystems and shaping human health in the places of residence of the indigenous population of the Vilyui region / V.G. Krivoshapkin, G.A. Timofeev // Environmental traditions of the aborigines of the North in the interest of the survival of humanity: abstracts of the international seminar-symposium. – Yakutsk, 1993. – P.112-113.
15. Никифоров В.В. Предварительный отчет по демографическому и дозиметрическому обследованию Вилюйского и Олекминского округов / В.В. Никифоров // Материалы КЯР. – Л., 1933. – Вып. 10.
16. Nikiforov V.V. Preliminary report on demographic and dosimetric survey of the Vilyui and Olyokminsk districts / V.V. Nikiforov // Proceedings of the NRC. – L., 1933. – Vol. 10.
17. Петрова П.Г. Состояние здоровья населения Республики Саха (Якутия). Фундаментальные и прикладные исследования / П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, Л.А. Апросимов // Экономика Востока России. – 2015. – №02 (004). – С. 54-61.
18. Petrova P. G. State of health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia). Fundamental and applied research / P.G. Petrov, N.V. Borisova, L.A. Aprosimo // Economy of The East of Russia. – 2015. – №02 (004). – P. 54-61.
19. Петрова П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера / П.Г. Петрова. – Якутск: Дани Алмас, 2011. – 272 с.
20. Petrova P.G. Ecological and physiological aspects of human adaptation to the conditions of the North / P.G. Petrova. – Yakutsk: Dani Almas, 2011. – 272 p.
21. Роль комплексных экспедиций в изучении здоровья населения Республики Саха (Якутия) / П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, Ф.А. Платонов [и др.] // Вестник СВФУ. Серия Медицинские науки. – 2017. – №2 (07). – С. 28-36.
22. The Role of interdisciplinary expeditions to study the health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / P. G. Petrova, N.V. Borisova, F.A. Platonov [and other] // Vestnik of the NEFU. Series of Medical science. – 2017. – №2 (07). – P.28-36U.
23. Саввинов Д.Д. Микроэлементы в северных экосистемах / Д.Д. Саввинов, Н.Н. Сазонов. – Новосибирск: Наука, 2008. – 208 с.
24. Savvinov D.D. Microelements in Northern ecosystems / D.D. Savvinov, N.N. Sazonov. – Novosibirsk: Science, 2008. – 208 p.
25. Хаснулин В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин. // Экология человека. – 2012. – №1. – С. 3-11.
26. V.I. Khasnulin, P.V. Khasnulin. Modern ideas about the mechanisms of formation of Northern stress in humans at high latitudes // Human ecology. – 2012. – №1. – P. 3-11.
27. Шрейбер С.Е. Медико-санитарное обследование населения Вилюйского и Олекминского округов / С.Е. Шрейбер // Материалы КЯР. – Л., 1931. – Вып. 9. – 121 с.
28. Schreiber S.E. Health survey of the population of the Vilyui and Olekminsk districts / S.E. Schreiber // proceedings of the NRC. – L., 1931. – Vol. 9. – 121 p.

Т.А.Платонов, А.Н. Нюкканов, К.М.Степанов, Н.В.Кузьмина, Г.П. Протодьяконова, А.И. Горохова

ЭКОЛОГО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА БИОГЕЛЬМИНТОЗОВ РЫБ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.20

УДК619:616.99 (571.56)

ФГБОУ ВО «Якутская государственная сельскохозяйственная академия»: **ПЛАТОНОВ Терентий Афанасьевич** – к.б.н., доцент, platonof74@mail.ru, **НЮККАНОВ Аян Николаевич** – д.б.н., доцент, зав. кафедрой, ayan1967@mail.ru, **СТЕПАНОВ Константин Максимович** – д.с.-х.н., проф., зам. директора ЯНЦ КМП, Stenko07@mail.ru к/тел., **КУЗЬМИНА Наталья Васильевна** – к.б.н., ст. преподаватель, lukinanatalia58@gmail.com, **ПРОТОДЪЯКОНОВА Галина Петровна** – д.вет.н., декан фак-та, fvm17@bk.ru; **ГОРОХОВА Анна Ивановна** – к.фил.н., доцент Ин-та зарубежной филологии и регионоведения СВФУ им М.К. Аммосова, anna_gorokhova@mail.ru.

Представлена сводка о фауне паразитов рыб рр. Лены и Вилюя, которые в течение длительного периода времени подвергаются многофакторной техногенной нагрузке. Данные исследования расширяют представление об адаптационных возможностях опасных для здоровья человека паразитов рыб при обитании в загрязненной внешней среде и вносят определенный вклад в дальнейшее развитие экологической токсикологии и паразитологии.

Ключевые слова: биогельминтозы, паразитофауна, паразиты, среднее течение реки Лена, водные экосистемы, рыба, щука, налим, загрязнение, антропогенное воздействие, цестоды.

A summary of the fauna of the parasites of the Lena and Vilyui rivers, which are of sanitary and hygienic interest, have been exposed to a multifactorial technogenic load over a long period of time. These studies broaden the understanding of the adaptive capabilities of fish parasites that are dangerous to human health when inhabited in a polluted environment and contribute to the further development of ecological toxicology and parasitology.

Keywords: biogelmintosis, parasitofauna, parasites, the average course of the Lena River, aquatic ecosystems, fish, pike, burbot, pollution, anthropogenic impact, cestodes.

Введение. Особую актуальность для Республики Саха (Якутия) имеет проблема заболеваемости биогельминтозами, среди которых самым распространенным является дифиллоботриоз. Заболеваемость дифиллоботриозом зарегистрирована в 29 районах республики и г. Якутске. Несмотря на умеренную тенденцию её снижения, которая наблюдается с 2009 г., уровень заболеваемости в республике остается одним из самых высоких в Российской Федерации. Средне-многолетний уровень заболеваемости дифиллоботриозом по республике составил 188,9 на 100 тыс. населения, превышая средний показатель по РФ до 30 раз. В ряде районов республики уровни заболеваемости стабильно превышают среднереспубликанский: Верхневилуйский (191,2 на 100 тыс. населения), г. Якутск (242,5), Верхнеколымский (277,4), Намский (285,1), Среднеколымский (322,8), Булунский (418,9), Хангаласский (531,7), Олекминский (627,6), Кобякский (1167,2), Жиганский (1415,8). За последние 5 лет резко выросла заболеваемость в Мирнинском районе – с 64,1 в 2010 г. до 369,1 в 2014 г. [3].

Современное экологическое состояние рек Якутии, связанное с возрастающим антропогенным воздействием, требует оценки и прогнозирования происходящих в них изменений. Необходимость такого рода исследований связана с огромной значимостью рек восточной части Ледовитоморской провинции, прежде всего, как рыбохозяйственных и транспортных водоемов. Для рассмотрения влияния антропогенного воздействия на экосистему в современных условиях нами исследован и произведен сравнительный анализ состава и структуры паразитофауны щуки и налима среднего течения р. Лена и ее левого притока р. Виллой, где расположено большое количество промышленных предприятий, связанных с добычей полезных ископаемых, объектов топливно-энергетического комплекса и крупных населенных пунктов.

Паразиты рыб являются надежными индикаторами экологического состояния водоема. В условиях напряженного техногенного давления ослабляется экологическая устойчивость системы, снижается иммунитет рыб, они становятся более подверженными инфекционным и инвазионным заболеваниям, увеличиваются показатели зараженности хозяев паразитами [11]. Паразиты, развивающиеся при участии планктонных ракообразных, являются инди-

каторами повышения уровня растворенных в воде биогенных элементов. Загрязнение бытовыми стоками способствует распространению в озерах опасного зооантропоноза – широкого лентеца (*Diphyllobothrium latum*). Соответственно данный вид будет являться индикаторным при определении уровня загрязненности водоема. Зараженность *Ligulaintestinalis* является весьма достоверным признаком при оценке трофического статуса водоема [4]. Наиболее ярко это отражено у рыб Вилуйского водохранилища, где за последние годы в результате эвтрофикации водоема и замены реофильных форм зоопланктона на лимнофильные возросла зараженность ельца ремнецами [1].

Преимущество паразитов перед другими тест-объектами заключается в том, что паразиты, особенно со сложным циклом развития, аккумулируют изменения, которые происходят во всех звеньях трофических цепей водной экосистемы, а также паразиты рыб обладают относительно коротким сроком жизни и поэтому показывают экологическое состояние водоема в настоящий момент [9]. Следовательно, паразиты рыб служат надежным экологическим индикатором процессов эвтрофикации и дистрофикации [4].

Цель исследования – изучение эколого-токсикологических факторов, способствующих распространению опасных для здоровья человека биогельминтозов рыб в условиях Якутии.

Материалы и методы исследования. Гельминтологическое вскрытие рыб проведено по методу, разработанному К.И. Скрябиным (1928) и модифицированному применительно к рыбам В.А. Догелем и Э.М. Ляйманом, а также в соответствии с МУК 3.2.988-00 «Методы санитарно-паразитологической экспертизы рыбы, моллюсков, ракообразных, земноводных, пресмыкающихся и продуктов их переработки» [2]. Нами было обследовано 160 экз. рыб 2 видов: 51 щука, 109 налимов.

Видовую принадлежность паразитов, обнаруженных у рыб, определяли «Определителем паразитов пресноводных рыб фауны СССР» [6-8].

Для исследования были выбраны районы с различной степенью антропогенной нагрузки: среднее течение р. Лены и ее левый приток – р. Виллой.

Результаты и обсуждение. Для выявления экологических последствий воздействия человека на природные водоемы особую ценность представляют исследования популяционной биологии паразитов рыб. Из-

учение особенностей встречаемости и распределения численности цестод, имеющих сложный цикл развития, позволяет рассматривать основные пути адаптации паразитов к изменяющимся условиям среды и устойчивости хозяев к заражению.

Одними из объектов для изучения вопросов популяционной биологии паразитов могут служить цестоды родов – *Diphyllobothrium* и *Triaenophorus* широко распространенные паразиты рыб Голарктики. В пресноводных водоемах Северо-Востока Азии обитают три вида рода *Diphyllobothrium* – *D. latum*, *D. dendritikum*, *D. ditremum* и два вида рода *Triaenophorus* – *T. nodulosus* и *T. crassus*. Цикл развития рода *Diphyllobothrium* имеет два промежуточных хозяина. Первым промежуточным хозяином служат планктонные рачки отряда *Copepoda* – 7 видов. Состав вторых промежуточных хозяев *D. latum* в условиях Якутии включает 5 видов рыб, *D. dendritikum* – 2 вида, *D. ditremum* – 4 вида [10]. Основными окончательными хозяевами являются плотоядные животные и человек.

Цикл развития рода *Triaenophorus* имеет двух промежуточных хозяев. Первым промежуточным хозяином для обоих видов – *T. nodulosus* и *T. crassus* служат планктонные рачки отряда *Copepoda*. Состав вторых промежуточных хозяев включает для *T. nodulosus* – 6 видов (таймень, хариус, щука, ерш, налим, окунь, елец, плотва), для *T. crassus* – сиговые виды рыб. Основным окончательным хозяином для обоих видов является щука *Esox lucius* L., в кишечнике которой паразиты достигают половой зрелости [11].

Как гельминты со сложным циклом развития данные виды цестод родов *Diphyllobothrium* и *Triaenophorus* несут большую информацию о составе и численности рыбного населения и зоопланктона в водоеме. Зараженность потенциальных хозяев цестодами родов *Diphyllobothrium* и *Triaenophorus* позволяет также определить антропогенное воздействие поллютантов на гидробионты пресноводных водоемов.

За 2011-2015 гг. наблюдается незначительное увеличение экстенсивности инвазии (ЭИ) щук плероцеркоидами широкого лентеца. ЭИ щук 4, 5, 6 лет равна 28,5, 33,3 и 36,3%, интенсивность инвазии (ИИ) – от 1 до 5 экз., индекс обселения (ИО) – 0,64, 0,55 и 1,09 экз. соответственно. Зараженность щук 7, 9, 10 лет равна 62,5, 60,0 и 100%, с ЭИ 1-8 экз., ИО – 2,0, 3,4 и 4,25 экз. соответственно. Общая зараженность щук плероцеркоидами ди-

Таблица 1

Распределение плероцеркоидов *D. latum* у щук в среднем течении р. Лена (2011-2015 гг.)

Возраст	Число исследованных рыб, экз.	ЭИ, %	ИИ, экз.	ИО, экз.
3+	-	-	-	-
4+	14	28,5	1-4	0,64
5+	9	33,3	1-2	0,55
6+	11	36,3	2-5	1,09
7+	8	62,5	1-5	2
9+	5	60,0	4-8	3,4
10+	4	100	2-7	4,25
	51	45,0	1-8	1,4

филлоботриоза равна 45,0%, ИО – 1,4 (табл.1).

За 2011-2015 гг. инвазированность налима плероцеркоидами широкого лентеца составила 66,6%, с ИИ от 2 до 11 экз. Так, зараженность 5-6-7-летних налимов равна 25,0, 37,5 и 71,4%, с ИИ 2-9 экз., ИО до 3,71 экз. Инвазированность старших возрастных групп 8, 9, 10 и 11 лет равна 100%, ИИ 4-12 экз., ИО достигает 10 экз. (табл.2).

Общая зараженность налимов в р. Вилюй плероцеркоидами *T. nodulosus* составляет 36,8%. Экстенсивность инвазии у налимов 4, 5, 6, 7 лет составляет 16,6, 25,0, 44,4 и 36,3% соответственно, ИИ равна от 1 до 3 экз., ИО достигает 2,0 экз. (табл.3).

За 2011-2015 гг. экстенсивность инвазии налимов в р. Лене плероцеркоидами *T. nodulosus* 3-, 4-, 5-, 6-, 7-летнего возраста равна 16,6, 25,0, 44,4, 36,3, 37,5 % соответственно, с ИИ 1-3 экз., ИО до 0,75 экз. К 9-летнему возрасту у налимов зараженность плероцеркоидами *T. nodulosus* достигает 100%, с ИИ 1-3 экз., ИО выше 2 экз. Общая зараженность налимов личинками триэнофорид на р. Лене равна 36,7%, ИО – 0,67 экз. (табл. 4).

Заключение. Таким образом, по результатам исследований, на р. Лене наблюдается интенсивное заражение плероцеркоидами *Diphyllbothrium latum* у рыб, потенциальных дополнительных хозяев дифиллоботриид, что указывает на интенсивное загрязнение данного участка реки коммунальными отходами. Инвазированность рыб личинками *Triaenophorus nodulosus* остается на высоком уровне. Это свидетельствует о благоприятных условиях для полноценного развития сообществ гидробионтов, что не препятствует биологическому циклу данных цестод.

На р. Вилюй наблюдается более низкая, по сравнению с р. Ленной, экстенсивность инвазии личиночной стадией *T. nodulosus*. В данной реке у рыб плероцеркоидов *D. latum* нами не обнаружено. Это, на наш взгляд, связано

Таблица 2

Распределение плероцеркоидов *D. latum* у налима в среднем течении р. Лена (2011-2015 гг.)

Возраст	Число исследованных рыб, экз.	ЭИ, %	ИИ, экз.	ИО, экз.
5+	4	25,0	1-2	0,5
6+	8	35,5	2-5	1,3
7+	7	71,4	2-9	3,7
8+	4	100	5-11	7,7
9+	3	100	4-11	8,0
10+	3	100	8-12	10
11+	1	100	8	8
	30	66,6	2-12	4,3

с малой долей загрязнения р. Вилюй коммунальными отходами, отсутствием интенсивной, как на Лене, судходной навигации. Но по сравнению с р. Ленной низкая инвазированность рыб триэнофоридами указывает на существенные изменения структуры гидробионтов в результате воздействия техногенного загрязнения, что приводит к сокращению или полному выпадению отдельных компонентов жизненного цикла гельминтов, в результате чего уменьшается численность популяции паразита и, как следствие этого, сокращаются показатели инвазии хозяев.

Данные исследования расширяют представление об адаптационных возможностях различных паразитов рыб при обитании в загрязненной внешней среде и вносят определенный вклад в дальнейшее развитие учения экологической токсикологии и паразитологии.

Литература

- Апсолохова О.Д. Паразиты рыб Якутии и их влияние на заболеваемость населения гельминтами / О.Д. Апсолохова, В.А. Одинокурцев // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №4(28). – С.103-105.
- Апсолохова О.Д. Parasites of fishes of Yakutia and their influence on the incidence of helminths / O.D. Apsoikhova, V.A. Odnokurtsev // Yakut medical journal. – Yakutsk. – 2009. – №4 (28). – P. 103-105.
- МУК 3.2.988-00 Методы санитарно-паразитологической экспертизы рыбы, моллюсков, ракообразных, земноводных, пресмыкающихся и продуктов их переработки // Противоэпидемические мероприятия. Т. 1. Санитарные правила и методические документы. – М.: «ИНТЕРСЭН», 2006.
- МУК 3.2.988-00 Methods of sanitary-parasitological examination of fish, shellfish, crustaceans, amphibians, reptiles and products of their processing // Anti-epidemic measures. Vol. 1. – Sanitary rules and methodological documents: «INTERSEN», 2006.
- Николаева Г.Г. Эпидемиологическая ситуация по дифиллоботриозу в Республике Саха (Якутия) / Г.Г. Николаева, И.Ю. Самойлова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – №29. – С.99-100.
- Nikolaeva G.G. The epidemiological situation in the Republic of Sakha (Yakutia) / G.G. Nikolaeva, I.Yu. Samoylova / Far Eastern journal of infec-

Таблица 3

Распределение плероцеркоидов *Triaenophorus nodulosus* у налима на р. Вилюй (2011-2015 гг.)

Возраст	Длина рыбы, мм	Число исследованных рыб, экз.	ЭИ, %	ИИ, экз.	ИО, экз.
3+	359	6	16,6	1	0,3
4+	375	8	25,0	1-2	0,3
5+	468	9	44,4	1-3	0,6
6+	481	11	36,3	1-3	0,6
7+	559	8	37,5	1-3	0,7
8+	579	5	40,0	2-3	1
9+	748	2	100	1-4	2
		49	36,7	1-3	0,6

Таблица 4

Распределение плероцеркоидов *Triaenophorus nodulosus* у налима в среднем течении р. Лена (2011-2015 гг.)

Возраст	Длина рыбы, мм	Число исследованных рыб, экз.	ЭИ, %	ИИ, экз.	ИО, экз.
5+	475	4	100	3-5	3,5
6+	497	8	75,0	2-6	3
7+	563	7	85,7	3-4	2,7
8+	590	4	100	2-5	3,2
9+	732	3	100	2-4	3,0
10+	792	3	100	4-6	5,0
11+	807	1	100	5	5,0
		30	90,0	2-6	3,3

tious pathology. – Khabarovsk. – 2015. – №29 – P.99-100.

4. Новак А.И. Паразитозы водных экосистем Волжского бассейна: монография / А.И. Новак, М.Д. Новак. – Рязань: Изд-во РГАТУ, 2011. – 241 с.

Novak A.I. Parasitocenosis water ecosystems of the Volga basin / A.I. Novak, M.D. Novak // Parasitocenosis of aquatic ecosystems: monograph – Ryazan: publishing house of RGATU – 2011. – 241 p.

5. Одинокурцев В.А. Паразитофауна рыб пресноводных водоемов Якутии / В.А. Одинокурцев. – Новосибирск: Наука, 2010. – 148 с.

Odnokurtsev V.A. Parasite fauna of fish of freshwater bodies of Yakutia / V.A. Odnokurtsev – Novosibirsk: Nauka. – 2010. – 148 p.

6. Определитель паразитов пресноводных рыб СССР: [В 3 т.] / под ред. О.Н. Бауэра. – Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1984. – Т. 1. – 428 с.

The determinant of freshwater fish parasites of the USSR / ed. O.N. Bauer. – L.: Science. 1984. – Vol. 1. – 428 p.

7. Определитель паразитов пресноводных рыб фауны СССР / Под ред. О.Н. Бауэра. – Т.2. Паразитические многоклеточные. – Л.: Наука, 1985. – 425 с.

The determinant of parasites of freshwater fish fauna of the USSR / ed. O.N. Bauer. – Vol. 2. Parasitic multicellular. – L.: Science, 1985. – 425 p.

8. Определитель паразитов пресноводных рыб фауны СССР / Под ред. О.Н. Бауэра. – Т.3. Паразитические многоклеточные. – Л.: Наука, 1987. – 425 с.

The determinant of parasites of freshwater fish fauna of the USSR / ed. O.N. Bauer. – Vol. 3. Parasitic multicellular. – L: Science, 1987. – 425 p.

9. Петрова В.В. Изменение паразитофауны некоторых промысловых рыб Финского залива за длительный промежуток времени в условиях антропогенного воздействия: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.В. Петрова. – СПб., 2000. – 25 с.

Petrova V.V. Change of parasitofauna of some commercial fish of the Gulf of Finland for a long period of time in the conditions of anthropogenic impact: author. dis. ... PhD (Biol.) / V.V. Petrova Sciences. – SPb. – 2000. – 25 p.

10. Платонов Т.А. Дифиллоботрииды (Diphyllobothriidae) среднего течения реки Лены (фауна, экология и меры борьбы): автореф. дисс. ... канд. биол. наук / Т.А. Платонов. – Тюмень, 2002. – 23 с.

Platonov T.A. Diphyllobothriids (Diphyllobo-

thriidae) of the middle course of the Lena river (fauna, ecology and control measures): author. diss. ... PhD (Biol.) / T.A. Platonov – Tyumen, 2002. – 23 p.

11. Проскурина В.В. Изменения паразитоценозов рыб Волго-Каспийского региона как следствие нестабильности экосистемы / В.В. Проскурина, В.В. Володина // Труды 11-й международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Ч. 14. Экология. – Самара: СамГТУ, СГОА (Н), 2010. – С. 70-75.

Proskurina V.V. Changes of parasitocenosis fish of the Volga-Caspian region as a consequence of the instability of ecosystems / V.V. Proskurina, V.V. Volodin // Proceedings of 11-th international conference «Actual problems of modern science». Natural science. – Part 14. Ecology. – Samara, 2010. – P.70-75.

12. Пугачев О. Н. Каталог паразитов пре-

сноводных рыб Северной Азии / О.Н. Пугачев // Книдарии, моногенеи и цестоды. – СПб., 2003. – 224 с.

Pugachev O.N. A catalogue of the parasites of freshwater fishes of North Asia / O.N. Pugachev // Cnidarians, monogenea and cestodes. – SPb. – 2003. – 224 p.

13. Пугачев О.Н. Каталог паразитов пресноводных рыб Северной Азии / О.Н. Пугачев // Книдарии, моногенеи и цестоды. – СПб., 2002. – 245 с.

Pugachev O.N. A catalogue of the parasites of freshwater fishes of North Asia / O.N. Pugachev // Cnidarians, monogenea and cestodes. – SPb., 2002. – 245 p.

14. Пугачев О.Н. Каталог паразитов пресноводных рыб Северной Азии / О.Н. Пугачев // Простейшие. – СПб., 2001. – 240 с.

Pugachev O.N. A catalogue of the parasites of freshwater fishes of North Asia / O. N. Pugachev // Protozoa. – SPb. – 2001. – 240 p.

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.21

УДК 551.578.46: 614.7 (571.56)

В.Н. Макаров

ОЦЕНКА САНИТАРНО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ ПО РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛУ СНЕЖНОГО ПОКРОВА

В статье рассматривается возможность получить качественное представление о концентрации кислорода в зимнем атмосферном воздухе северных городов по величине редокс-потенциала снежного покрова. Понижение редокс-потенциала снега может свидетельствовать об уменьшении содержания кислорода в атмосфере. Определение техногенной загрязненности по отрицательным аномалиям редокс-потенциала в снежном покрове даёт дополнительную возможность комплексной оценки санитарного состояния зимней атмосферы городских районов.

Ключевые слова: Север, города, снежный покров, редокс-потенциал, кислородная недостаточность, здоровье населения.

The article considers the opportunity to get a qualitative picture of the oxygen concentration in the winter atmospheric air of northern cities in terms of the redox potential of snow cover. Lower snowcover Eh values within the city suggest oxygen depletion in the air. Estimation of anthropogenic pollution based on negative redox potential anomalies in snowcover provides an additional means of assessing the winter air quality in the urban areas.

Keywords: North, cities, snowcover, redox potential, oxygen depletion, public health.

Введение. В городской атмосфере существуют многочисленные факторы, затрудняющие дыхание человека: более высокая (относительно окружающей территории) температура воздуха, загрязненность атмосферы газами (диоксидами углерода и азота) и взвешенными частицами. Одним из важнейших факторов самочувствия и здоровья горожан является содержание кислорода в атмосферном воздухе. В обычной обстановке содержание кислорода в атмосфере около 21%. Животные и человек чутко реагируют даже на незначительное уменьшение в атмосфере кислорода, в их поведенческих реакциях наблюдается ослабление жизненных функций. Длительное пребывание организма в среде с пониженным парциальным давлением кислорода вызывает ряд

приспособленческих сдвигов функций дыхания связанных с ним систем: происходят компенсаторные перестройки организма [10, 11]. Существует даже специфика кислородного режима атмосферы приполярных районов Сибири и Дальнего Востока, известная как синдром «полярного напряжения» [5] или «полярная гипоксия» [1]. Поэтому очень важно иметь представление о концентрации кислорода в атмосфере северных городов, когда ослабление жизненных функций организма, связанное с природной спецификой кислородного режима атмосферы, часто возрастает из-за «кислородного голодания» вызванного техногенным воздействием. Качественное знание о концентрации кислорода в зимнем атмосферном воздухе селитебных и промышленных зон в северных районах, а, следовательно, и санитарного состояния атмосферы, можно получить, оценивая величину редокс-потенциала (Eh) снежного покрова.

Снежный покров как естественный

накопитель дает действительную величину сухих и влажных выпадений в холодный сезон и может служить индикатором атмосферного загрязнения [9, 2, 7]. В снежном покрове вокруг источников загрязнения воздуха формируются комплексные геохимические аномалии [3].

Предполагается, что в твердых атмосферных осадках растворено лишь незначительное количество воздуха. Однако известно, что сросшиеся кристаллы снега могут содержать довольно высокие концентрации газообразных составляющих [16].

По мнению С. Мацуо и Я. Мияки [15], атмосферный воздух, растворенный в переохлажденных водяных каплях, на контакте с ледяной поверхностью обогащен более других газов CO_2 и Ag и полностью заключен в ледяных кристаллах, поскольку переохлажденные капли образуют их ядра [18]. В то же время соотношение кислорода с азотом в снеге и атмосферном газе остается близким. Этот вывод под-

Таблица 1

Газовый состав градин и снега

Объект	CO ₂ / N ₂	O ₂ / N ₂	Ar / N ₂	Источник
Градины (Швейцария)	0,0200	0,293	0,0154	[18]
	0,0175	0,297	0,0164	
Снег (Антарктида)	-	0,263	0,0118	[19]
Атмосферный воздух	0,0038	0,268	0,0120	[14]

тверждается и результатами измерений образцов снега, отобранных в Восточной Антарктиде (табл. 1).

Методика исследований. Оценка относительного содержания кислорода в зимней атмосфере города Якутска выполнена путем определения величины редокс-потенциала снежного покрова. Постоянство соотношения кислорода в атмосферном воздухе и снежном покрове позволяет оценить изменение концентрации O₂ в атмосфере по величине Eh снега. На территории Якутска отрицательные аномалии величины Eh (недостаток кислорода) хорошо идентифицируются с источниками загрязнения атмосферы.

Основываясь на данных о сохранении соотношения кислорода в атмосферном воздухе и газах снежного покрова [14,18,19], была сделана качественная оценка концентрации кислорода в атмосфере г. Якутска в течение холодного времени года по величине редокс-потенциала снежного покрова.

Пробы снега для геохимических исследований, которые проводятся на территории города Якутска и его окрестностей начиная с 1995 г., брали во второй половине марта, до начала снеготаяния. Химический анализ снеговой воды выполнен в лаборатории геохимии криолитозоны Института мерзлотоведения СО РАН (аналитики Л.Ю. Бойцова и О.В. Шепелева). Измерение редокс-потенциала проводилось электродом ЭРП-101 на ионометрическом преобразователе И-500 (ЗАО КРИСМАС+). Диапазон измерений Eh в пределах -2000 ... +2000 мВ, дискретность показателей 0,1 мВ, абсолютная погрешность ±0,7 мВ.

Результаты и обсуждение. Величина редокс-потенциала талой снеговой воды изменяется в районе г. Якутска в широком интервале (340-587 мВ) и зависит преимущественно от содержания в атмосферном воздухе важнейшего окислителя – кислорода, так как концентрации других окислителей незначительны. Низкое содержание H₂S – до 0,0072 мг/м³ в атмосферном воздухе г. Якутска не оказывает влияния на понижение редокс-потенциала.

Концентрации других окислителей: N₂, Fe, Mn и V относительно высоки, примерно на уровне промышленных объектов, например, городов Стоктон (Англия) и Пасадена (США), но недостаточны, чтобы повлиять на понижение величины Eh (табл. 2).

Поэтому основным потенциалзадающим компонентом, определяющим окислительную обстановку среды в Якутске, является кислород. Известно об увеличении положительных значений редокс-потенциала с ростом содержания кислорода [13].

Величина редокс-потенциала в снежном покрове города изменяется от 340 до 508 мВ, в среднем – 449 мВ. Фоновая концентрация значений Eh снега в окрестностях Якутска (долина Туймада) 579-587 мВ, в среднем – 583 мВ (табл. 3).

Для анализа большого объема фактического материала, объективной оценки взаимосвязи Eh с химическим составом снежного покрова и повышения эффективности интерпретации полученных данных применялся факторный анализ. Проведенная классификация зависимости признаков от Eh показала отсутствие сильных положительных и преобладание значимых отрицательных корреляционных связей редокс-потенциала с макрокомпонентами химического состава растворимой фазы снежного покрова, величиной рН и особенно четкую отрицательную корреляцию с запыленностью снега (рис. 1).

В районах города с высоким уровнем техногенного воздействия, обусловленным пылевым, преимущественно карбонатным, загрязнением, наблюдается повышенная щелочность снежного покрова [6]. Поэтому понятна отрицательная корреляция между ве-

Таблица 2

Содержание основных окислителей в атмосферных осадках промышленных городов и г. Якутска

Компоненты	Якутск	Промышленные города [17]	
		Пасадена (США)	Стоктон (Англия)
Население, тыс. чел.	312,0	135,0	290,0
H ₂ S, мг/м ³	до 0,0072	-	-
Fe, мг/м ³	1,218	3,2	1,7
Mn, мг/м ³	0,050	0,03	0,1
V, мг/м ³	0,022	0,01	0,02
Cr, мг/м ³	0,009	-	0,008
H ⁺ , мг•моль/м ³	2,0•10 ⁻⁸	-	-
рН	7,69	-	-

Примечание. «-» – нет сведений.

Таблица 3

Химический состав снежного покрова в г. Якутске и его окрестностях (2015-2016 гг.)

Показатель	Город, n=40			Окрестности (фон), n=6		
	мин	макс	среднее	мин	макс	среднее
рН	5,88	7,86	6,80	5,85	6,12	6,07
Eh, мВ	340	508	449	579	587	583
Минерализация, мг/л	13,0	193,0	55,0	8,31	9,54	9,0
HCO ₃ ⁻ , мг/л	5,50	48,6	11,49	6,76	7,73	7,15
SO ₄ ²⁻ , мг/л	0,20	14,4	3,10	0,33	0,91	0,54
NO ₃ ⁻ , мг/л	0,07	8,60	2,14	0,20	0,80	0,60
Fe ³⁺ , мг/л	0,05	0,3	0,14	<0,05	0,05	<0,05
Mn ⁴⁺ , мкг/л	0,5	538,0	2,5	<0,3	12,0	<0,3
V, мкг/л	0,1	5,0	0,16	<0,1	<0,1	<0,1

Примечание. n – качество проб.

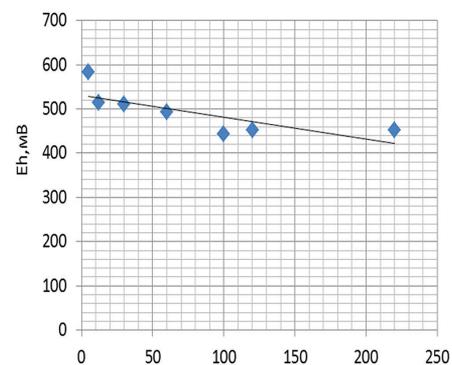


Рис.1. Соотношение между величиной Eh и содержанием пыли в снежном покрове г. Якутска

личинами Eh и рН (уменьшением свободных ионов водорода – H⁺) (рис.2).

Показательно совпадение пониженных значений редокс-потенциала (уменьшения содержания O₂ в атмосфере) и зон распространения щелочных значений рН с показателями техногенного загрязнения – аномалиями комплекса основных макро– и микрокомпонентов химического состава снежного покрова.

Корреляционный анализ показал наличие значимой отрицательной свя-

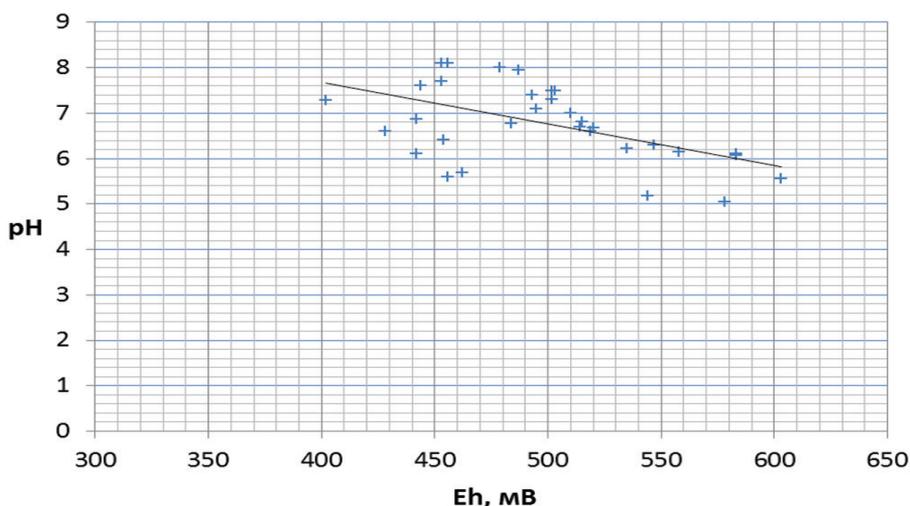


Рис.2. Зависимость между Eh и pH в снежном покрове г. Якутска

зи редокс-потенциала с пылевыми выбросами (рис. 1). Представляет интерес проследить не только суммарное воздействие пылевого загрязнения, но и влияние присутствующих в пыли микроэлементов на понижение величины Eh (концентрации O_2).

Среди выделенных факторов весьма специфичны сильные отрицательные корреляционные связи с Eh пылевой фракции халькофильных и литофильных элементов, в основном тяжелых металлов (Mn, Pb, Zn, Ti, Cu, Cr). Практически все эти химические элементы являются активными загрязнителями атмосферного воздуха г. Якутска, формируют контрастные техногенные аномалии в снежном покрове и почвах города и тесно связаны

с объектами загрязнения природной среды [7]. Отрицательные корреляционные связи этой группы микроэлементов с величиной Eh однозначно указывают на зависимость понижения концентрации O_2 в атмосфере в зонах интенсивного техногенного давления под воздействием не только газового и аэрозольного, но и пылевого загрязнения.

Отрицательные аномалии Eh приурочены к промышленным районам Якутска с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха: северным – Марха–аэропорт, ГРЭС–ЯТЭЦ, южным и юго-западным – домостроительный комбинат (ДСК), птицефабрика–племхоз–пометохранилище (рис.3). Это районы распространения комплексных техногенных геохимических аномалий, охватывающих не только атмосферу, но и гидросферу, почвы, растительность [8]. Отрицательные аномалии Eh (дефицит O_2) распространяются и на жилые кварталы г. Якутска. О повышенной загрязненности городской среды Якутска свидетельствует индекс загрязнения атмосферы – (ИЗА) = 5 [3], не учитывающий концентрацию кислорода, и сведения об уменьшении содержания O_2 в атмосфере дополняют данные о неблагоприятии санитарной обстановки в городе.

Наиболее неблагоприятно для здоровья снижение количества O_2 в атмосфере во время редких оттепелей при циклонах, когда наблюдается и усугубляется кислородная недостаточность у больных, страдающих сердечно-сосудистой и легочной недостаточностью [4, 10].

Заключение. Одним из существенных экологических факторов состояния окружающей среды северных

городов является специфика кислородного режима атмосферы. Постоянство соотношения кислорода в атмосферном воздухе и снежном покрове делает возможным качественно оценить изменение концентрации O_2 в атмосфере за холодное время года, по величине редокс-потенциала талых снеговых вод.

Отрицательные аномалии Eh в снежном покрове городской территории четко коррелируют с техногенными ореолами макро– и микрокомпонентов химического состава снега, щелочными значениями pH, объемами пылевых выбросов в атмосферу и аномалиями халькофильных элементов (Mn, Pb, Zn, Cr, Cu) в пылевой фазе снега.

На территории Якутска среднее значение редокс-потенциала снежного покрова составляет 349 мВ, а в окрестностях города (фоновых районах) 583 мВ. Уровень отрицательных аномалий редокс-потенциала в городском снежном покрове на 20–25% ниже фоновых значений. Такое существенное понижение величины Eh снега в пределах города может свидетельствовать об уменьшении содержания O_2 в его атмосфере.

Отрицательные аномалии редокс-потенциала снежного покрова приурочены к конкретным промышленным объектам-загрязнителям окружающей среды города. Они хорошо идентифицируются с источниками загрязнения атмосферы и комплексными техногенными геохимическими ореолами, приурочены в основном к промышленным предприятиям, но частично охватывают и жилые кварталы.

Высокая техногенная загрязненность и дополнительный отрицательный экологический фактор, связанный с недостатком кислорода в воздухе, ухудшают гигиеническую обстановку в городе.

Литература

1. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марачев, А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1985. – 415 с.
- Human pathology in the North A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, A.G. Marachev, A.P. Milovanov. – M.: Medicine, 1985. – 415 p.
2. Василенко В.Н. Мониторинг загрязнения снежного покрова / В.Н. Василенко, И.М. Назаров, Ш.Д. Фридман. – Л.: Гидрометеоздат, 1985. – 181 с.
- Vasilenko V.N. Monitoring of snow cover pollution / V.N. Vasilenko, I.M. Nazarov, Sh. D. Friedman. – L.: Hydrometeoizdat, 1985. – 181 p.
3. Государственный доклад о состоянии и охране окружающей среды Республики Саха (Якутия) в 2014 г. / Правительство РС(Я), М-во охраны природы РС(Я). – Ижевск: ООО «Принт», 2015. – С. 304.

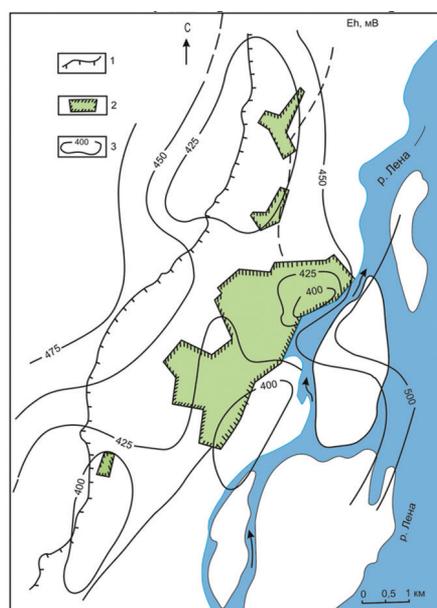


Рис.3. Отрицательные аномалии Eh снежного покрова г. Якутска (1997 г.): 1 – коренной склон долины р. Лены; 2 – городские районы; 3 – изолинии Eh, мВ

State report on the state and protection of the environment of the Republic Sakha (Yakutia) in 2014 / Government of the RS (Ya), Ministry of Nature Protection of the RS (Ya). – Izhevsk: Print LLC, 2015. – 304 p.

4. Замолодчиков Д.Г. Кислород – основа жизни / Д.Г. Замолодчиков // Вестник российской академии наук. – 2006. – Т.76, № 3. – С. 209-218.

Zamolodchikov D. G. Oxygen – the basis of life/ D.G. Zamolodchikov //Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 76. – № 3. – P. 209-218.

5. Казначеев В.П. Клинические аспекты полярной медицины / В.П. Казначеев. – М.: Медицина. – 1986. – 205 с.

Kaznacheev V.P. Clinical aspects of polar medicine / V.P. Kaznacheev. – M.: Medicine, 1986. – 205 p.

6. Макаров В.Н. Геохимический атлас Якутска / В.Н. Макаров. – Якутск: ИМ СО АН СССР. 1985. – 65 с.

Makarov V.N. Geochemical atlas of Yakutsk / V.N. Makarov. – Yakutsk: IM SB AS USSR, 1985. – 65 p.

7. Макаров В.Н. Геохимия снежного покрова Якутии / В.Н. Макаров, В.И. Федосеева, Н.Ф. Федосеев. – Якутск: Ин-т мерзлотоведения СО РАН, 1990. – 152 с.

Makarov V.N. Geochemistry of the snow cover of Yakutia / V.N. Makarov, V.I. Fedoseeva, N.F. Fedoseev. – Yakutsk: Inst. Permafrost SB RAS, 1990. – 152 p.

8. Макаров В.Н. Экогеохимия окружающей среды города расположенного в криолитозоне

(на примере Якутска) / В.Н. Макаров // Региональная экология. – 2016. – № 4 (46). – С. 7-21.

Makarov V.N. Ecogeochemistry of the environment of the city located in the cryolithozone (on the example of Yakutsk) / V.N. Makarov // Regional ecology. – 2016. – № 4 (46). – P. 7-21.

9. Новиков Ю.В. О выпадении радиоактивных веществ с осадками (снегом) / Ю.В. Новиков, В.А. Липеровский, А.А. Полюнкова // М.: Атомиздат, 1962, т. 13, № 4. – С.385-387.

Novikov Yu.V. About fallout of radioactive substances with precipitation (snow) / Yu.V. Novikov, V.A. Liperovsky, A.A. Polynkova // Atom energy. – M.: Atomizdat, 1962. -V. 13. – № 4. – P. 385-387.

10. Овчарова В.Ф. Климат и здоровье человека / В.Ф. Овчарова // Труды международного симпозиума ВМО/ВОЗ/ЮНЕП СССР (Ленинград, 22-26 сентября 1986 г.). Л.: Гидрометеоздат, 1988. Т. 2. – С.88-89.

Ovcharova V.F. Homeokinesis in weather hypoxia and hyperoxia V.F. /Ovcharova //Proc. of the Int. Symp. WMO/WHO/UNEP in the USSR (Leningrad, September 22–26, 1986). – Leningrad: Gidrometeoizdat, 1988. – Vol. 2. – P. 88-89.

11. Петров В.Н. Особенности влияния парциального градиента плотности кислорода в атмосферном воздухе на состояние здоровья населения, проживающего в арктической зоне РФ / В.Н. Петров // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2015, № 3 (22). – С.82-92.

Petrov V.N. Features of the influence of the partial gradient of oxygen density in the atmospheric air on the health status of the population living in

the Arctic zone of the Russian Federation / V.N. Petrov //Bulletin of the Kola Scientific Center of the RAS. – 2015. – № 3 (22). – P. 82-92.

12. «Санитарно-эпидемиологические требования к качеству почвы. СанПиН 2.1.7.1287-03», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 16 апреля 2003 г., с 15 июня 2003 г.

13. Щербаков В.В. Основы геохимии / В.В. Щербаков. – М.: Недра, 1972. – 296 с.

14. Sanitary and epidemiological requirements for soil quality. SanPiN 2.1.7.1287-03 approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on April 16, 2003, since June 15, 2003.

15. Shcherbakov V.V. Basics of Geochemistry / V.V. Shcherbakov. – M.: Nedra, 1972. – 296 p.

16. Mason B. The Principles of Geochemistry. 3rd Ed. New York. – London: Wiley, 1966. – 329 p.

Matsuo S., Miyake Y Gas composition in ice samples from Antarctica. – J. Geophys. Res., 1966. – V. 71, №22. – P.5235-5241.

17. Seinfeld J.H., Pandis S.N., Atmospheric Chemistry and Physics. From Air Pollution to Climate Change. Second Edition, John Wiley & Sons, Inc. – 2006. – 1248 p.

18. Spedding D.J. Air Pollution. Oxford: Clarendon Press. – 1974. – P. 76.

19. Stauffer B., Berner W. CO₂ in natural ice. – J. Glaciol., 1978. V. 21, N 85. P. 291-300.

Raynaud D., Delmas R.J. Composition des gaz contenus dans la glace polaire. Isotopes et Impuretés dans les Neiges et Glaces : Actes du Colloque de Grenoble. – 1977. – №118. – P.377-381.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.22

УДК (614.29+616-036.86):314.44

З.А. Зайкова, Л.Ю. Баранова, Н.В. Рыбченко, Д.А. Архинчеева ИНВАЛИДНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Изучено состояние первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области вследствие ВИЧ, психических расстройств, травм, болезней глаза и др. Область ежегодно входит в первую десятку неблагополучных субъектов РФ по данным показателям. В структуре причин первичной инвалидности первое место стали занимать злокачественные новообразования. Обнаружены сильные корреляционные связи между 9 отдельными показателями первичной инвалидности взрослых в Иркутской области и социально-экономическими показателями.

Ключевые слова: первичная инвалидность, взрослое население, социально-экономические показатели.

The state of the primary disability of the adult population of the Irkutsk region due to HIV, mental disorders, injuries, eye diseases, etc. was studied. The region is among the top ten disadvantaged RF entities according to these indicators every year. The first place was occupied by malignant neoplasms in the structure of the causes of primary disability. Strong correlation links were found between 9 separate indicators of primary disability of adults and socio-economic indicators.

Keywords: primary disability, adult population, socio-economic indicators.

Введение. По подсчётам ВОЗ, около 1 млрд людей имеют инвалидность, и это число будет увеличиваться по

мере старения населения, роста распространенности хронических нарушений здоровья [3]. На уровень инвалидности, кроме заболеваемости, влияет множество факторов [6], в том числе социально-экономические: в странах с низким уровнем доходов распространенность инвалидности выше, чем в странах с высоким уровнем доходов. Для инвалидов, особенно тех, которые проживают в развивающихся странах, характерны более слабое здоровье, чем у людей, не являющихся инвалидами, более высокий уровень бедности, более низкий уровень участия в

системе образования и трудоустройства [3].

Цель исследования – изучение состояния первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области и определение связи с социально-экономическими показателями.

Материалы и методы исследования. Анализ показателей первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области (18 лет и старше) выполнен по 16 причинам за 2000-2017 гг., по данным отчётных форм № 7-собес, Федерального бюро МСЭ и Росстата. В работе использовались

ЗАЙКОВА Зоя Александровна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, zaikovazoya@mail.ru; ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» Минтруда России: **РЫБЧЕНКО Наталья Васильевна** – руковод.-гл. эксперт по медико-социальной экспертизе, gb_mseirk@mail.ru, **АРХИНЧЕЕВА Дина Александровна** – врач статистик, **БАРАНОВА Лариса Юрьевна** – зам. руковод. по экспертной работе.

статистический, графический, корреляционный методы, проведено ранжирование по убыванию. Расчёт коэффициентов Пирсона проведён между отдельными показателями первичной инвалидности и 15 социально-экономическими показателями (СЭП).

Результаты и обсуждение. За 2000-2017 г. в Иркутской области были впервые признаны инвалидами (ВПИ) 351890 чел. в возрасте 18 лет и старше. Показатель ВПИ взрослого населения Иркутской области снизился на 30,4% – с 107,8 в 2000 г. до 75,0 на 10 тыс. в 2017 г., со средним темпом снижения 2,1%. Такая тенденция к снижению общего показателя ВПИ взрослого населения наблюдается и на других территориях России [2, 6]. Среднепоголетный показатель ВПИ взрослого населения области за 2000-2016 г. превышал аналогичный общероссийский показатель на 13,3% (103,9 и 91,7 на 10 тыс. соответственно).

Показатели ВПИ взрослого населения Иркутской области по большинству отдельных причин также снизились за 2000-2017 гг. (табл. 1), среднегодовые темпы снижения составили от 0,4 до 11,3%. Рост первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области за исследуемый период зарегистрирован только по двум причинам: злокачественные новообразования и болезни уха. Кроме того, увеличился показатель ВПИ взрослого населения области вследствие ВИЧ с 0,05 в 2006 г. до 3,16 на 10 тыс. в 2017 г. со средним темпом прироста 46,7%.

В Иркутской области показатели ВПИ в 2000 г. превышали общероссийские показатели по всем причинам инвалидности, кроме болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований. В 2016 г. показатели первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области соответствовали общероссийским по болезням эндокринной системы, профессиональным болезням, по всем остальным причинам превышали их. Причём, по 9 причинам инвалидности было зарегистрировано достоверное превышение общероссийских показателей (при $p \leq 0,05$): ВИЧ (в 7,0 раз), болезни уха (3,3 раза), последствия травм (2,5 раза), психические расстройства (2,2 раза), туберкулёз (1,8 раза), болезни нервной системы (1,6 раза), болезни костно-мышечной системы (1,5 раза), все причины (1,4 раза), злокачественные новообразования (1,2 раза).

О высоких уровнях первичной инвалидности взрослого населения свидетельствует число причин первичной

инвалидности, по которым Иркутская область ежегодно входит в первую десятку неблагоприятных субъектов Российской Федерации, – от 5 до 9. Так, в 2016 г. Иркутская область находилась в первой десятке субъектов-аутсайдеров по следующим причинам первичной инвалидности взрослого населения: ВИЧ и болезни уха (1-е место); психические расстройства и последствия производственных травм (2-е), последствия травм (3-е), болезни нервной системы (4-е), болезни костно-мышечной системы и все причины (5-е), болезни органов пищеварения (8-е). В отдельные годы область входила в первую десятку неблагоприятных субъектов ещё по 3 причинам: болезни эндокринной системы, болезни органов дыхания и профессиональные болезни.

За 2000-2017 гг. произошли изменения в структуре первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области:

1) первое место в течение 2000-2014 гг. занимали болезни системы кровообращения; в течение трёх последних лет, 2015-2017 гг., – злокачественные новообразования, так как доля болезней системы кровообращения за исследуемый период снизилась с 35,0 до 23,7%, а доля злокачественных новообразований, наоборот, увеличилась с 10,6 до 29,7%, как и в других регионах России [2, 4];

2) травмы занимали сначала 3-е место (2000-2004 гг.); затем 4-е (2005-2015 гг.) и 5-е место (2016-2017 гг.);

3) психические расстройства в 2016, 2017 гг. стали занимать 3-е место, до этого практически всегда занимали 5-е, причём удельный вес данной причины в структуре первичной инвалидности изменился только на десятые доли процента: 2000 г. – 6,7%, 2017 г. – 6,9%;

4) болезни костно-мышечной системы в начале исследуемого периода находились на 4-м месте (2000-2004 гг.), затем в течение 10 лет занимали 3-е (2005-2015 гг.), в последние годы опять вернулись на 4-е место (2016-2017 гг.).

В Иркутской области в 2000 г. впервые получили I группу инвалидности

Таблица 1

Показатели первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области в 2000-2017 гг. (на 10 тыс., среднегодовые темпы прироста/убыли, %)

Причины инвалидности	2000	2017	$\bar{D}_{2000-2017}$
Все причины, в т.ч.	107,8	75,0	-2,1
Туберкулёз	6,3	2,0	-6,5
ВИЧ*	...	3,2	-
Злокачественные новообразования	11,4	22,3	+4,0
Болезни эндокринной системы	5,1	1,3	-7,9
Психические расстройства	7,2	5,2	-2,0
Болезни нервной системы	3,4	3,2	-0,4
Болезни глаза	3,8	1,6	-4,8
Болезни уха	1,5	3,4	+5,1
Болезни системы кровообращения	37,7	17,7	-4,3
Болезни органов дыхания	5,0	1,3	-7,5
Болезни органов пищеварения	2,0	1,8	-0,7
Болезни костно-мышечной системы	8,0	5,0	-2,8
Болезни мочеполовой системы*	...	0,8	-
Последствия травм	11,3	4,7	-5,0
Последствия производственных травм	1,3	0,2	-10,0
Профессиональные болезни	0,7	0,1	-11,3

* Отчётность с 2006 г.

12,8% лиц старше 18 лет, II группу – 58,3, III группу – 28,8%, т.е. в начале исследуемого периода было больше лиц ВПИ со II группой [6]. С 2006 г. стала преобладать III группа инвалидности: 2006 г. – 10,5; 41,2 и 48,3%; 2016 г. – 20,5; 33,2 и 46,3%; 2017 г. – 20,3; 33,3 и 46,3% соответственно. По РФ доля впервые признанных инвалидов I группы в 2000 г. составляла 12,6%, II – 63,3, III – 24,1%; в 2016 г. – 19,0; 37,1 и 43,9% соответственно. Таким образом, в Иркутской области среди взрослого населения, как и в целом по РФ, снизился удельный вес лиц ВПИ со II группой и увеличился – с I и III группами.

При распределении ВПИ взрослого населения Иркутской области по возрастным группам в 2000 г. 1-е место занимали лица пенсионного возраста (42,1%), 2-е место – молодого (36,5%), 3-е – среднего возраста (21,4%). Изменения в возрастной структуре первичной инвалидности взрослого населения также произошли в 2006 г. – второе место стали занимать лица среднего возраста, а не молодого, как в 2000-2005 гг. В 2017 г. лица пенсионного возраста составляли 53,4%; среднего – 24,1% и молодого, трудоспособного возраста до 44 лет – 22,5%. Следовательно, в возрастной структуре ВПИ среди взрослого населения по-прежнему преобладают лица пенсионного возраста.

Для улучшения медицинской помощи и принятия управленческих решений важно определение территориального риска по первичной инвалидности взрослого населения [2]. В 2016 г. к

территориям риска Иркутской области, где показатели достоверно превышали областной уровень более чем в 1,2 раза, отнесены 10 муниципальных образований: Катангский (117,4 на 10 тыс.), Баяндаевский (113,7), Нукутский (113,2) районы и др. В 2017 г. также зарегистрировано 10 территорий риска: Мамско-Чуйский (104,3 на 10 тыс.), Усть-Илимский (99,9), Эхирит-Булагатский (97,2) районы и др.

На снижение первичной инвалидности взрослого населения может влиять множество факторов, в т.ч. социально-экономические. А.М. Алленов при изучении влияния комплекса факторов на инвалидность установил, что в суммарной информативности всех показателей на долю демографических показателей приходится около 10%; социально-экономических показателей – 53%, ресурсов системы здравоохранения – 37% [1].

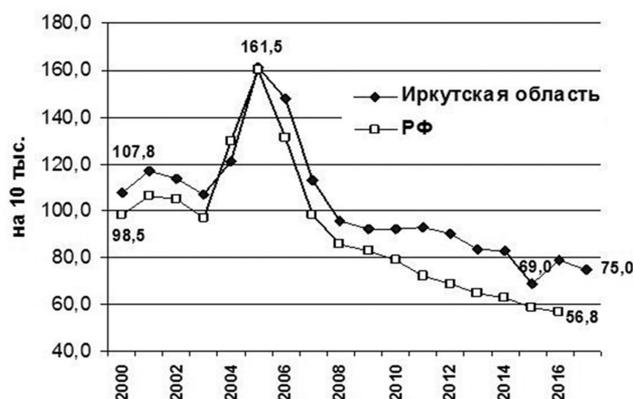
По данным рейтингового агентства «РИА Рейтинг» медиагруппы МИА «Россия сегодня», Иркутская область в течение последних 5 лет традиционно занимает низкие рейтинговые места по качеству жизни населения при ранжировании субъектов РФ от лучших к худшим – 69 место, в 2015 г. – 67 место [5]. Рейтинг учитывает комплекс из 72 показателей, объединённых в 11 групп, характеризующих основные аспекты качества жизни в регионе: уровень доходов населения, занятость населения и рынок труда, жилищные условия, безопасность проживания, демографическая ситуация, экологические и климатические условия, здоровье населения, уровень экономического развития и т.д.

Иркутская область среди 85 субъектов РФ занимала в 2016 г. по: среднему размеру назначенных пенсий 20-е место (17839 руб.); инвестициям в основной капитал (87807 руб./чел.) и среднемесячной номинальной начисленной зарплате (35510 руб.) – 21-е; валовому региональному продукту на душу населения – 22-е (443298 руб.); размеру прожиточного минимума трудоспособного населения – 31-е (10642 руб.), коэффициенту Джини – 47-е (0,372); общей площади жилых помещений на 1 чел. – 58-е (24,2 кв.м), среднему денежному доходу – 64-е (22268 руб.). По ресурсным показателям здравоохранения рейтинговые позиции Иркутской области были следующие: по числу коек – 7-е место (105,4 на 10 тыс.чел.), числу врачей – 39-е (46,9); численности среднего медперсонала – 43-е (110,8). По имеющимся данным, Иркутская область ухудшила рейтинговые позиции в 2017 г.

по: инвестициям в основной капитал – 22-е место (96471 руб.); размеру прожиточного минимума трудоспособного населения – 37-е (10648 руб.), среднему денежному доходу – 66-е (22412 руб.); коэффициенту Джини – 45-е место (0,371).

Следует отметить, что, несмотря на улучшение одного из индикаторов бедности в Иркутской области, процент лиц, имеющих доходы ниже величины прожиточного минимума, снизился с 35,5% в 2000 г. до 20,0% в 2017 г., по данному показателю область занимала в 2017 г. 11-е место среди неблагоприятных субъектов РФ. По уровню безработицы область среди неблагоприятных субъектов занимала 14-е место как в 2016 г. (8,8%, РФ – 5,5%), так и в 2017 г. (8,7%, РФ – 5,2%).

При проведении корреляционного



Динамика показателей первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области и РФ за 2000–2017 гг. (на 10 тыс. населения)

анализа больше всего сильных корреляционных связей было обнаружено между СЭП и показателями ВПИ взрослого населения Иркутской области по 9 причинам: злокачественные новообразования, последствия производственных травм, ВИЧ, туберкулез, болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, последствия травм, профессиональные болезни (табл.2).

Таблица 2

Абсолютное число коэффициентов корреляции Пирсона между показателями первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области и СЭП

Причины инвалидности	Корреляционные связи		
	сильные	средние	слабые
Злокачественные новообразования	12	2	1
Последствия производственных травм	12	2	1
ВИЧ	11	2	2
Туберкулез	10	5	0
Болезни эндокринной системы	10	4	1
Болезни системы кровообращения	10	4	1
Болезни органов дыхания	10	4	1
Последствия травм	10	4	1
Профессиональные болезни	10	3	2
Болезни глаза	0	13	2
Болезни уха	2	11	2
Болезни органов пищеварения	0	11	4
Болезни мочеполовой системы	0	11	4
Болезни нервной системы	0	10	5
Психические расстройства	5	9	1
Болезни костно-мышечной системы	0	7	8
Социально-экономические показатели	Корреляционные связи		
	сильные	средние	слабые
Стоимость мин.набора продуктов питания, руб.	10	6	0
Инвестиции в основной капитал, руб./чел.	10	5	1
Среднедушевой доход (СДД), руб./чел.	10	5	1
Среднемесячная начисленная зарплата, руб.	9	7	0
Прожиточный мин (ПМ) для всего населения, руб.	9	7	0
ПМ для трудоспособного населения, руб.	9	7	0
Валовый региональный продукт, руб./чел.	9	6	1
Средний размер пенсий, руб.	9	6	1
Общая площадь жилых помещений, м ² /чел.	9	6	1
Число коек на 10 тыс. чел.	8	7	1
Число лиц с доходами ниже ПМ, %	4	8	4
Уровень безработицы, %	3	8	5
Коэффициент Джини	2	9	5
Численность среднего медперсонала на 10 тыс.чел.	1	10	5
Число врачей на 10 тыс.чел.	0	5	11

Большинство корреляционных связей средней силы установлены между анализируемыми СЭП и показателями ВПИ взрослого населения Иркутской области вследствие 6 причин: болезни глаза, болезни уха, болезни органов пищеварения, болезни мочеполовой системы, болезни нервной системы, психические расстройства. Между показателями ВПИ вследствие болезней костно-мышечной системы и СЭП выявлено семь корреляционных связей средней силы и восемь связей слабой силы, т.е. преобладают слабые корреляционные связи.

Следует отметить, что сильные корреляционные связи не обнаружены между отдельными показателями ВПИ взрослого населения Иркутской области и числом врачей, а также незначительное число сильных связей (от 1 до 4) прослеживается с такими СЭП, как численность среднего медперсонала, коэффициент Джини, уровень безработицы и число лиц с доходами ниже прожиточного минимума (табл.2).

Заключение. В течение 2000-2017 гг. среди взрослого населения Иркутской области зарегистрировано снижение общего показателя первичной инвалидности, а также показателей по большинству причин, но отмечен рост показателей первичной инвалидности вследствие ВИЧ, злокачественных новообразований и болезней уха. В 2016 г. область вошла в первую десятку неблагоприятных субъектов РФ по первичной инвалидности взрослого населения вследствие 8 причин (ВИЧ, болезни уха и сосцевидного отростка, психические расстройства, последствия травм, в т.ч. производственных, болезни нервной системы, болезни костно-мышечной системы, болезни органов пищеварения) и всех причин в целом.

В Иркутской области снизилась доля лиц со II группой инвалидности

и увеличился удельный вес лиц с I и III группой инвалидности (последняя преобладает); в возрастной структуре сократилась доля лиц молодого возраста до 44 лет. В настоящее время в структуре причин первичной инвалидности взрослого населения первое место занимают злокачественные новообразования, сместив на второе место болезни системы кровообращения, на третьем месте – психические расстройства.

Между социально-экономическими показателями и показателями первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области установлены сильные корреляционные связи вследствие таких причин, как злокачественные новообразования, последствия производственных травм, ВИЧ, туберкулез, болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, последствия травм, профессиональные болезни.

Литература

1. Алленов А.М. Причины формирования разных уровней первичной инвалидности в субъектах Российской Федерации: многофакторный анализ / А.М. Алленов // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития. – 2015. – № 6. – С. 90-95. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_25076382_21858041.pdf (дата обращения 25.08.2016)

Allenov A.M. The reasons for the formation of primary disability of different levels in the entities of the Russian Federation: multifactorial analysis / A.M. Allenov // Medicine: topical issues and development trends. – 2015. – №6. – P. 90-95.

2. Анализ показателей первичной инвалидности взрослого населения в Республике Башкортостан / Р.М. Арсланов, Р.М. Халфин, И.Р. Валеев, Н.Х. Шарифутдинова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 53-59. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_26454188_56048867.pdf (дата обращения 25.04.2018)

Analysis of primary disability of adult population in the Republic of Bashkortostan / R.M. Arslanov, R.M. Khalfin, I.R. Valeev, N.Kh.

Sharafutdinova // Journal of Scientific Articles: Health and Education in the 21st Century. – 2016. – V. 18. – №4. – P. 53-59.

3. Инвалидность. Резолюция 66-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA66.9, 27 мая 2013 г. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R9-ru.pdf?ua=1&ua=1 (дата обращения 25.04.2018)

Disability. Resolution of the 66th World Health Assembly WHA66.9, 27 May 2013.

4. Медико-социальная экспертиза взрослого населения Алтайского края / И.А. Владимирова, А.Г. Гончаренко, В.Б. Колядо [и др.] // Социально-гигиенические подходы в решении фундаментальных и прикладных проблем современной медицины: мат-лы 49-й науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной медицины: материалы к решению фундаментальных и прикладных проблем современной медицины: материалы к решению фундаментальных и прикладных проблем современной медицины: материалы к решению фундаментальных и прикладных проблем современной медицины» / Под ред. В.В. Захаренкова. – Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2014. – С. 25-29. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_22465392_50436227.pdf (дата обращения 25.04.2018)

Medical and social examination of adult population in the Altai Territory / I.A. Vladimirova, A.G. Goncharenko, V.B. Kolyado [et al.] // Socio-hygienic approaches to solving fundamental and applied problems of modern medicine: Materials of the 49th scientific and practical conference with international participation «Hygiene, organization of public health and occupational pathology» and seven seminars «Topical problems of modern occupational pathology» / Ed. V.V. Zakharenkov. – Novokuznetsk: OOO Polygraphist, 2014. – P.25-29.

5. Рейтинг регионов по качеству жизни рейтингового агентства РИА Рейтинг медиагруппы МИА «Россия сегодня» URL: <http://riarating.ru/infografika/20180214/630082471.html> (дата обращения 10.09.2018)

Rating of regions according to the life quality made by the rating agency RIA Rating of the media group MIA «Russia Today» <http://riarating.ru/infografika/20180214/630082471.html>

6. Шамсияров Н.Н. Состояние инвалидности населения города Казани за 1995-2011 годы / Н.Н. Шамсияров, А.Н. Галиуллин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 45-49. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23642281_79176461.pdf (дата обращения 25.04.2018)

Shamsiyarov N.N. The state of disability of the population in the city of Kazan in 1995-2011 / N.N. Shamsiyarov, A.N. Galiullin // Bulletin of modern clinical medicine. – 2015. – V. 8. – №3. – P. 45-49.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.23

УДК 614.2 (571.56)

КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич – д.м.н., проф., акад. АН РС(Я), советник АН РС (Я), kukai1937@gmail.ru; **ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tfnauka@mail.ru.

В.Г. Кривошапкин, Л.Ф. Тимофеев

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): ИСТОРИЯ, РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

В статье представлен исторический экскурс по вопросам проведения первых медико-экологических исследований на территории республики, какие задачи при этом решались и какие результаты были получены при обследовании населения Вилюйской группы улусов. Важное значение придается медико-экологическим исследованиям и в настоящее время, особенно в свете последнего прецедента, случившегося на р. Ирелях летом 2018 г.

Ключевые слова: медико-экологический мониторинг, деятельность предприятий горнодобывающей промышленности, микроэлементозы, северные экосистемы, Арктика.

The article presents a historical insight on the first medical and environmental research in the Republic, what tasks were solved and what results were obtained in a survey of the population of the Vilyui group of uluses. Medical and environmental research is nowadays of great importance, especially in light of the last precedent on the River Ireliah in summer, 2018.

Keywords: medical and ecological monitoring, the activities of mining enterprises, microelementoses, northern ecosystems, the Arctic.

Введение. В соответствии с приоритетами проекта Стратегии социально-экономического развития Республики Саха (Якутия) до 2030 г. с определением основных направлений до 2050 г. (постановление Правительства Республики Саха (Якутия) от 26.12.2016 г. № 455) реализуется Программа комплексных научных исследований (КНИ) Республики Саха (Якутия), направленных на развитие её производительных сил и социальной сферы в 2016-2020 гг., утвержденная Министерством образования и науки Российской Федерации от 25.10.2016 г., Федеральным агентством научных организаций от 26.12.2016 г., Главой Республики Саха (Якутия) от 28.10.2016 г.

Основное содержание настоящей работы на данном этапе в соответствии с Программой КНИ определяется необходимостью проведения комплексного медико-экологического мониторинга состояния здоровья населения Республики Саха (Якутия) в зоне деятельности предприятий горнодобывающей промышленности. При этом **цель** мониторинга – своевременное выявление загрязнения окружающей среды и негативного его влияния на здоровье человека на ранних его стадиях с учетом территориальных и этнических особенностей, социально-экономического развития республики.

Результаты и обсуждение. Нами не раз подчеркивалось, что деятельность предприятий горнодобывающей промышленности чревата загрязнением окружающей среды приоритетными для разрабатываемого месторождения тяжелыми и редкоземельными металлами с последующим их попаданием через речные экосистемы в пищевую цепочку: фито-, зообентос – рыбное население – пойменная растительность – молоко, мясо домашних/диких животных и птиц – человек, с дальнейшим развитием тяжелых соматических и неврологических заболеваний, вошедших в литературу под общим названием микроэлементозы. Кроме того, остался в памяти печальный прецедент в Вилуйской группе улусов, когда в результате халатной деятельности предприятий компании АЛРОСА в 1980-1990 гг. среди населения резко выросла заболеваемость аномалиями развития детей – до 6 раз, злокачественными образованиями – до 1,5-2

раз, что получило объяснение в наших совместных с томскими генетиками исследованиях как проявление химического мутагенеза. Также значительно выросла заболеваемость эндокринной патологией – до 4-6 раз, патологией системы крови – до 2-3, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной и других систем органов – от 1,5 до 2 раз. Появились признаки негативных тенденций в демографических показателях населения [1].

Как и ожидалось, в биологических средах человека – в волосах и крови, значительно повысилось содержание как микроэлементов, представляющих собой естественный геохимический фон, так и микроэлементов, входящих в состав кимберлита Верхнемунского кимберлитового поля, к которому относятся месторождения алмазов в бассейне р. Вилуй. Так, уровень марганца в крови превышал нормативные его значения в 3-4 раза, алюминия – в 2,5; серебра в волосах – в 2-3 и более раз, бора – в 2 раза, алюминия, марганца, никеля, титана, хрома – многократно.

Полученные данные свидетельствовали о том, что:

1) деятельность алмазодобывающих предприятий привела к загрязнению экосистемы р. Вилуй микроэлементами, входящими в состав кимберлита и элементами естественного геохимического фона данной провинции;

2) техногенные загрязнители в виде тяжелых редкоземельных металлов включились в экологическую/пищевую цепочку с накоплением их в организме человека с развитием тяжелой соматической и неврологической патологии человека.

Из литературы известно, что микроэлементы как следствие промышленного загрязнения окружающей среды влияют на живую клетку и организм в целом, прежде всего, путем: 1) воздействия на геном живой клетки; 2) подавления иммунологической реактивности, где их действие осуществляется путем активации рецессивных генов; 3) воздействия на различные ферментативные и обменные процессы, постоянно протекающие в живом организме [2-7].

Значительные сдвиги произошли в параметрах иммунологического гомеостаза: у более 1/2 всех обследованных

резко сниженными оказались показатели как клеточного, так и гуморального и естественного иммунитета. В наибольшей степени изменения проявились на показателях Т-системы иммунитета, фагоцитоза и гуморальной защиты организма (Ig A, Ig M). Как и при анализе заболеваемости, иммунологический гомеостаз страдал в зависимости от того, на каком расстоянии от источников загрязнения проживало население. Так, показатели Т-системы иммунитета в пос. Слюдюкар были сниженными у 40,7%, в пос. Бордон – у 36,5, в пос. Жархан – у 28,9% обследованных, фагоцитарная активность лейкоцитов в пос. Слюдюкар было подавлено у 75,0%, пос. Бордон – у 37,7, пос. Жархан – у 29,0% обследованных, Ig A снижен в пос. Слюдюкар – у 70,0%, пос. Бордон – у 55,4, пос. Жархан – у 39,0% обследованных. Установленная закономерность свидетельствует о том, что: 1) характер выявленных нарушений иммунологического гомеостаза находится в прямой связи с уровнем общей заболеваемости населения и определяет её; 2) степень нарушения показателей иммунологического гомеостаза определяется интенсивностью промышленного загрязнения – она становится выше по мере приближения к предприятиям алмазодобывающей промышленности и к Вилуйскому водохранилищу.

Эти данные были получены участниками научно-исследовательской экспедиции, организованной распоряжением президиума СО РАН № 406 от 10 мая 1989 г. Начальником экспедиции был назначен заведующий отделом охраны природы президиума ЯНЦ СО РАН доктор биологических наук Д.Д. Саввинов. Медицинскую часть экспедиции было доверено возглавить проф. В.Г. Кривошапкину. Результаты исследований были оформлены в виде научного отчета, представленного учредителю экспедиции после тщательной независимой экспертизы, кроме того, материалы экспедиции опубликованы в многочисленных публикациях в виде научных статей и монографий.

Практическим выходом результатов экспедиций явилось то, что для «восстановления здоровья населения и экологии региона» компания АЛРОСА до настоящего времени выплачивает в

бюджет 8 районов алмазодобывающей провинции двухпроцентные отчисления от миллиардных прибылей компании.

Последнее десятилетие характерно тем, что алмазодобыча уверенно продвигается в Арктическую зону республики – разрабатываются Томторское месторождение редкоземельных металлов (ниобия), Анабарское месторождение алмазов, со следующего года начнется освоение Мангазейского серебро-ртутного месторождения и т.д.

При этом не учитываются два важных фактора:

1) северные экосистемы, в особенности Арктическая, характеризуются весьма ограниченной экологической ёмкостью, следовательно, они менее устойчивы к антропогенному и техногенному загрязнению. В этих условиях даже минимальные концентрации загрязнения, накапливаясь за относительно короткий период времени, могут возрасти до токсических значений.

2) Арктика – территория компактного проживания коренных малочисленных народов Севера (КМНС). При этом загрязнение окружающей среды и включение тяжелых редкоземельных металлов в пищевую цепочку в условиях северных/арктических экосистем может трагическим образом отразиться на судьбе населяющих их этносов.

Для исключения негативного влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения в зоне деятельности горнодобывающих предприятий нами разработана методика медико-экологического мониторинга. Медико-экологический мониторинг представляет собой динамичное с периодичностью в 3 или 5 лет изучение загрязнения окружающей среды, в частности речной системы, приоритетными для данного месторождения тяжелыми и редкоземельными металлами, появления тех же металлов в крови человека, выявление клинических, функционально-морфологических и физиологических параметров патологии, связанной со сдвигами в микроэлементном гомеостазе и развитии микроэлементозов человека в ранних (обратимых) их стадиях, изучение состояния иммунной системы, основных видов обмена – липидного, углеводного, качества жизни населения, демографических показателей (рождаемость, смертность, ожидаемая продолжительность жизни), а также заболеваемости населения.

С использованием разработанной методики проведен первый (исходный)

этап медико-экологического мониторинга здоровья населения в зоне Томторского месторождения редкоземельных металлов. С этой целью в период с 2015 по 2017 г. обследовано население четырех поселков Оленекского и Анабарского национальных районов с охватом 1237 чел. Отбор лиц для комплексного обследования проводился методом случайной выборки, охват обследованием в выборке составил не менее 70%. Три из четырех поселков (Жилинда, Харыйалах, Оленек – Оленекского, Юрюнг-Хая – Анабарского районов) представляли собой поселения компактного проживания КМНС.

Первый (исходный) этап мониторинга состоял в изучении радиационной обстановки, содержания микроэлементов в окружающей среде, содержания тех же микроэлементов в крови человека, основных показателей иммунологического гомеостаза – АФП, РЭА, гамма-ИФН, Ил-6, Ил-18, СРБ, показателей липидного, углеводного обмена, адаптационной возможности сердечно-сосудистой системы по Мавевскому, функционально-морфологических показателей основных систем органов, структуры заболеваемости населения по системам органов, основных демографических показателей – рождаемости, смертности, продолжительности жизни и др., инвалидности, качество жизни по анкете ВОЗ КЖ-100.

Данные первого этапа мониторинга доложены на первом Республиканском экологическом съезде, а также опубликованы в печати.

Исследование загрязнения микроэлементами звеньев пищевой цепочки становится важным и обязательным условием при аварийных ситуациях, например, при прорыве дамбы дренажных котлованов и хвостохранилищ, когда речная экосистема загрязняется микроэлементами, входящими в состав кимберлита и микроэлементами, представляющими собой естественный геохимический фон провинции.

Подобный прецедент случился летом 2018 г., когда произошел прорыв дамбы дренажного котлована на р. Ирелях, что привело к массивному загрязнению р. Вилюй. Авария вызвала закономерную озабоченность общественности и населения республики. Научной общественности предстоит дать научно обоснованное заключение о масштабах экологического ущерба, нанесенного аварией на окружающую среду и здоровье населения бассейна р. Вилюй.

По данным анализа пробы воды, взятой в окрестностях с. Верхневилюйск 14 сентября 2018 г., проведенного Испытательным центром химического и почвенного факультетов МГУ, содержание марганца превышало нормативные значения в 26, железа – 23, алюминия – 27, меди – 31 раз. Тогда как содержание бария, свинца, стронция и титана, входящих в состав кимберлита Верхневилюйского поля, было ниже нормативных значений от 3 до 13 раз [8]. Остальные микроэлементы, уровень которых в пике загрязнения был до 30 раз выше нормативных значений, не входят в состав кимберлита и представляют собой естественный геохимический фон данной алмазодобывающей провинции.

Предстоящие медико-экологические исследования по выяснению экологических и медицинских последствий произошедшей аварии, связанной с прорывом дамбы дренажных котлованов на р. Ирелях, призваны решить следующие задачи:

1) изучить содержание в звеньях пищевой цепочки: вода – ткани рыб – пойменная растительность – молоко – мясо диких/домашних животных и птиц – биологические среды человека тех микроэлементов, содержание которых в воде р. Вилюй в пике загрязнения превышало нормативные значения.

2) провести строгий учет в приречных поселениях лиц, остро заболевших в период максимального загрязнения р. Вилюй. Особо обратить внимание на острую патологию системы кровообращения (миокардиты, миокардиопатии), органов пищеварения (энтериты, острые гепатиты, панкреатиты), нервной системы (энцефалиты, менингиты), мочеполовой системы (пиелиты).

У всех этих лиц следует взять кровь из вены на микроэлементы, содержание которых в воде превышало нормативные значения. При положительных результатах анализов крови и при наличии клинических признаков острого микроэлементоза необходимо организовать лечение, медико-социальную реабилитацию и диспансеризацию пострадавших.

Заключение. С учетом особенностей северных/арктических экосистем (хрупкость, ограниченная ёмкость, короткая трофическая цепь), малочисленности коренного населения и отрицательного тренда в демографии (якуты, КМНС), особенностей промышленного производства на Севере, представленного преимущественно

горнодобывающей отраслью, предприятиями переработки нефти и газа (в перспективе), и с целью предупреждения медицинских последствий загрязнения первоочередными задачами являются:

1) медико-экологический мониторинг – единственное безальтернативное и обязательное условие добычи полезных ископаемых на территории Республики Саха (Якутия);

2) добывающая полезные ископаемые на территории республики организация обязана финансировать медико-экологический мониторинг, что должно закрепиться правовым актом Республики Саха (Якутия);

3) научно-исследовательское учреждение, занимающееся медико-экологическим мониторингом, должно быть оснащено современным аналитическим оборудованием и обеспече-

но соответствующими кадровыми ресурсами.

Литература

1. Кривошапкин В.Г. Медико-экологический мониторинг в зоне деятельности предприятий горнодобывающей промышленности в Республике Саха (Якутия) / В.Г. Кривошапкин, Л.Ф. Тимофеев // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 52-53.

Krivoshapkin V.G. Medical and environmental monitoring in the area of mining enterprises in the Republic of Sakha (Yakutia) / V.G. Krivoshapkin, L.F. Timofeev // Yakut Medical Journal. – 2018. – №3. – P. 52-53.

2. Дубинин Н.П. Общая генетика / Н.П. Дубинин. – М.: Наука, 1986. – 560 с.

Dubinina N.P. General genetics / N.P. Dubinin. – M.: Science, 1976. – 560 p.

3. Бочков Н.П. Генетика человека: наследственность и патология / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1978. – 384 с.

Bochkov N.P. Human genetics: heredity and pathology / N.P. Bochkov. – M.: Medicine, 1978. – 384 p.

4. Обзор ВОЗ Immunodeficiency, 1978.

WHO Review of Immunodeficiency, 1978.

5. Бертокс П. Стратегия защиты окружающей среды от загрязнителей / П. Бертокс, Д. Радд. – М.: Мир, 1980. – 606 с.

Bertoks P. Strategy for the protection of the environment from pollutants / P. Bertoks, D. Rudd. – M.: Mir, 1980. – 606 p.

6. Пианка Э. Эволюционная экология / Э. Пианка. – М.: Мир, 1981. – 400 с.

Pianka E. Evolutionary Ecology / E. Pianka. – M.: Mir, 1981. – 400 p.

7. Алтухов Ю.П. Наследственность человека и окружающая среда / Ю.П. Алтухов, О.Л. Курбатова // Наследственность человека и окружающая среда. – М.: Наука, 1984. – С.7-34.

Altukhov Yu.P. Human heredity and the environment / Yu.P. Altukhov, O.L. Kurbatova // Human heredity and the environment. – M.: Science, 1984. – P. 7-34 p.

8. Яковлев Д.А. Вещественный состав кимберлитов Верхнемуонунского поля (Якутия): автореф. дисс. ... канд. г.-м. наук / Д.А. Яковлев. – Иркутск, 2007. – 22 с.

Yakovlev D.A. The material composition of kimberlites of Verkhnemunsky field (Yakutia): author. diss. ... cand. g- m. sciences / D.A. Yakovlev. – Irkutsk, 2007. – 22 p.

А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова

КОМОРБИДНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С ЛИПИДНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЯКУТОВ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.24

УДК616:611.329 (=512.157)

Проведена оценка ассоциации клинических проявлений рефлюксной болезни с липидно-метаболическими показателями у лиц якутской национальности. Исследование выявило вклад компонентов метаболического синдрома, в частности абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и триглицеридов, в развитие диспепсических симптомов, таких как вздутие, тяжесть в эпигастрии, пищеводного (отрыжка) и внепищеводного проявлений (ночной кашель) рефлюксной болезни.

Ключевые слова: артериальное давление, липиды, метаболический синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидность, логистическая регрессия.

An assessment of the association of the clinical manifestations of reflux disease with lipid-metabolic parameters in individuals of the Yakut nationality was carried out. The study revealed the contribution of components of metabolic syndrome, in particular abdominal obesity, arterial hypertension and triglycerides, to the development of dyspeptic symptoms, such as bloating, heaviness in the epigastrium, esophageal (belching) and out-of-esophageal manifestations (night cough) of reflux disease.

Keywords: blood pressure, lipids, metabolic syndrome, gastroesophageal reflux disease, comorbidity, logistic regression.

Введение. Актуальность вопросов, связанных с проблемой коморбидности органов пищеварения и метаболического синдрома (МС), в настоящее время уже не требует особого предисловия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является многофакторным заболеванием, вызывает местное хроническое воспаление, которое увеличивает риск развития пищевода Барретта (ПБ) и аденокарциномы пищевода (АКП). Однако не у каждого пациента с ГЭРБ развиваются вышеуказанные грозные

осложнения, что свидетельствует о том, что в патогенезе ПБ и АКП могут существовать и другие воспалительные механизмы. Известно, что абдоминальное ожирение как центральный компонент МС способствует гастроэзофагеальному рефлюксу. Предполагается, что абдоминальное ожирение, которое вызывает системное воспаление, характеризующееся увеличением циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая С-реактивный белок, лептин, интерлейкин-6 и α-фактор некроза опухолей, также способствует развитию ПБ и АКП [7, 8, 11]. В связи с этим особый интерес вызывает изучение сочетанного течения ГЭРБ и МС. В настоящее время имеются единичные работы в России [3-5], посвященные коморбидности этих заболеваний в от-

дельных группах населения, при этом результаты исследований требуют обобщения и дополнения.

Цель исследования: оценить ассоциацию клинических проявлений рефлюксной болезни с липидно-метаболическими показателями у лиц якутской национальности.

Материалы и методы исследования. Все пациенты были осведомлены об участии в исследовании и добровольно подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем СО РАМН (протокол №24 от 29 июня 2010 г.). Исследование проведено на базе отделения неотложной терапии Республиканской больницы №2 – Цен-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., ст. преподаватель, Aleksaykt@mail.ru, **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, Kyles@list.ru.

тра экстренной медицинской помощи и гастроэнтерологического отделения Якутской городской клинической больницы в течение 2010-2013 гг. Критериями включения в исследование явились наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), лица якутской национальности и подписанное информированное согласие на исследование.

В анализ включены 100 пациентов с ГЭРБ якутской национальности. Доля мужчин составила 37%, женщин – 63%. Средний возраст составил 46,9 (SD=11,35) лет.

Всем пациентам проведены следующие методы обследования: заполнение специально разработанной анкеты, включающей вопросы социально-демографической характеристики, жалобы, анамнестические и антропометрические данные, данные о наследственности, физической активности, наличии вредных привычек; биохимический анализ крови: глюкоза (ммоль/л), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), расчет индекса атерогенности (ИА) по формуле: $IA = (ОХС - ХС-ЛПВП) / ХС-ЛПВП$, ммоль/л; эзофагогастродуоденоскопия. ГЭРБ диагностировали на основании рекомендаций клиники Мейо и Монреальского консенсуса от 2006 г.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19. Для выявления соответствия данных закону нормального распределения использовали тест Колмогорова – Смирнова с поправкой

Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка. Для оценки связи клинических симптомов ГЭРБ с компонентами МС был использован метод бинарной логистической регрессии с принудительным включением предикторов. В качестве зависимой переменной поочередно взяты клинические симптомы, а независимыми переменными явились липидно-метаболические показатели: окружность талии (ОТ), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), уровни ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, глюкозы натощак и потспрандиальный уровень глюкозы (ППУГ). Для составления уравнения регрессии первоначально провели сравнение двух независимых выборок непараметрическим тестом Манна-Уитни в зависимости от наличия того или иного клинического признака (Климова Т.М., с.н.с. СВФУ). При выявлении статистически значимых различий по липидно-метаболическим показателям эти симптомы включались для дальнейшего логистического регрессионного анализа. Качество бинарной классификации оценивали по площади под ROC-кривой.

Результаты и обсуждение. По результатам сравнения выявлены наиболее статистически значимые различия метаболических показателей при пищеводном (отрыжка) и внепищеводном симптомах ГЭРБ (ночная кашель), диспепсических проявлениях (вздутие, тяжесть в эпигастрии), а также при наличии храпа во время сна (табл. 1, 2). Для построения математической модели логистической регрессии в качестве зависимой переменной поочередно взяты клинические симптомы ГЭРБ,

независимых переменных – липидно-метаболические показатели.

Из пищеводных симптомов только при отрыжке выявлены различия в средних значениях ОТ, САД, ДАД, ТГ и ХС ЛПНП (табл. 1). Но вместе с тем при применении логистического регрессионного анализа отрыжка имела положительную связь с ОТ: $V(SE) = 0,056(0,013)$, $p < 0,001$, $Exp(B) = 1,058$; уровнем АД: САД $V(SE) = 0,040(0,013)$, $p < 0,01$, $Exp(B) = 1,040$; ДАД $V(SE) = 0,091(0,024)$, $p < 0,001$, $Exp(B) = 1,096$ и липидами крови: ТГ $V(SE) = 1,148(0,331)$, $p < 0,001$, $Exp(B) = 3,152$; ХС ЛПНП $V(SE) = 0,557(0,229)$, $p < 0,05$, $Exp(B) = 1,745$.

При сравнительной оценке внепищеводных симптомов ГЭРБ получены различия при ночном кашле с уровнем САД и ДАД (табл.1). У лиц с наличием ночного кашля средние величины САД и ДАД имели наиболее высокие показатели в сравнении с пациентами без данного внепищеводного симптома. Логистический регрессионный анализ подтвердил зависимость ночного кашля от АД: САД $V(SE) = 0,040(0,017)$, $p < 0,05$, $Exp(B) = 1,041$; ДАД: $V(SE) = 0,064(0,030)$, $p < 0,05$, $Exp(B) = 1,066$.

У обследованных нами пациентов с чувством тяжести в эпигастрии получены более значимые различия по ОТ, уровням АД, значениям ТГ и ХС ЛПНП в сравнении с лицами без данного симптома (табл. 2). При проведении логистической регрессии мы подтвердили, что наибольший вклад в развитие такого симптома, как тяжесть в эпигастрии, вносят ОТ ($V(SE) = 0,050(0,013)$, $p < 0,001$, $Exp(B) = 1,051$), артериальное давление (САД: $V(SE) = 0,023(0,012)$, $p < 0,05$, $Exp(B) = 1,023$; ДАД: $V(SE) =$

Таблица 1

Клинические симптомы ГЭРБ и компоненты МС у лиц якутской национальности

Показатель		Наличие отрыжки		p	Наличие ночного кашля		p
		Наличие отрыжки	Отсутствие отрыжки		Наличие ночного кашля	Отсутствие ночного кашля	
ОТ, см.	M (SD)	102(16,40)	84(17,39)	0,000	99(19,21)	90(18,75)	0,068
	Me (Q25-Q75)	103,5(96-113)	78(73-97)		103(83,5-113)	80(75-103)	
САД, мм.рт.ст.	M (SD)	133 (14,67)	121 (19,29)	0,001	137(17,58)	124(18,01)	0,017
	Me (Q25-Q75)	130(120-140)	120(110-130)		135(123-149)	120(110-140)	
ДАД, мм.рт.ст.	M (SD)	86 (7,44)	76 (12,67)	0,000	85,63(10,31)	78,51(11,89)	0,023
	Me (Q25-Q75)	90(80-90)	80(60-90)		90,00(80-90)	80(70-90)	
ТГ, ммоль/л	M (SD)	1,76 (0,91)	1,16 (0,5)	0,000	1,52(0,69)	1,37(0,79)	0,263
	Me (Q25-Q75)	1,67(1,02-2,30)	1,02(0,71-1,44)		1,44(1,01-2,05)	1,17(0,77-1,72)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	M (SD)	1,34 (0,55)	1,32 (0,28)	0,368	1,25(0,35)	1,34(0,42)	0,810
	Me (Q25-Q75)	1,21(1,03-1,49)	1,29(1,14-1,52)		1,34(0,97-1,50)	1,28(1,11-1,50)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	M (SD)	3,59 (0,91)	3,06 (1,02)	0,010	3,31(0,96)	3,26(1,02)	0,705
	Me (Q25-Q75)	3,82(2,89-4,18)	3,13(2,21-3,82)		3,36(2,88-4,10)	3,28(2,49-3,94)	
Глюкоза, ммоль/л	M (SD)	5,60 (1,17)	5,22 (1,05)	0,075	5,25(1,11)	5,39(1,12)	0,851
	Me (Q25-Q75)	5,65(4,83-6,20)	5,10(4,35-5,85)		5,55(4,24-6,10)	5,20(4,67-6,18)	
ППУГ, ммоль/л	M (SD)	6,48 (1,25)	6,3 (1,49)	0,794	6,06(1,49)	6,54(1,31)	0,634
	Me (Q25-Q75)	6,10(5,46-7,62)	7,00(5,47-7,63)		6,02(5,05-7,32)	6,20(5,60-7,65)	

Примечание. В табл. 1-2 M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q25-Q75 – 25 и 75 квартили распределения; p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп.

Клинические симптомы ГЭРБ и компоненты МС у лиц якутской национальности

Показатель	Наличие тяжести эпигастрии		Отсутствие тяжести эпигастрии		р	Наличие вздутия		Отсутствие вздутия		р	Наличие храпа во время сна		Отсутствие храпа во время сна		р
	М (SD) Me (Q25-Q75)	99,5 (17,84) 102 (79,0-112,0)	84(17,00) 78 (73-96,5)	122 (20,82) 120 (110-140)		84 (7,58) 79 (72-97)	132(13,17) 130 (120-140)	84 (8,26) 87,5 (80-90)	120 (100-130) 80 (60-90)		119 (20,87) 76 (3,58)	130 (120-140) 90 (80-90)	104(15,58) 104,5 (97-115)	77(10,50) 77 (70-80)	
САД, мм.рт.ст	M (SD) Me (Q25-Q75)	130 (120-140) 83 (9,79)	120 (110-140) 76 (12,72)	122 (20,82) 120 (110-140)	0,027	132(13,17) 130 (120-140)	84 (8,26) 87,5 (80-90)	120 (100-130) 80 (60-90)	119 (20,87) 76 (3,58)	130 (120-140) 90 (80-90)	0,000	104(15,58) 104,5 (97-115)	77(10,50) 77 (70-80)	117(17,89) 110 (105-130)	0,000
ДАД, мм.рт.ст	M (SD) Me (Q25-Q75)	85 (80-90) 1,64 (0,93)	80 (60-90,0) 1,18 (0,55)	80 (60,0-90,0) 1,04 (0,74-1,45)	0,005	84 (8,26) 87,5 (80-90)	1,57(0,92) 1,39 (0,87-2,17)	1,23(0,57) 1,07 (0,79-1,49)	76 (3,58) 1,28(0,31)	90 (80-90) 1,76(0,89)	0,001	86,5(7,16) 90 (80-90)	72(11,59) 70 (60-80)	110 (105-130) 70 (60-80)	0,000
ТГ, ммоль/л	M (SD) Me (Q25-Q75)	1,51 (0,91-2,30) 1,35 (0,51)	1,04 (0,74-1,45) 1,30 (0,29)	1,04 (0,74-1,45) 1,30 (0,29)	0,013	87,5 (80-90) 1,57(0,92)	1,39 (0,87-2,17) 1,37(0,48)	1,23(0,57) 1,07 (0,79-1,49)	1,28(0,31) 1,27 (1,06-1,45)	1,76(0,89) 1,64 (1,05-2,30)	0,097	1,76(0,89) 1,64 (1,05-2,30)	1,03(0,42) 0,96 (0,69-1,39)	1,03(0,42) 0,96 (0,69-1,39)	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	M (SD) Me (Q25-Q75)	1,23 (1,05-1,50) 3,50 (0,95)	1,28 (1,12-1,51) 3,08 (1,02)	1,28 (1,12-1,51) 3,08 (1,02)	0,814	1,35 (0,51) 1,23 (1,05-1,50)	1,37(0,48) 1,30 (1,12-1,56)	1,28(0,31) 1,27 (1,06-1,45)	1,27 (1,06-1,45) 3,12 (1,05)	1,36(0,49) 1,26 (1,07-1,55)	0,368	1,36(0,49) 1,26 (1,07-1,55)	1,34(0,28) 1,30 (1,17-1,51)	1,34(0,28) 1,30 (1,17-1,51)	0,669
ХС ЛПНП, ммоль/л	M (SD) Me (Q25-Q75)	3,75 (2,79-4,23) 5,53 (1,22)	3,18 (2,26-3,83) 5,23 (0,99)	3,18 (2,26-3,83) 5,23 (0,99)	0,036	3,75 (2,79-4,23) 5,53 (1,22)	3,66 (2,81-4,10) 5,40 (1,26)	3,19 (2,34-3,85) 5,34 (0,95)	3,12 (1,05) 3,19 (2,34-3,85)	3,53(1,06) 3,82 (2,894,40)	0,134	3,53(1,06) 3,82 (2,894,40)	3,03(0,90) 3,18 (2,40-3,74)	3,03(0,90) 3,18 (2,40-3,74)	0,012
Глюкоза ммоль/л	M (SD) Me (Q25-Q75)	5,60 (4,80-6,20) 6,15(1,27)	5,00 (4,40-6,02) 6,91 (1,34)	5,00 (4,40-6,02) 6,91 (1,34)	0,147	5,40 (1,26) 5,40 (4,46-6,20)	5,40 (1,26) 5,40 (4,46-6,20)	5,20 (4,62-6,10) 6,72(1,25)	5,34 (0,95) 5,20 (4,62-6,10)	5,63(1,32) 5,90 (4,46-6,42)	0,825	5,63(1,32) 5,90 (4,46-6,42)	5,13(0,77) 5,10 (4,71-5,55)	5,13(0,77) 5,10 (4,71-5,55)	0,029
ППУГ, ммоль/л	M (SD) Me (Q25-Q75)	5,80 (5,40-6,50) 7,53 (6,25-7,70)	6,91 (1,34) 7,53 (6,25-7,70)	6,91 (1,34) 7,53 (6,25-7,70)	0,059	6,25(1,39) 5,90 (5,29-7,25)	6,25(1,39) 5,90 (5,29-7,25)	6,72(1,25) 7,20 (5,77-7,65)	6,72(1,25) 7,20 (5,77-7,65)	6,27(1,41) 6,00 (5,34-7,67)	0,214	6,27(1,41) 6,00 (5,34-7,67)	7,02(0,86) 7,25 (6,10-7,70)	7,02(0,86) 7,25 (6,10-7,70)	0,194

=0,054(0,019), $p < 0,01$, $\text{Exp}(B)=1,055$) и липиды крови (ТГ: $B(SE)=0,866(0,309)$, $p < 0,01$, $\text{Exp}(B)=2,377$; ХС ЛПНП: $B(SE)=0,432(0,217)$, $p < 0,05$, $\text{Exp}(B)=1,541$).

У лиц с наличием жалоб на вздутие живота наблюдались наиболее высокие цифры САД, ДАД и ОТ, чем у пациентов с отсутствием вздутия (табл.2). При этом получили положительную ассоциацию вздутия с ОТ ($B(SE)=0,041(0,012)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=1,042$); показателями САД ($B(SE)=0,042(0,013)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=1,043$); ДАД ($B(SE)=0,064(0,020)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=1,067$) и лишь с одним показателем липидного профиля – триглицеридами ($B(SE)=0,622(0,290)$, $p < 0,05$, $\text{Exp}(B)=1,863$).

Также проведен сравнительный анализ липидно-метаболических показателей у обследованных нами пациентов с наличием храпа во время сна. При этом высокие липидно-метаболические показатели получены в группе пациентов с ГЭРБ и наличием храпа во сне, кроме значений ХС ЛПВП и постпрандиального уровня глюкозы (табл.2). Математическая модель логистической регрессии показала ассоциацию храпа во время сна с ОТ ($B(SE)=0,130(0,024)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=1,138$); показателями САД ($B(SE)=0,066(0,017)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=1,069$); ДАД ($B(SE)=0,163(0,035)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=1,177$) и значениями ТГ ($B(SE)=1,766(0,456)$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B)=5,848$), ХС ЛПНП ($B(SE)=0,518(0,228)$, $p < 0,05$, $\text{Exp}(B)=1,678$) и глюкозы ($B(SE)=0,431(0,206)$, $p < 0,05$, $\text{Exp}(B)=1,539$).

Таким образом, оценка взаимосвязи клини-

ческих симптомов ГЭРБ с критериями МС у лиц якутской национальности выявила вклад абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и триглицеридов в развитие диспепсических симптомов (вздутие, тяжесть в эпигастрии), пищеводного (отрыжка) и внепищеводного проявлений (ночной кашель) ГЭРБ. В соответствии с вышеизложенным можно предположить, что липидно-метаболические нарушения и абдоминальное ожирение, а не значение индекса массы тела, являются одним из сильных предикторов развития ГЭРБ. Взаимосвязь симптомов ГЭРБ с показателями АД многофакторна, поскольку, с одной стороны, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс может запускать каскад патогенетических механизмов, инициирующих дестабилизацию коронарного кровотока, ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма [6], а с другой – артериальная гипертензия вызывает нарушение микроциркуляции и гемодинамики внутренних органов, а также используется для лечения артериальной гипертензии антагонисты кальция снижают тонус нижнего сфинктера пищевода и подавляют мышечное сокращение в самом пищеводе.

При сравнительном анализе лечения артериальной гипертензии в нашем исследовании антагонисты кальция получали 14% пациентов. Следует отметить, что в предыдущей нашей работе анализ клинической картины рефлюксной болезни показал, что ведущим симптомом является изжога, вне зависимости от этнической принадлежности и наличия или отсутствия МС. При наличии метаболического синдрома рефлюксная болезнь характеризовалась полиморфностью клинических проявлений и атипичным течением. При ассоциации рефлюксной болезни и МС вне зависимости от этнической принадлежности больных чаще констатирован диспепсический симптомокомплекс. Следующей характерной особенностью проявления рефлюксной болезни у пациентов с метаболическим синдромом являлось наличие достаточно высокой частоты внепищеводной симптоматики [1, 2].

Заключение. Анализ взаимосвязи клинических проявлений рефлюксной болезни с липидно-метаболическими показателями показал, что у якутов наличие пищеводного (отрыжка) и внепищеводного (ночной кашель) и диспепсических (вздутие, тяжесть в эпигастрии) проявлений ГЭРБ положительно ассоциируется с ОТ, показателями АД, ТГ и ХС ЛПНП, которые при

высоких показателях повышают риск смертности от сердечно-сосудистых и онкологических осложнений. В связи с этим коррекция липидно-метаболических факторов риска имеет важное значение в лечении ГЭРБ у лиц с метаболическим синдромом, что требует совместного участия специалистов кардиологического и гастроэнтерологического профиля.

Работа проведена в рамках научно-исследовательского проекта «Метаболический синдром и хронические неинфекционные заболевания среди жителей Якутии» (регистрационный номер ЯГУ: 11-01М.2009.).

Литература

1. Асекритова А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с метаболическим синдромом у жителей Якутии / А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова, Э.А. Емельянова // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С.6-8.
2. Асекритова А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с метаболическим синдромом у жителей Якутии / А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова, Э.А. Емельянова // Yakut Medical Journal. – 2015. – №1. – P.6-8.
3. Асекритова А.С. Липидно-метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова // Атеросклероз. – 2015. – №3. – С.63-71.

Asekritova A.S. Lipid-metabolic risk factors for chronic non-communicable diseases in individuals with gastroesophageal reflux disease / A.S. Asekritova, E.S. Kylbanova // Atherosclerosis. – 2015. – №3. – P.63-71.

3. Бондаренко Е.Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности ГЭРБ у больных с абдоминальным ожирением: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : Е.Ю. Бондаренко. – М., 2010. – 23 с.

Bondarenko E.Yu. Clinical endoscopic and morphological features of GERD in patients with abdominal obesity: PhD thesis abstract / E.Y. Bondarenko. – M., 2010. – 23 с.

4. Качина А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: хронобиологические показатели сердечно-сосудистой системы и факторы кардиоваскулярного риска: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / А.А. Качина. – Пермь, 2013. – 18 с.

Kachina A.A. Gastroesophageal reflux disease and obesity: chronobiological indicators of the cardiovascular system and cardiovascular risk factors: PhD thesis abstract: 14.01.04 / A.A. Kachina. – Perm, 2013. – 18 с.

5. Ксенева С.И. Клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с избыточной массой тела / С.И. Ксенева, Е.В. Бородулина, В.В. Удут // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов. – М., 2018. – С. 153-154.

Kseneva S.I. Clinical features of gastroesophageal reflux disease in overweight patients / S.I. Kseneva, E.V. Borodulina, V.V. Udut // Collection of theses of the XIII National Congress of Physicians. – M., 2018. – P. 153-154.

6. Хлынова О.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертен-

зией и кислотозависимыми заболеваниями / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.Н. Береснева, А.В. Агафонов // Казанский медицинский журнал. – Пермь, 2013. – №1. – С. 80-85.

Khlynova O.V. The problem of comorbidity, taking into account the state of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension and acid-related diseases / O.V. Khlynova, A.V. Tuyev, L.N. Beresneva, A.V. Agafonov // Kazan Medical Journal. – 2013. – №1. – P. 80-85.

7. Abdominal Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Ratio Is Associated with Increased Risk of Erosive Esophagitis / EY Ze, BJ Kim, H Kang, JG Kim // Dig Dis Sci. – 2017. – V.62(5). – P.1265-1271. doi: 10.1007/s10620-017-4467-4

8. Metabolic syndrome in relation to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Results from a large population-based case-control study in the Clinical Practice Research Datalink / J Drahos, L Li, SS Jick, MB Cook // Cancer Epidemiol. – 2016. – V.42 (9). doi: 10.1016/j.canep.2016.02.008.

9. Obesity increases the risk of erosive esophagitis but metabolic unhealthiness alone does not: a large-scale cross-sectional study / M.K. Baeg, S.H. Ko, S.Y. Ko [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2018. – V.18 (82). doi:10.1186/s12876-018-0814-y.

10. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in Chinese retiree cohort / T. Chen, M. Lu, X. Wang [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2012. – V.12 (161).doi: 10.1186/1471-230X-12-161.

11. Role of body composition and metabolic profile in Barrett's oesophagus and progression to cancer / S. Di Caro, W.H. Cheung, L. Fini [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2016. – V. 28(3). – P.251–260. doi: 10.1097/MEG.0000000000000536.

ПИТАНИЕ НА СЕВЕРЕ

М.П. Неустроев, Н.П. Тарабукина, А.Н. Максимова,
К.М. Степанов, А.М. Степанова

МИКРОБИОТА И САНАЦИЯ ПОДЗЕМНЫХ ЛЕДНИКОВ ПРИ ХРАНЕНИИ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

DOI 10.25789/YUMJ.2019.65.25

УДК 641.528.575(571.56)

С целью изыскания эффективных методов и режимов санации ледников для хранения продуктов питания в условиях вечной мерзлоты изучена их микробиота. Установлено, что применение электрохимически активированных растворов анолита в сочетании с надуксусной кислотой эффективно обеззараживает ледяные поверхности, контаминированные возбудителями кишечных, кокковых, споровых инфекций.

Ключевые слова: подземные ледники, хранение продуктов питания, микробная обсемененность, санация.

In order to find effective methods and modes of ice-houses' sanitation for food storage in permafrost conditions, their microbiota has been studied. It has been established that the use of electrochemically activated solutions of anolyte in combination with peracetic acid effectively disinfect the ice surfaces contaminated with pathogens of intestinal, coccal, and spore infections.

Keywords: underground ice-houses, food storage, microbial contamination, sanitation.

ФГБНУ «Якутский НИИСХ им. М.Г. Сафронова»: **НЕУСТРОЕВ Михаил Петрович** – д.вет.н., проф., гл.н.с., hotubact@mail.ru, **ТАРАБУКИНА Надежда Петровна** – д.вет.н., проф., гл.н.с.; ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА»: **СТЕПАНОВ Константин Максимович** – д.с.-х.н., зам. директора ЯНЦ КМП, проф. ЯГСХА, Stenko07@mail, **СТЕПАНОВА Анна Михайловна** – к.вет.н., с.н.с., **МАКСИМОВА Александра Николаевна** – к.вет.н., доцент, зам. декана вет. фак-та, sasha_maximova@mail.ru.

Введение. Вся территория Республики Саха (Якутии) занята вечной мерзлотой, в которой аккумулирован огромный запас холода, что напрямую связывает климат с резкой континентальностью и низкими температурами. В республике с давних пор и по настоящее время широко распространено хранение продовольственного сырья и пищевых продуктов в ледниках. Использование естественного холода в переработке и хранении продуктов питания в условиях Якутии способствует

ют суровая зима, продолжающаяся в некоторых ее регионах до 8-9 мес., и наличие вечной мерзлоты [1]. Несотвественность требованиям проектирования и неправильная эксплуатация подземных холодильников приводят к преждевременной порче хранимого продовольствия и снижению качества [2, 6, 9]. После закладки льда ранней весной (февраль–март) ледник загружают продукцией. Во время эксплуатации ледник открывают только по мере необходимости в определенные дни

и часы. После освобождения от продукции, в конце ноября, ледник полностью открывают. Перед эксплуатацией и после нее проводят механическую чистку ледника.

Санитарная обработка ледников, в большинстве случаев сводящаяся лишь к механической чистке внутренних отсеков и тамбуров, приводит к высокой их контаминации микроорганизмами в процессе эксплуатации. В доступной литературе отсутствуют сообщения о методах и режимах санации ледников в условиях вечной мерзлоты.

По мнению Е.Н. Болотского и соавт. [4], тенденция развития технологии дезинфекции в последние десятилетия во всем мире состоит не в создании новых дезинфектантов, а в поиске и активации уже известных средств, в разработке режимов, обеспечивающих высокий бактерицидный эффект при минимальной концентрации действующих веществ и слабом токсическом воздействии [4]. В нашей стране создана технология теххимической активации, которая позволяет синтезировать дешевые биоцидные растворы (анолиты) универсального спектра действия на месте применения. После использования они самопроизвольно распадаются без образования токсичных соединений и не требуют нейтрализации и последующей промывки. Поэтому перспективным направлением в поиске доступных санирующих препаратов является использование биоцидов, которые созданы на основе униполярной электрохимической активации (ЭХА) водных растворов хлоридов [5, 8, 13].

В доступной литературе встречаются сведения об использовании анодной фракции (анолита) электрохимически активированного (ЭХА) раствора 1%-ной поваренной соли в качестве дезинфектанта в медицине, перерабатывающей промышленности, сельском хозяйстве, кормопроизводстве, ветеринарной медицине [3, 14].

Усложняет санацию ледяных поверхностей минусовая температура в леднике. По данным исследований Н.П. Тарабукиной, для дезинфекции деревянных поверхностей, обсемененных *Sal. abortusequi* БН-12, *Str. equi* Н-34, *Bac. subtilis* ТНП-3, при низких температурах (до -12°C) эффективно применение 1-3%-ных (по АДВ) растворов НУК [15-17].

Целью настоящей работы является изучение микробиоты и изыскание эффективных методов и режимов санации ледников в условиях вечной мерзлоты для хранения продуктов питания.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в лаборатории по разработке микробных препаратов ФГБНУ Якутский НИИСХ, а также в подземных ледниках г. Якутска и районов Республики Саха (Якутия) в период 2007 – 2015 гг.

Материалом для изучения количественного и качественного состава микробиоты, циркулирующей в ледниках, являлись пробы воздуха и соскобы с поверхностей, которые отбирали в феврале, апреле, июне, августе, ноябре. При этом учитывали наружную и внутреннюю температуру воздуха. Пробы воздуха брали седиментационным методом, соскобы с поверхностей ледяных стен взяты с помощью трафарета размером 10x10 см в стерильные чашки Петри. Количество микроорганизмов в воздухе и на поверхностях определяли согласно общепринятым методам санитарно-микробиологического исследования объектов окружающей среды. Родовую и видовую идентификацию выделенных культур микроорганизмов проводили согласно «Определителю бактерий Берджи» (1997), и «Определителю зоопатогенных микроорганизмов» (1995). Окраску мазков готовили по Граму. Учет результатов микробиологических посевов проводили через 18 и 24 ч для бактерий, а микроскопических грибов – через 5 сут. Использовали электролитные среды, приготовленные по ГОСТу: мясопептонный агар (МПА) – для определения количества МАФАНМ (мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов); МПА – для выделения спорообразующих аэробных бактерий (после прогрева основного разведения при 80°C в течение 15 мин); Эндо – для выделения и дифференциации энтеробактерий; СБТС (среда с бромтимоловым синим) – для выделения иерсиний; Чапека – для выделения микроскопических грибов.

В качестве тест-культур использованы паспортизированные в ВГНКИ ветеринарных препаратов (г. Москва) штаммы бактерий *Salmonella abortus equi* БН-12, *Streptococcus equi* Н-34, *Bacillus subtilis* ТНП-3.

Приготовление растворов, определение активного действующего вещества, контроль качества дезинфекции проводились согласно «Правилам проведения дезинфекции и дезинвазии объектов государственного ветеринарного надзора» (2002 г). Для получения электрохимически активированного нейтрального анолита использована установка для электрохимического

синтеза активированных дезинфицирующих растворов АКВАЭХА (мод. 40) типа СТЭЛ.

Результаты и обсуждение. Общая микробная обсемененность на поверхности стен ледников составляет от $2,8 \times 10^2$ до $60,0 \times 10^3$ КОЕ/м³. Общая микробная обсемененность воздуха ледника составляет от $1,4 \times 10^2$ до $23,6 \times 10^3$ КОЕ/м³. Температура воздуха ледника в период исследований оставалась стабильной и в среднем составляла $-13,4 \pm 2,1^{\circ}\text{C}$, независимо от наружной температуры воздуха.

Из микробиоты подземного ледника выделены спорообразующие аэробные бактерии рода *Bacillus* в количестве от $1,1 \times 10^2$ до $43,3 \times 10^3$ КОЕ/см², относящиеся к почвенной сапрофитной микрофлоре. Кроме того, выявлены возбудители иерсиниозов (от $1,5 \times 10^2$ до $23,6 \times 10^3$ КОЕ/см²), относящиеся к сапронозам, которые по культуральным свойствам отнесены к видам: *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica*. Иерсинии относятся к психотрофным бактериям с широким диапазоном адаптивных и патогенных свойств. Исследователи Г.П. Сомов, В.Ю. Литвин [12], Е.М. Ленченко [7], детально изучив иерсинии, выявили закономерности существования и циркуляции их в сообществах окружающей среды и считают, что почвенные и водные экосистемы являются обязательными компонентами природных очагов сапронозов. В связи с этим выявление нами возбудителей иерсиниозов в микробиоте ледников в условиях криотозоны подтверждает мнение авторов о их распространенности.

К холоду иерсинии устойчивы, хорошо переносят температуру от -15 до -20°C и в этих условиях могут длительно существовать. Психрофильные свойства *Yersinia pseudotuberculosis* способствуют возникновению и развитию эпидемического процесса, поскольку холод не только позволяет этим бактериям размножаться и накапливаться в объектах окружающей среды, но и является пусковым фактором генетико-биохимических механизмов, обеспечивающих регуляцию их вирулентности [11, 18]. Следовательно, выделенные с поверхностей ледников возбудители иерсиниозов представляют опасность контаминации продуктов питания при хранении.

Также результаты наших исследований свидетельствуют о наличии токсигенных и плесневых видов грибов родов *Aspergillus* и *Mucor* в микробиоте ледников при температуре от -14 до -22°C , хотя, по литературным данным,

Результаты производственных опытов по дезинфекции ледяных поверхностей, (температура ледника -21,0±0,8°С)

Дез средство	Концентрация АДВ, %	Расход	Рост микроорганизмов															
			Экспозиция, ч															
			1,5			3			5			18			24			
Sal. abortusequi БН-12	Str. Equi Н-34	Bac. subtilis ТНП-3	Sal. abortusequi БН-12	Str. Equi Н-34	Bac. subtilis ТНП-3	Sal. abortusequi БН-12	Str. Equi Н-34	Bac. subtilis ТНП-3	Sal. abortusequi БН-12	Str. Equi Н-34	Bac. subtilis ТНП-3	Sal. abortusequi БН-12	Str. Equi Н-34	Bac. subtilis ТНП-3	Sal. abortusequi БН-12	Str. Equi Н-34	Bac. subtilis ТНП-3	
НУК	1	300 мл/м ²	-	-	+-	-	-	+-	-	-	+-	-	-	-	-	-	-	-
НУК	1	400 мл/м ²	-	-	+-	-	-	+-	-	-	+-	-	-	-	-	-	-	-
НУК	1	500 мл/м ²	-	-	+-	-	-	+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 0,5 мг/мл		200 мл/м ²	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 0,5 мг/мл + НУК	0,5	300 мл/м ²	-	-	+-	-	-	+-	-	-	+-	-	-	+-	-	-	-	+-
Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 0,1 мг/мл + НУК	0,5	300 мл/м ²	-	-	+-	-	-	+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вода водопроводная	Контроль	300 мл/м ²	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. НУК – надуксусная кислота, АДВ – активно действующее вещество, (+) – рост тест-культур; (+-) – единичный рост тест-культур; (-) – нет роста тест-культур.

критерий температурного существования микроскопических грибов составляет до -9°С [10].

Полученные результаты позволяют заключить, что необходимо изыскивать эффективные меры санации подземных ледников, используемых для хранения продуктов питания.

Нами впервые для санации ледников испытаны электрохимически активированный нейтральный анолит с содержанием 0,5 мг/мл и 0,1 мг/мл активного хлора, с добавлением 0,5%-ной надуксусной кислоты (НУК), а также 1%-ные растворы НУК, при расходе 200-500 мл/м², экспозиции 1,5; 3; 5; 18 и 24 ч (таблица). В качестве контроля ледяные поверхности, загрязненные тест-культурами, обработаны водопроводной водой из расчета 200-500 мл/м². Растворы нанесены в виде мелкокапельного распыления с помощью беспропеллентного баллона, при температуре ледника -21,0±0,8°С.

Как показывают данные таблицы, 1%-ные растворы НУК при расходе 300-400 мл/м² и экспозиции 18 ч надежно обеззараживают ледяные поверхности, загрязненные возбудителями кишечных, кокковых, споровых инфекций. При увеличении расхода до 500 мл/м² экспозиция губительного воздействия на *Sal. abortusequi* БН-12, *Str. equi* Н-34, *Bac. subtilis* ТНП-3 сокращается до 5 ч. Следует отметить, что применение большого количества растворов нежелательно при санации ледников.

По результатам исследований, растворы анолита нейтрального с содержанием активного хлора 0,5 мг/мл,

при добавлении 0,5%-ной НУК, не полностью обеззараживают ледяные поверхности, загрязненные *Sal. abortusequi* БН-12, *Str. equi* Н-34, *Bac. subtilis* ТНП-3, а применение анолита нейтрального с содержанием активного хлора 0,1 мг/мл с добавлением 0,5%-ной НУК, при расходе 300 мл/м², начиная с 5-часовой экспозиции полностью уничтожает указанные микроорганизмы.

Заключение. Таким образом, исследование показало, что в подземных ледниках, используемых для хранения продуктов питания (с дополнительной установкой для поддержания холода), при температуре -13,4±2,1°С общая микробная обсемененность составляет на поверхностях до 60,0x10³ КОЕ/см² и в воздухе до 23,6x10³ КОЕ/м³. В микробиоте подземного ледника в зимнее время (февраль–апрель) выявлены возбудители иерсиниозов – *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* и токсигенные грибы рода *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, *Mucor* sp).

Нами впервые для санации ледников, загрязненных возбудителями кишечных, кокковых и споровых инфекций, в условиях Якутии разработаны эффективные режимы дезинфекции (при -21,0±0,8°С) с использованием электрохимически активированного анолита с содержанием 0,1 мг/мл активного хлора и надуксусной кислоты в концентрации 0,5% (по АДВ) при расходе 300 мл/м² и экспозиции 5 ч, а также 1%-ных растворов НУК при расходе 300-400 мл/м², экспозиции 18 ч.

Полученные результаты подтверждают и дополняют сведения о высокой

биоцидной активности электрохимически активированных водных растворов хлорида натрия в сочетании с НУК относительно возбудителей кишечных, кокковых, споровых инфекций в условиях низких температур.

Литература

- Абрамов А.Ф. Использование естественного холода в производстве переработки и хранении продуктов питания в экстремальных условиях Республики Саха (Якутия): монография / А.Ф. Абрамов, С.С. Зверев, И.Г. Буслаев. – Якутск: Октаэдр, 2015. – 136 с.
- Abramov A.F. The use of natural cold in the production of processing and storage of food in extreme conditions of the Republic of Sakha (Yakutia): monograph / A.F. Abramov, S.S. Zverev, I.G. Buslaev. – Yakutsk: Octahedron publishing house, 2015. – 136 p.
- Абрамов А.Ф. Использование естественного холода в переработке и хранении продуктов в экстремальных условиях Якутии / А.Ф. Абрамов // Проблемы и перспективы развития АПК и его научное обеспечение в Республике Саха (Якутия): мат-лы совместного заседания и научной сессии ГНУ Сиб. отделения Россельхозакадемии и Правительства РС(Я) / под ред. А.С. Донченко, Н.И. Кашеваров, П.И. Пиршукевич, В.В. Альт, В.К. Каличкин. – 2011. – С.272-281.
- Abramov A.F. The use of natural cold in processing and storage of products in extreme conditions of Yakutia / A.F. Abramov // Problems and prospects of development of agriculture and its scientific support in the Republic of Sakha (Yakutia): Proceedings of the joint meeting and scientific session of the Siberian branch of the Siberian state agricultural Academy and the government of the RS (Ya) / Ed. A.S. Donchenko, N.I. Kashevarov, P.I., Pershukovich, V. Alt, V.K. Kalichkin. – 2011. – P. 272-281.
- Аэрозольная дезинфекция инкубационных яиц анолитом АНК супер при эширихиозе и аспиргиллезе птиц / А.А. Прокопенко, Н.Э. Ваннер, А.А. Закомырдин [и др.] // Проблемы

ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – 2015. – №2 (14). – С.43-47.

Aerosol disinfection of hatching eggs by anolyte ANK super at escherichiosis and aspergillize birds / A.A. Prokopenko, N.Eh. Wanner, A.A. Zakamaldin [et al.] // RJ Problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology. – 2015 – №2 (14) – P.43-47.

4. Болотский Е.Н. Пчелы в окружении микробов / Е.Н. Болотский, В.М. Бахир, А.М. Кожемякин // Пчеловодство. – 2002. – №3 – С.23-26.

Bolotsky E.N. The bees are surrounded by germs / E.N. Bolotsky, V.M. Bahir, A.M. Kozhemyakin // Beekeeping – 2002. – №3. – P.23-26.

5. Дезинфекция кондиционеров раствором анолита / В.М. Бахир [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2004. – № 3. – С.43-45.

Disinfection of air conditioners with anolyte solution / V.M. Bahir [et al.] // Disinfection business. – 2004. – № 3. – P. 43-45.

6. Зильберборд А.Ф. Методические указания по тепловым расчетам подземных сооружений холодильных складского назначения / А.Ф. Зильберборд. – М.: Изд-во ВСЕГИНГЕО, 1973. – 56 с.

Zilberbord A.F. Guidelines for thermal calculations of underground structures of the cold-storage purposes / A.F. Zilberbord. – M.: publishing house of VSEGINGEO, 1973. – 56 p.

7. Ленченко Е.М. Молоко и молочные продукты как факторы передачи возбудителей иерсиниоза / Е.М. Ленченко // Молочная продуктивность. – 2012. – №12. – С.29-30.

Lenchenko E.M. Milk and dairy products as factors of transfer of causative agents of yersiniosis / E.M. Lenchenko // Milk productivity. – 2012. – №12. – P. 29-30.

8. Пути создания эффективных и безопасных антимикробных жидких средств и эволюция общественного восприятия дезинфекционных мероприятий / В.М. Бахир, Б.И. Леонов, С.А. Паничева [и др.] // Медицинский Алфавит. – 2003. – № 9. – С.20-23.

Ways of creation of effective and safe antimicrobial liquid agents and evolution of public

perception of disinfection measures / V.M. Bahir, B.I. Leonov, S.A. Panicheva [et al.] // The Medical Alphabet. – 2003. – № 9. – P. 20-23.

9. Рекомендации по строительству, реконструкции и эксплуатации подземных холодильников в Якутской АССР / Под ред. В.Ю. Изаков. – Якутск: ЯНЦ СО РАН, 1982. – 50 с.

Recommendations for the construction, reconstruction and operation of underground refrigerators in the Yakut ASSR / editor V.Yu. Isakson. – Yakutsk: YANTS SB RAS, 1982. – 50 p.

10. Русаков В.Н. Переработка и хранение продуктов животноводства / В.Н. Русаков, М.Г. Таршиш. – М.: Россельхозиздат, 1972. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – 192 с.

Rusakov V.N. Processing and storage of animal products / Rusakov V.N., Tarshis M.G. – M.: Rosselkhozizdat, 1972. – 192 p.

11. Сидоров М.А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов / М.А. Сидоров, Д.И. Скородумов, В.Б. Федотов. – М., 1995. – 214 с.

Sidorov M.A. Determinant of zoopathogenic microorganisms / M.A. Sidorov, D.I. Skorodumov, V.B. Fedotov. – M., 1995. – 214 p.

12. Сомов Г.П. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: Экологические аспекты / Г.П. Сомов, В.Ю. Литвин. – Новосибирск, 1988. – 208 с.

Somov G.P. Saprophytism and parasitism of pathogenic bacteria (environmental aspects) / G.P. Somov, V.Yu. Litvin. – Novosibirsk, 1988. – 208 p.

13. Технология применения дезинфицирующего средства «Анолит АНК-супер» для обеззараживания сточных вод с учетом их санитарной категории / М.П. Бутко, П.А. Попов, С.В. Лемясов [и др.] // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. – № 1(21). – С.17-22.

The technology of the disinfectant «Anolyte ANK super» disinfection of wastewater with regard to their sanitary category / M.P. Butko, P.A. Popov, S.V. Lemyasov [et al.] // RJ problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology. – 2017. – № 1(21). – P. 17-22.

14. Фармакотоксикологическая оценка анолита / Д.Д. Гомбоев, В.А. Солошенко, В.Л.

Рогачев [и др.] // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2007. – № 3. – С.64-65.

Pharmacotoxicological evaluation of anolyte / D.D. Gomboev, V.A. Soloshenko, V.L. Rogachev [et al.] // Veterinary of farm animals. – 2007. – № 3. – P.64-65.

15. Тарабукина Н.П. Ветеринарно-санитарные мероприятия при инфекционных болезнях животных в условиях Республики Саха (Якутия): монография / Н.П. Тарабукина, М.П. Неустроев. – Якутск: ГУП Полиграфист ЯНЦ СО РАН, 2000. – 191 с.

Tarabukina N.P. Veterinary and sanitary measures for infectious diseases of animals in the Republic Sakha (Yakutia) / N.P. Tarabukina, M.P. Neustroev. – Yakutsk: suelopigraphist YANTS SB RAS, 2000 – 191 p.

16. Тарабукина Н.П. Выживаемость микроорганизмов в ледниках в условиях вечной мерзлоты / Н.П. Тарабукина, М.П. Неустроев, А.Н. Максимова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2012. – №2(8). – С.48–50.

Tarabukina N.P. Survival of microorganisms in glaciers, in permafrost regions / N.P. Tarabukina, M.P. Neustroev, A.N. Maksimova // Problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology. – 2012. – №2 (8). – P. 48-50.

17. Тарабукина Н.П. Дезинфекция при отрицательных температурах // Сб. науч. тр. / РАСХН. Сиб. отд-ние НПО «Якутское» Якут. НИИСХ. – Новосибирск, 1993. – С.92-95.

Tarabukina N.P. Disinfection at low temperatures / N.P. Tarabukina // Collection of scientific works / RAAS. Sib. Dep. NGO «Yakut» Yakut Research Institute of agriculture. – Novosibirsk, 1993. – P. 92-95.

18. Maruyama T. Observation on the correlation between pathogenicity and serovars of Yersinia enterocolitica by the assay applying cell culture system and experimental mouse infection / T. Maruyama, T. Une, H. Zen-Yoji // J Contributions to Microbiology and immunology. – Vol. 5. Yersinia enterocolitica: Biology and Pathology. Basel: Karger. – 1979. – P. 317-328. DOI <https://doi.org/10.1007/BF01567391>.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Ю.А. Соловьева, Н.В. Борисова, С.С. Слепцова, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.26

УДК 616.36-002.2

В статье представлены основные гены системы гемостаза: *FGB, FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, MTHFR, PAI-1*, а также гены, имеющие отношение к системе гемостаза. Описана роль полиморфизмов данных генов в формировании патологических состояний, таких как тромбозы и тромбофилии, также рассмотрены полиморфизмы генов гемостаза, имеющие протективный эффект.

Ключевые слова: система гемостаза, коагулопатия, нарушения свертывания крови, генетические факторы, предрасположенность.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна** – аспирант, md.pop@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., borinat@yandex.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru; ЯНЦ КМП: **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., в.н.с., sonata608@yandex.ru.

The main genes of hemostasis system are presented in article: *FGB, FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, MTHFR, PAI-1* and also genes, concerning the system of hemostasis. The role of polymorphisms of these genes in formation of pathological states as thromboses and thrombophilia is described, also the polymorphisms of genes of hemostasis having protective effect are considered.

Keywords: system of hemostasis, coagulopathy, blood coagulation disorders, genetic factors, predisposition.

По данным ВОЗ, вирусными гепатитами страдают 325 млн чел. в мире, вирусы гепатита В и С являются причиной 80% случаев гепатоцеллюляр-

ного рака, а летальность от вирусных гепатитов составляет 1,34 млн смертей в год, что сопоставимо с ВИЧ / СПИДом, туберкулезом или малярией

[23]. В Российской Федерации общее число больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-антиген, HBsAg) составляет около 5 млн., число больных хроническим гепатитом С (ХГС) и носителей вируса гепатита С – не менее 2 млн. чел. По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)», по состоянию на октябрь 2017 г. на учете состоят 14 805 чел. с хроническими вирусными гепатитами, из них с хроническим гепатитом В – 6320 чел., С – 6619 чел., D – 1048, микст – 646 чел., с циррозом печени вирусной этиологии – 382 и с первичным раком печени – 26 чел. [2].

С 1991 г. в России реализуется программа ВОЗ по иммунизации населения против вирусного гепатита В, развивается противовирусная терапия вирусных гепатитов, однако заболеваемость остается на прежнем уровне. Несмотря на достигнутые успехи в лечении хронических вирусных гепатитов, сохраняется необходимость продолжать поиски предикторов неблагоприятного прогноза с целью совершенствования персонализированной терапии. Одним из них может служить система гемостаза. Нарушение работы системы гемостаза при хронических заболеваниях печени приводит к коагуляционному дисбалансу, при этом затрагивается как сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз. Смещение гемостатического баланса за рамки физиологических норм у таких пациентов приводит либо к кровотечениям, либо к тромбозам.

В последние годы актуальность приобрел полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Это направление биомедицинских исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в идентификации генетических факторов риска, чтобы дать обоснованный прогноз о предрасположенности к заболеванию, а также в выявлении биологических основ восприимчивости к болезни для разработки новых стратегий профилактики и лечения [27]. Исследования такого типа являются предпосылками персонализированной медицины.

Благодаря расшифровке структуры генома человека, появилась возможность определения генетических маркеров, обуславливающих нарушение

Одиночные нуклеотидные полиморфизмы генов системы гемостаза

Ген	Локализация	Полиморфизм	Аллели	Эффект
<i>FGB</i>	4q31.3	C148T	T	Высокий уровень фибриногена в крови, повышение вероятности образования тромбов
			C	Нормальный уровень фибриногена в крови
<i>FII</i>	11p11.2	G20210A	A	Высокий уровень протромбина в крови, повышение вероятности образования тромбов
			G	Нормальный уровень протромбина в крови
<i>FV</i>	1q24.2	G1691A	A	Устойчивость активной формы фактора V к действию ферментов, что приводит к гиперкоагуляции
			G	Нормокоагуляция
<i>FVII</i>	13q34	G10976A	A	Снижение вероятности тромбозов
			G	Нормокоагуляция
<i>FXIII</i>	6p25.1	G103T	T	Снижение вероятности тромбозов
			G	Нормокоагуляция
<i>ITGA2</i>	5q11.2	C807T	T	Увеличение скорости адгезии тромбоцитов, что приводит к повышенному риску тромбофилии.
			C	Нормокоагуляция
<i>ITGB3</i>	17q21.32	T1565C	C	Увеличение скорости адгезии тромбоцитов, низкая эффективность препаратов ацетилсалициловой кислоты
			T	Нормокоагуляция
<i>MTHFR</i>	1p36.22	C677T	T	Нарушение фолатного цикла, сердечно-сосудистые заболевания.
			C	Нормальный уровень фолатов
<i>PAI-1</i>	7q22.1	5G(-675)4G	4G	Снижение фибринолитической активности крови, повышение риска тромбообразования
			5G	Нормальная фибринолитическая функция

системы свертывания крови. Маркеры, выявляемые с помощью молекулярно-генетического анализа, представляют собой варианты генов, приводящие к изменению активности гена или модификации белкового продукта, что при воздействии определенных условий может приводить к нарушениям в системе гемостаза [27]. Среди наследственно детерминированных нарушений гемокоагуляции особую роль отводят тромбофилиям. З.С. Баркаган и А.П. Момот определяют тромбофилию как нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов с ишемией органов [9]. Взгляд на роль тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений существенно изменился после открытия мутации в генах коагуляционного фактора V (ген *FV Leiden*), коагуляционного фактора II – протромбина (ген *FII*) и антифосфолипидного синдрома (АФС).

На данный момент широко известно более 10 однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism, SNP), ответственных за те или иные изменения в системе гемостаза (таблица).

Полиморфизм генов, кодирующих белки молекулы фибриногена.

Фибриноген (коагуляционный фактор I) – растворимый белок плазмы, синтезирующийся в печени и принимающий непосредственное участие в формировании тромба (кровяного сгустка) после нарушения целостности сосудистой стенки. Под действием коагуляционных факторов фибриноген в месте повреждения кровеносного сосуда превращается в нерастворимый фибрин. Его нити переплетаются между собой и создают густую сеть, на которую, словно на фильтр, оседают тромбоциты и создают прочную временную заплатку – тромб. Фибриноген циркулирует в плазме в виде димера. Зрелый белок фибриногена состоит из двух цепей, каждая из которых в свою очередь состоит из альфа-, бета- и гамма-полипептидов, которые кодируются генами *FGA*, *FGB* и *FGG*, расположенными в одном кластере на хромосоме 4.

Т. Cronjé и соавт. при изучении 6000 представителей народа тсвана, проживающих в Южной Африке, обнаружили, что полиморфизмы *FGB* (854A) и *FGG* (rs1049636) были значимо связаны с общим фибриногеном и *FGA* (rs2070011) – с более высокими концентрациями фибриногена у коренного населения Южной Африки. Полиморфизм *FGB* (-148T) ассоции-

ровался с большим диаметром волокна, тогда как *FGA* – с более высокими концентрациями фибриногена. Что касается свойств сгустка, в данном исследовании *FGA* (rs2070011) и *FGG* (rs1049636) оказались менее значимы с точки зрения их влияния на максимальную абсорбцию [15].

Результаты исследования А.Р. Reiner и соавт., изучивших 5115 американцев европейского происхождения, показали, что rs1049636 в интроне 9 *FGG* (С-аллель) и rs1800791 (минорный А-аллель) области промотора *FGB* связаны с увеличением общих уровней фибриногена [4]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1800791 повышает уровни фибриногена за счет его участия в связывании ядерных белков с промотором *FGB*, что приводит к увеличению транскрипции *FGB* [33]. В исследовании 5124 индивидумов европейского происхождения Lovely и соавт. обнаружили однонуклеотидные полиморфизмы rs7681423 и rs1049636, расположенные в области сплайсинга фибриногена в интроне 9 гена *FGG*. Они стали вторыми по значимости полиморфизмами, связанными с уровнями фибриногена, кроме того, обнаружена связь между высокими уровнями фибриногена и rs2070011 в области промотора *FGA* [3]. Однако M.N. Mannila и соавт. при исследовании 3891 европейца получили противоречивые результаты: снижение уровней фибриногена связано с увеличением числа аллелей А [13].

В отличие от предыдущих исследований, показывающих связь между уровнями фибриногена и другим SNP в интроне 9 *FGG*, rs2066865 и rs13800791 в области промотора *FGB* (Mannila et al., 2007), Kotzé R.C. и соавт. (2015) не обнаружили взаимосвязи между rs1049636 *FGG*, rs2070011 *FGA* и свойствами сгустка, что свидетельствует о том, что наблюдаемые различия, вероятно, являются результатом различия уровней фибриногена между генотипами. Другие полиморфизмы, проанализированные в этом исследовании (rs1049636 и rs2070011 LD), также не имели ассоциации со свойствами сгустка. Также для rs1800787 наблюдаемое увеличение максимальной абсорбции может быть результатом увеличения концентрации фибриногена, хотя это не может быть доказано из-за небольшого количества образцов гомозиготных минорных носителей аллелей [19].

Полиморфизм *G20210A* (rs1799963) гена *FII*. Ген коагуляционного фактора II – протромбина (*FII*) – кодирует ами-

нокислотную последовательность белка протромбина. Протромбин является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. В результате его ферментативного расщепления образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяного сгустка.

Полиморфизм *G20210A*, обусловленный заменой нуклеотидного основания гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена *FII*, приводит в случае аллеля А к повышенной экспрессии гена. Избыточная продукция протромбина является фактором риска инфаркта миокарда, различных тромбозов, в том числе тромбозов легочной артерии, часто имеющей смертельный исход. Неблагоприятный аллель полиморфизма (А) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что повышенный риск тромбофилии имеет место даже при гетерозиготной форме полиморфизма. S.R. Poort и соавт., исследовав 418 представителей европеоидной расы с отягощенным семейным анамнезом венозных тромбозов, пришли к выводу, что носители аллеля А исследуемого полиморфизма имеют больший риск смерти в послеоперационный период, а также при лечении рака и других заболеваний без учета генетической предрасположенности больного к тромбозам [28]. Клиника тромбофилии проявляется уже при гетерозиготном носителе, особенно при сочетании с Лейденской мутацией. При наличии у больного с хроническим вирусным гепатитом мутации гена *FII* (*G20210A*) высокая скорость фиброза может быть объяснена как образованием микротромбов в ткани печени, так и непосредственными эффектами тромбина, являющегося митогеном и активатором звездчатых клеток печени.

В исследовании Е.Е. Старостиной и соавт. *FII* (*G20210A*) чаще обнаруживался в группе с «быстрым» фиброзом по сравнению с группой с «медленным» фиброзом [1].

А. Kallel и соавт. исследовали 1290 чел. и пришли к выводу, что генотип GG ассоциируется с высокой частотой инфарктов миокарда у мужчин [6].

В метаанализе, проведенном В. Jip и соавт., не было обнаружено достоверной связи полиморфизма *FII* (*G20210A*) и ишемической болезни сердца (ИБС) у азиатов, однако было обнаружено, что полиморфизм *FII* (*G20210A*) увеличивает риск ИБС у европейской популяции [35]. В метаанализе, проведенном M. Dziadosz и L.V. Vaxi, было обнаружено, что поли-

морфизм *FII* (*G20210A*) встречается у азиатской популяции (в частности, в Китае, Южной Корее и Японии), однако у коренных жителей Ближнего Востока реже, чем у евреев ашкенази, у которых частота данного полиморфизма находится в пределах 2,5-12,25% и коррелирует с частотой венозных тромбозов [11].

Подобные результаты были и у S.K. Pandey и соавт., исследовавших распространённость *FII* (*G20210A*) у коренных жителей Индии, больных серповидно-клеточной анемией. Однако данное заболевание ассоциировалось с полиморфизмом *G1691A* (rs6025) гена *FV* – мутацией Лейдена [29].

В метаанализе, проведенном С. Li и соавт., было проанализировано 34 исследования с участием 14 611 больных с ИМ и 84 358 чел. контрольной группы. Была обнаружена статистически значимая связь между *FII* (*G20210A*) и ИМ при нуклеотидной замене А > G. Более того, полиморфизм *FII* (*G20210A*) увеличивает риск ИМ прямо пропорционально возрасту. Метаанализ показал, что полиморфизм *FII* (*G20210A*) может представлять собой фактор риска для ИМ [31].

Таким образом, считается, что полиморфизм *G20210A* в гене *FII* не является достаточной для формирования тромбофилий в азиатских популяциях и уступает по значению гену *FV* (*G1691A*).

Ген *FIII* кодирует фактор коагуляции III, который является гликопротеином клеточной поверхности. Этот фактор позволяет клеткам инициировать каскады коагуляции крови. Этот белок является единственным в пути коагуляции, для которого врожденный недостаток не описан.

Полиморфизм *G1691A* (rs6025) гена *FV*. Ген *FV* кодирует аминокислотную последовательность белка – коагуляционного фактора V (фактор Лейдена). Коагуляционный фактор V является одним из важных компонентов свертывающей системы крови. Его функция заключается в активации реакции образования тромбина из протромбина. Полиморфизм *FV* (*G1691A*) обусловлен заменой нуклеотидного основания гуанина (G) на аденин (A) в положении 1691, что приводит к аминокислотной замене аргинина на глутамин в позиции 506. Замена аминокислоты придает активной форме фактора Лейдена устойчивость к расщепляющему действию регулирующего фермента, что приводит к гиперкоагуляции (повышенной свертываемости) крови. Носители аллеля А

обладают повышенной склонностью к развитию сосудистых тромбозов, являющихся фактором риска венозных и артериальных тромбозов, инфаркта миокарда и инсульта. Наличие данного варианта полиморфизма несет серьезную опасность для беременных, так как повышает вероятность развития целого ряда осложнений беременности: выкидыша на ранних сроках, отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности и др.

Функциональная значимость генетического маркера *FV (G1691A)* хорошо описана ранее. Воспаление в ткани печени при хронических гепатитах ассоциировано с активацией системы свертывания, которая более выражена у пациентов с мутацией Лейдена и приводит к повышенной активности тромбина и отложению фибрина. Тромбин является митогеном для звездчатых клеток печени, в связи с чем запуск каскада свертывания может стимулировать последние к активации и фиброзу.

В метаанализе X. Shang и соавт. выявил важную роль мутации Лейдена в формировании остеонекроза бедренной кости, кроме азиатских популяций [25].

В исследовании Е.Е. Старостиной и соавт. у пациентов с быстрым темпом фиброзирования печени достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип *GA* гена *FV (G1691A)* по сравнению с пациентами с медленным темпом фиброирования [1].

В исследовании P. Angchaisukiri и соавт. было выявлено, что распространенность полиморфизмов *FII (G20210A)* и *FV (G1691A)* ниже среди азиатов, чем среди кавказцев. Низкая распространенность этих двух мутаций может, по крайней мере частично, объяснять более низкую частоту тромбоза глубоких вен, о котором сообщается в тайской популяции [30].

В исследовании P.M. Ridker, проведенном в США в 1997 г., было обнаружено, что у азиатов, проживающих на территории США, *FV (G1691A)* встречается реже, чем у американцев с кавказскими корнями [14].

В исследовании А.А. Dashti и соавт. было обнаружено, что мутация Лейдена присутствует у граждан Кувейта иранского или иракского происхождения, а у коренных арабов-кувейтцев данная мутация не встречается [10].

Похожие результаты были в исследовании V. De Stefano и соавт., где было выявлено, что мутация Лейдена практически отсутствует у африканцев, азиатов и рас с азиатским проис-

хождением, таких как индейцы, эскимосы и полинезийцы [12].

Полиморфизм G10976A гена FVII.

Ген *FVII* кодирует фактор свертывания крови VII (проконвертин) – К-витаминзависимый профермент, продуцирующийся в печени. Основной физиологической ролью коагуляционного фактора VII является активация фактора свертывания крови X. Изменения в гене *FVII* в большинстве случаев имеют протективный эффект относительно риска развития тромбозов. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 10976 (*G10976A*) приводит к изменению биохимических свойств фактора VII, в котором происходит замена аминокислоты аргинина на глутамин. Снижение активности фактора VII в результате замены способствует уменьшению тромбообразования. Генотип *AA* является причиной снижения активности фермента фактора VII на 72%, по сравнению с диким типом (генотип *GG*).

В исследовании N.A. Zakaи и соавт. было проведено исследование 815 случаев инсульта. Следующие SNP были связаны с инсультом $p < 0,01$: rs6046 и rs3093261 (ген *FVII*); rs4918851 и rs3781387 (ген *HABP2*); rs3138055 (*NFKB1A*) и rs4648004 (*NFKB1*). Два из этих SNP были связаны с уровнями фактора VIIc (активный фактор свертывания VII): rs6046 и rs3093261. Соотношения между SNP и инсультом были независимы от уровней фактора VIIc. Вариация генов, связанных с фактором VII, и уровней фактора VIIc была связана с риском развития ишемического инсульта в пожилой когорте, что указывает на потенциальную причинную роль фактора VII в этиологии инсульта [7].

Минорные аллели полиморфизмов в сайтах *FVII* rs2146751, rs10665, rs1755685, rs6039 снижают уровень *FVII*, а минорные аллели полиморфизмов в сайтах rs964617 и rs762636 повышают его. Полиморфизм rs6046 приводит к аминокислотной замене *Arg353Glu*, которая снижает функциональную активность белка фактора VII. Минорный аллель *402A*, возникающий в результате полиморфизма *402GA* (rs510317) в промоторе гена *FVII*, увеличивает активность транскрипции и ассоциирован с повышенным уровнем фактора VIIc в плазме и повышенным риском развития тромбозов в европеоидных популяциях.

В метаанализе X. Mo и соавт. зарегистрировано тридцать девять исследований трех полиморфизмов *FVII (R353Q)* (rs6046), *FVII (HVR4)* и *FVII*

(-323*Ins10*) (rs36208070). Исследование полиморфизма *FVII (R353Q)* включало 9151 случай ИБС и 14 099 чел. контрольной группы, исследование полиморфизма *FVII (HVR4)* включало 2863 случая ИБС и 2727 чел. в контрольной группе, исследование полиморфизма *FVII (-323*Ins10*)* включало 2 862 случая и 4240 чел. в контрольной группе. Статистически значимая ассоциация у азиатских популяций была обнаружена между *FVII (R353Q)* и ИБС. Ассоциации для полиморфизма *FVII (HVR4)* обнаружено не было [5].

Мутации в генах F8, F9, F10, F11, F12. Мутации в гене коагуляционного фактора VIII (*F8*) вызывают гемофилию А. Было идентифицировано более 1300 мутаций этого гена. Некоторые из этих мутаций изменяют единичные структурные блоки ДНК (пары оснований) в гене, в то время как другие удаляют или вставляют несколько пар оснований. Наиболее распространенной мутацией у людей с тяжелой гемофилией А является перегруппировка генетического материала, называемая инверсией.

Мутации в гене коагуляционного фактора IX (*F9*) вызывают тип гемофилии, называемой гемофилией В. Было выявлено более 900 изменений этого гена. Наиболее распространенные мутации изменяют единичные структурные блоки ДНК (пары оснований) в гене. Несколько редких мутаций в гене *F9* вызывают повышенную чувствительность к варфарину.

Мутации в гене коагуляционного фактора X (*F10*), XI (*F11*), XII (*F12*) вызывают кровоточивость, однако встречаются редко. По меньшей мере две мутации в гене *F12* связаны с наследственной ангиодистрофией типа III.

Полиморфизм G103T гена F13A1.

Ген *F13A1* кодирует А-субъединицу (*F13A1*, субъединица А-1) фактора XIII – белка, участвующего в процессе свертывания крови. Фактор XIII, состоящий из двух А-субъединиц, имеющих каталитическую активность, и двух В-субъединиц, представляет собой плазматический гликопротеин, циркулирующий в плазме крови в комплексе с белком фибриногеном. Фактор XIIIa катализирует сшивание мономеров фибрина через образование связей между аминокислотами в положениях гамма-глутамил-эпсилон лизин. Гамма-димеризация и альфа-полимеризация приводят к образованию фибрина, обладающего значительной механической силой и резистентностью к протеолитической деградации. Фактор XIIIa катализирует также сшивание альфа

цепей фибрина и альфа-2 ингибитора, фибронектина, фибронектина и фибрина, а также сшивание цепей между коллагеном и фибронектином. Другими субстратами для фактора XIIIa являются коагуляционный фактор V, альфа-макроглобулин, пластиночный миозин, актин, фибронектин. Фактор XIII, кроме своей основной функции в свертывании крови, играет роль и в стабилизации клеточной поверхности мембран.

Изменения в гене *F13A1* в большинстве случаев снижают риск развития патологий, связанных с повышенным тромбообразованием. Участок, в котором происходит замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103, обозначается как генетический маркер *G103T*. Вследствие замены нуклеотида валин замещается на лейцин в позиции 34 аминокислотной последовательности (*V34L*). Данный участок располагается в непосредственной близости от сайта взаимодействия *F13A1* с тромбином. В результате замены преобразуются биохимические свойства белка фактора XIII, а именно его способность «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки получаются более тонкими.

В метаанализе J. Li и соавт. были включены пять исследований. Всего в исследовании было 382 случая и 352 контроля. Распространенность гомозиготного генотипа Val/Val дикого типа составляла 64,9% (248 из 382) в группе пациентов и 75,9% (267 из 352) в контрольной группе. После всестороннего анализа результаты показали, что полиморфизм *F13A1 (Val34Leu)* имел связь с тромбозами, и женщины, которые имели генотип Val / Val для полиморфизма *F13A1 (Val34Leu)*, не были склонны к выкидышам [18].

Мутации гена *VWF*. Фактор Виллебранда (ФВ) – это гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе, а именно обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда. Кодировается геном *VWF*, расположенным на 12-й хромосоме. ФВ кодируется геном *VWF*, расположенным на коротком плече 12-й хромосомы в локусе 13.3 (с 5 948 874-й по 6 124 670-ю пару оснований). Известно более 300 мутаций гена *VWF*, приводящих к болезни Виллебранда. Нехватка или дефекты фактора фон Виллебранда приводят к развитию болезни Виллебранда и многих других заболеваний, в числе которых тромботическая пурпура, синдром Гейде и уремическо-гемолитический синдром.

ФВ играет важную роль в прикреплении тромбоцитов к местам повреждения сосудов, связываясь с другими белками, прежде всего фактором свертывания крови VIII. Фактор свертывания крови VIII связан с неактивным *VWF* и быстро разрушается, когда не связан с *VWF*. Связь фактора VIII с *VWF* разрушается под действием тромбина. Кроме того, *VWF* связывается с коллагеном, когда он соприкасается с эндотелиальными клетками в результате повреждения сосуда. В связывании *VWF* с коллагеном имеет место эффект кооперативности. *VWF* связывается с гликопротеином Ib, когда он формирует комплекс с гликопротеинами IX и V. Это связывание может происходить в любых условиях, однако оно наиболее сильно в условиях сильного напряжения, т.е. при быстром движении крови в узких сосудах. Наконец, *VWF* связывается с другими рецепторами тромбоцитов, когда они активированы, например, с тромбином, когда уже произошла стимуляция коагуляции.

W. Tang и соавт. провели генетическое исследование гена коагуляционного фактора VIII (*FVIIIc*) и *VWF*, исследование включало 50 тыс. SNP у 18556 американцев европейского происхождения (EAs) и 5047 американцев африканского происхождения (AA) из пяти популяционных выборок. Ранее незарегистрированные ассоциации для *FVIIIc* были идентифицированы как у афроамериканцев, так и у американцев европейского происхождения (статистически значимые SNP rs710446, Ile581Thr, Ile581Thr и *VWF* rs7962217 в обеих группах). Значимые ассоциации для *FVIIIc* наблюдались также между SNP rs12557310 у американцев европейского происхождения, для *VWF* rs1800380 и rs2236568 американцев африканского происхождения [16].

J. Song и соавт. исследовали связь между развитием атеросклероза и полиморфизмами гена *ST3GAL4*, а также связи этих полиморфизмов с фактором Виллебранда и коагуляционным фактором VIII у 12117 субъектов. Среди 14 SNP гена *ST3GAL4* rs2186717, rs7928391 и rs11220465 были связаны с уровнями фактора Виллебранда и с активностью фактора VIII после корректировки на возраст, индекс массы тела, гипертонию, диабет, статус курения и группу крови [8].

Во многих зарубежных исследованиях установлено, что гомозиготы по минорному аллелю промоторного полиморфизма *VWF (3268GA)* rs7966230

имеют значительно более высокие уровни фактора Виллебранда, чем гомозиготы по распространенному аллелю в популяции здоровых людей. Минорный аллель этого полиморфизма ассоциирован с артериальным тромбозом, а также с повышенным риском ИБС у лиц с прогрессирующим атеросклерозом. Носители минорного аллеля *VWF (1793G)* имеют 2,6-кратное, а носители генотипа *VWF (793GG)* – 3,5-кратное увеличение риска ИБС.

P.M. Ridker идентифицировали несколько SNP, участвующих в регуляции размера мультимера ФВ. При генотипировании молодых пациентов с первым эпизодом острой ИБС или ишемического инсульта было установлено, что минорные аллели SNP rs4764478 (A/T), rs216293 (C/A) и rs1063857 (T2385C) ассоциированы со значительным повышением уровней ФВ и риском артериального тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других классических факторов. Полиморфизм rs1063856 (*G2365A, Thr789A/A*) в домене, который участвует в мультимеризации и связывании с фактором VIII, ассоциирован с уровнем ФВ и риском артериальных тромбозов. Эта ассоциация выявлена у здоровых лиц и больных ИБС. SNP rs1063856 также ассоциирован с риском ИБС у молодых пациентов европеоидной популяции с диабетом I типа. У американцев европейского происхождения выявлена наиболее значимая ассоциация уровня ФВ с *FVIII (Gly2705Arg)* (rs7962217), по-видимому, вследствие нарушения образования мультимера ФВ. Эти данные указывают на причинно-следственную связь между ФВ и артериальным тромбозом. Наиболее сильные ассоциации между уровнями ФВ и сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечены в популяциях высокого риска, например у пациентов с ИБС [14].

Полиморфизм *5G(-675)4G* гена *PAI-1*. Ген ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*), члена суперсемейства протеазных ингибиторов SERPIN (serine protease inhibitors), кодирует белок-антагонист тканевого и урокиназного активатора плазминогена. Преобладающим в популяции вариантом исследуемого полиморфизма является гетерозиготный вариант *5G(-675)4G*. В связи с этим данный полиморфизм самостоятельного диагностического значения не имеет, эффект возможно оценить в сочетании с другими факторами, предрасполагающими к развитию патологии, например, в сочетании с *FGB (-467A)*. Аллельный ва-

риант (-675)4G сопровождается большей активностью гена, чем (-675)5G, что обуславливает более высокую концентрацию *PAI-1* и уменьшение активности противосвёртывающей системы. Гомозигота 4G(-675)4G ассоциирована с повышением риска тромбообразования, преэклампсии, нарушением функции плаценты и самопроизвольного прерывания беременности.

В гене *SERPIN1*, кодирующем *PAI-1*, идентифицированы SNP: инсерция/делеция гуаноина в позиции 4G(-675)5G (rs1799889), G(-844)A (rs2227631), с.43GA (rs6092) и p.117V (rs6090), которые изменяют концентрацию *PAI-1* в плазме крови.

В исследовании R. Natesirinkul и соавт. уровень *PAI-1* и полиморфизм 4G/5G у тайских детей не показал статистически значимой взаимосвязи с ишемическим инсультом, однако мутация была обнаружена у 69-80% обследованных [22]. А в исследовании X. Li и соавт. были обнаружены три варианта (rs8093048, rs9946657, rs9320032) гена *PAI-2* у 407 пациентов с ИБС и 518 контрольных субъектов китайской провинции Хань, и была статистически значимая взаимосвязь с ИБС [34].

K.N. Kim и соавт. исследовали связь между полиморфизмами *PAI-1* локусов и гипертензией у корейских женщин, обнаружили корреляцию [32].

В исследовании Е.Е. Старостин и соавт. полиморфизм *PAI-1* (5G(-675)4G) чаще выявлялся у больных ХГС с «быстрым» фиброзом, чем у пациентов с «медленным» фиброзом (55,62% против 47,16%) [2].

Взаимосвязи между скоростью прогрессирования фиброза печени у больных ХГС и полиморфными маркерами остальных изученных генов (*MTHFR* (C677T), *FVII* (G10976A), *FXIII* (C103T), *GA2* (C807T), *GB3* (T1565C)) не выявлено. Кроме того, Е.Е. Старостина и соавт. обнаружили, что комбинации *FII*(GA)-*FV*(GG) и *FII*(GG)-*FV*(GA) встречаются чаще в группе с «быстрым» фиброзом по сравнению с группой с «медленным» фиброзом.

Полиморфизм T1565C гена ITGB3. *ITGB3* (T1565C) – (β3-интегрин) играет важную роль в миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что ведет к прогрессированию васкулопатий. Наличие мутации в гене *ITGB3* приводит к усилению функциональной активности тромбоцитов. Возможно, что последние активируют В-клетки и лимфоциты, способствуя синтезу и образованию криоглобулинов.

Полиморфизмы генов, кодирующих белки, не входящие в класси-

ческую схему гемостаза. Результаты GWAS, проведенные D. Klarin и соавт., свидетельствуют о том, что гены, не связанные с коагуляцией, могут способствовать риску венозных тромбозов (ВТЭ). В метаанализе исследователи INVENT Consortium дали первое указание на то, что гены вне каскада коагуляции *TSPAN15* и *SLC44A2* способствуют риску ВТЭ. В этом исследовании было обнаружено, что rs4602861 в *ZFPM2* также способствует риску ВТЭ. Протеин Multitype-2 – известный фактор транскрипции, критический для гемопоэза и развития сердца. Локус связан с циркулирующим уровнем фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), и недавние данные свидетельствуют о том, что VEGF может иметь решающее значение для разрешения венозного тромба. В совокупности *ZFPM2* может влиять на риск ВТЭ посредством модуляции циркулирующего VEGF и нарушения баланса тромбоза внутри венозной системы [17].

В метаанализе, проведенном K.C. Desch, были представлены следующие данные: исследование у 1477 индивидуумов обнаружило ассоциации с аллелями в генах *F12*, *KNG1* (ген кининогена 1) и *HRG* (ген богатого гистидином гликопротеина, histidine rich glycoprotein), все белки были ранее описаны в составе коагуляционного каскада. Последующее более крупное исследование (9240 индивидуумов) обнаружило дополнительные сигналы в *ABO*, *FV*, и *Sborf10* (открытая рамка считывания хромосомы 6), все, кроме *Sborf10*, имели известные функции в каскаде коагуляции [24].

Huang и соавт. в GWAS-исследовании обнаружили ассоциации для активатора тканевого плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1 (*PAI-1*) (более 20000 индивидуумов). Уровни t-PA были статистически значимо связаны с аллелями генов двух сложных белков *SNARE STX2* и *STXBP5*. Эти два локуса также были связаны с уровнями ФВ [21].

В исследовании M. Sabater-Lleal и соавт. SNP rs4129267, rs6734238 и rs1154988, расположенные в локусах *IL6R*, *IL1F10* / *IL1RN* и *PCCB*, были значительно связаны с уровнем фибриногена в крови и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Q. Ma и соавт. обнаружили значимые ассоциации с аллелями в локусе *PLG* (плазминоген), а также *LPA* (apolipoprotein) и *SIGLEC14* (sialic acid binding Ig like lectin 14) [20]. Также в GWAS-исследованиях были обнару-

жена связь с нарушениями в системе гемостаза и генов *PROCR* (рецептор белка C), *EDEM2* (ER degradation-enhancing alpha-mannosidase-like protein 2), *GCKR* (регуляторный белок глюкокиназы) и *BAZ1B* (Bromodomain Adjacent To Zinc Finger Domain 1B) [17].

Заключение. Таким образом, в настоящее время не сформировано единого представления о влиянии полиморфности генов гемостаза на хронические заболевания печени. Остаются не до конца понятными патофизиологические и биохимические механизмы воздействия аллельных вариантов генов тромбофилии на прогрессирование и развитие осложнений данной группы болезней, таких как портальная гипертензия, ГЦК, криоглобулинемический васкулит и т.д. При изучении данной проблемы необходимо учитывать наличие других факторов, также влияющих на темпы процессов фиброза в печени (расовая принадлежность, пол, возраст инфицирования, генотип вируса, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек и др.), что требует включения в исследование больших групп пациентов. Особую сложность представляет изучение влияния полиморфизма генов *FII G20210A* и *FV G1691A*, редко встречающихся в популяции. Понимание роли аллельных вариантов генов свертывания крови во внутриспеченочных процессах позволит определить прогноз течения заболеваний печени и сроки медицинских вмешательств, выработать тактику ведения данных больных.

Литература

1. Роль аллельных вариантов генов свертывания крови в скорости прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени / Е.Е. Старостина [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 20. – С. 17-23.
2. A role of allelic options of genes of fibrillation in the speed of progressing of fibrosis at chronic diseases of a liver / E.E. Starostina [et al.] // Pharmateka. – 2015. – Vol. 20. – P. 17-23.
3. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. – М., 2017. – 208 с.
4. Sleptsova S.S. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova. – М., 2017. – P. 208.
5. Assessment of genetic determinants of the association of cY' fibrinogen in relation to cardiovascular disease / R.S. Lovely [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2011. – Vol.31. – P.2345– 2352. doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.232710
6. Association between patterns of nucleotide variation across the three fibrinogen genes and plasma fibrinogen levels; the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study / A.P. Reiner [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – Vol.4. – P.1279–1287.

5. Association between polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analysis / X. Mo [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2011. – Vol.12. – P.107. doi:10.1186/1471-2350-12-107.
6. Association Between the G20210A Polymorphism of Prothrombin Gene and Myocardial Infarction in Tunisian Population / A. Kallel [et al.] // *Biochem Genet.* – 2016. – Vol.54(5). – P. 653-664. doi:10.1007/s10528-016-9744-y.
7. Association of coagulation-related and inflammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: Cardiovascular Health Study / N.A. Zakai [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2011. – Vol.9(2). – P.267-274. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04149.x.
8. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the ST3GAL4 Gene with VWF Antigen and Factor VIII Activity / J. Song [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11(9). – P.160757. doi: 10.1371/journal.pone.0160757.
9. Barkagan Z.S. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disturbances. – The 2nd edition supplemented / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. – M.: Newdiamed. – 2001. – P. 296
10. Dashti A.A. Race differences in the prevalence of the factor V Leiden mutation in Kuwaiti nationals / A.A. Dashti, M.M. Jadaon // *Mol Biol Rep.* – 2011. – Vol.38(6). – P.3623-8. doi: 10.1007/s11033-010-0474-7.
11. Dziadosz M. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and iMPLications in women's health: a systematic review / M. Dziadosz, L.V. Baxi // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2016. – Vol.27(5). – P. 481-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000562.
12. Epidemiology of factor V Leiden: clinical iMPLications / V. De Stefano [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 1998. – Vol.24(4). – P.367-79.
13. Epistatic and pleiotropic effects of polymorphisms in the fibrinogen and coagulation factor XIII genes on plasma fibrinogen concentration, fibrin gel structure and risk of myocardial infarction / M.N. Mannila [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2006. – Vol. 95. – P.420–427.
14. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. iMPLications for venous thromboembolism screening / P. M. Ridker [et al.] // *JAMA.* – 1997. – Vol.277(16). – P.1305-7.
15. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations / H.T. Cronjé [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12(11). – P.187712. doi:10.1371/journal.pone.0187712.
16. Gene-centric approach identifies new and known loci for FVIII activity and VWF antigen levels in European Americans and African Americans / W. Tang [et al.] // *Am J Hematol.* – 2015. – Vol.90(6). – P.534-40. doi: 10.1002/ajh.24005.
17. Genetic Analysis of Venous Thromboembolism in UK Biobank Identifies the ZFPM2 Locus and iMPLicates Obesity as a Causal Risk Factor / D. Klarin [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2017. – Vol.10(2). doi:10.1161/circgenetics.116.001643.
18. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / J. Li [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2015. – Vol.32(5). – P.817-825. doi:10.1007/s10815-015-0471-9.
19. Genetic polymorphisms influencing total and γ ' fibrinogen levels and fibrin clot properties in Africans / R.C. Kotzé [et al.] // *Br J Haematol.* – 2015. – Vol.168(1). – P.102-112. doi:10.1111/bjh.13104.
20. Genetic variants in PLG, LPA, and SIGLEC 14 as well as smoking contribute to plasma plasminogen levels / Q. Ma [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol.124(20). – P.3155–64. doi: 10.1182/blood-2014-03-560086
21. Genome-wide association study for circulating levels of PAI-1 provides novel insights into its regulation / J. Huang [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol.120(24). – P.4873–81.
22. Global fibrinolytic activity, PAI-1 level, and 4G/5G polymorphism in Thai children with arterial ischemic stroke / R. Natesiriniiluk [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol.23(10). – P.2566-72. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.008
23. Global Hepatitis Alliance Annual Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. (<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789241565455-eng.pdf>)
24. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association / K.C. Desch [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol.110(2). P. 588-93. doi: 10.1073/pnas.1219885110.
25. Meta-analysis of Factor V Leiden G1691A polymorphism and osteonecrosis of femoral head susceptibility / X. Shang [et al.] // *Biomed Rep.* – 2013. – Vol.1(4). – P. 594–598. doi: 10.3892/br.2013.93
26. Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease / M. Sabater-Lleal [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol.128(12). – P.1310–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002251
27. Pearson T. A. How to interpret a genome-wide association study / T.A. Pearson, T.A. Manolio // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299, No. 11. – P. 1335–1344. – DOI:10.1001/jama.299.11.1335.
28. Poort S.R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S.R. Poort [et al.] // *Blood.* – 1996. – Vol. 88(10). – P. 3698-703.
29. Prevalence of factor V Leiden G1691A, MTHFR C677T, and prothrombin G20210A among Asian Indian sickle cell patients / S. K. Pandey [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2012. Vol.18(3). – P. 320-3. doi: 10.1177/1076029611425830.
30. Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population / P. Angchaisuksiri [et al.] // *Am J Hematol.* – 2000. – Vol.65(2). – P.119-22.
31. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis / C. Li [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). P. 13550. doi:10.1038/s41598-017-13623-6.
32. Relationship of plasminogen activator inhibitor 1 gene 4G/5G polymorphisms to hypertension in Korean women / K.N. Kim [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2012. – Vol.125(7). – P.1249-53.
33. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the b fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration / F.M. Van't Hooft [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1999. – Vol.19. – P.3063–3070.
34. Variant of PAI-2 gene is associated with coronary artery disease and recurrent coronary event risk in Chinese Han population / X. Li [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2015. – Vol. 16(1)4. – P.148. doi: 10.1186/s12944-015-0150-y.
35. Varied association of prothrombin G20210A polymorphism with coronary artery disease susceptibility in different ethnic groups: evidence from 15,041 cases and 21,507 controls / B. Jin [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2011. – Vol.38(4). – P. 2371. doi: 10.1007/s11033-010-0370-1

Т.Н. Александрова, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РН-НЕГАТИВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ МЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.27

УДК 575.153

ЯНЦ КМП: **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Нионовна** – м.н.с., врач гематолог КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ, alexandrova_tuyara@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., solnishko_84@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru; **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внешт. гематолог МЗ РС(Я), зав. отд. гематологии КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ; **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

В статье представлен обзор литературы, где описываются современные представления о молекулярной биологии хронических миелолипролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: хронические миелолипролиферативные заболевания, *JAK2*, *MPL*, *CALR*.

The paper presents a review, which demonstrates current understanding of the molecular biology of chronic myeloproliferative diseases.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, *JAK2*, *MPL*, *CALR*.

Введение. Хронические миелолипролиферативные заболевания (Ph-негативные ХМПЗ) представляют со-

бой группу клональных заболеваний, возникающих на уровне стволовой кроветворной клетки. Характеризуют-

ся избыточной пролиферацией клеток одного или нескольких ростков миелоидной линии (эритроидного, мегакариоцитарного, гранулоцитарного), дифференцирующихся до зрелых форм. Классические Ph-негативные ХМПЗ включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ).

ИП характеризуется пролиферацией трех миелоидных ростков – эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного – и спленомегалией [1]. Для ЭТ характерна пролиферация преимущественно мегакариоцитарного ростка [4]. При ИП и ЭТ типичное течение заболеваний связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения показателей крови на протяжении нескольких лет. Для первичного миелофиброза (ПМФ) характерно замещение костного мозга фиброзной тканью, приводящее к развитию цитопении и появлению экстрамедуллярных очагов кроветворения, в первую очередь в селезенке. ПМФ является прогностически самым неблагоприятным заболеванием из группы Ph-негативных ХМПЗ. Средняя продолжительность жизни этих больных составляет 5-7 лет [3]. Больные ХМПЗ характеризуются высоким риском тромбгеморрагических осложнений, а также прогрессирования заболевания с трансформацией во вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), бластный криз [2].

Современные представления о патогенезе ХМПЗ. Открытие мутации гена *JAK2* в 2005 г. сделало прорыв в понимании механизмов развития ХМПЗ. Было продемонстрировано, что точечная мутация 1849 G/T в экзоне 14 гена *JAK2*, приводящая к замене валина на фенилаланин в позиции 617 нуклеотидной цепи, приводит к активации продукта гена – тирозинкиназы *JAK2* и бесконтрольной пролиферации клеток миелоидного роста [10]. *JAK2* — нерецепторная тирозинкиназа, играющая ключевую роль в трансдукции сигнала от цитокинов к рецепторам по JAK-STAT сигнальному пути. Семь гомологичных участков фермента (JH) включают в себя домены – JH1, JH2, SH2 (JH3 и JH4) и FERM (JH6 и JH7) (рисунок). Домен JH1, расположенный на С-конце (карбоксылном) белка, представляет собой активный киназный домен, в то время как JH2 (псевдокиназный) считается каталитически неактивным участком фермента. Его роль заключается в отрицательной

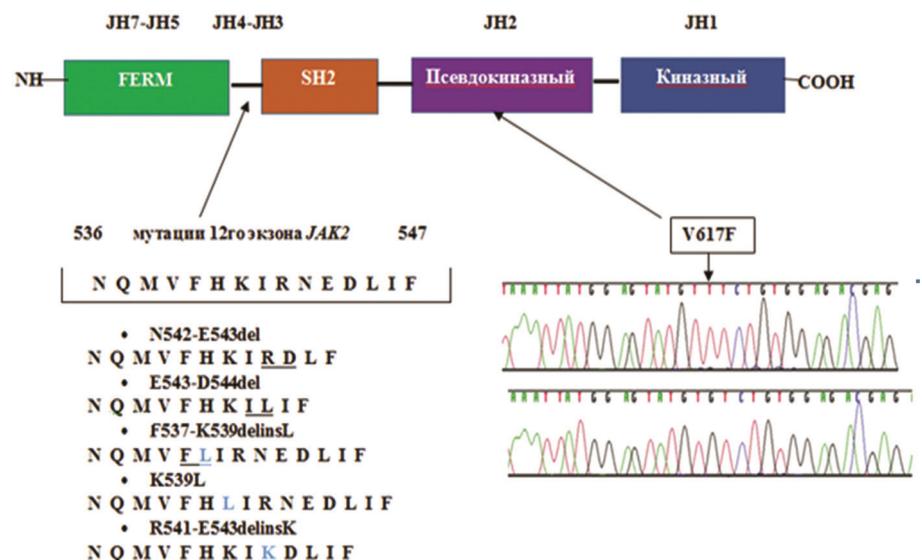
ауторегуляции активности *JAK2* путем ингибирования домена JH1. Домены FERM и SH2 обеспечивают связывание JAK-киназы и трансмембранных цитокиновых рецепторов и регулируют киназную активность фермента. При воздействии на тирозинкиназу цитокиновых лигандов (эритропоэтин, тромбопоэтин, интерлейкины) происходит фосфорилирование тирозина на конечном участке JH1 домена, что вызывает передачу сигнала через протеины STAT5, STAT3, PAS-MARK и PI3K-AKT. Мутация V617F, расположенная на регуляторном домене JH2, приводит к потере аутоингибиторных свойств *JAK2*-тирозинкиназы, его гиперактивации и цитокин-независимой дифференцировке миелоидных клеток [5,6,14]. В большинстве случаев среди пациентов с ИП и ПМФ *JAK2V617F* мутация выявляется в гомозиготной форме с аллельной нагрузкой более 50%. У таких больных в результате митотической рекомбинации хромосомы 9p и дупликации мутантного аллеля происходит превращение гетерозиготной мутации *JAK2V617F* в гомозиготную форму. Среди пациентов с ЭТ мутация чаще встречается в гетерозиготной форме с аллельной нагрузкой менее 50% [17].

Второй клинически значимой мутацией гена *JAK2* является мутация 12-го экзона, включающая в себя более 40 различных мутаций, расположенных между псевдокиназным и SH2 доменами (рисунок). Наиболее распространенными из них являются мутации N542-E543del (23%), E543-D544del (11%), F537-K539delinsL и K539L (10%) и R541-E543delinsK (8%) [12, 24]. Из-

меняя структуру домена JH2, они приводят к модификации ответа на воздействие фактора роста [2].

В патогенезе пролиферации мегакариоцитарного ростка ведущее место занимают мутации в генах *MPL* и *CALR*. Ген *MPL* (myeloproliferative leukaemia virus) расположен на хромосоме 1p34, кодирует тромбопоэтиновый рецептор и является ключевым фактором пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов. Клиническое значение имеют мутации в 515) положении гена *MPL*: W515L (замена триптофана на лейцин в положении 515; W515K (замена триптофана на лизин) [20]. Аминокислотный остаток триптофана в позиции 515 (W515) является частью трансмембранного домена, в норме поддерживает рецептор тромбопоэтина в неактивном состоянии, ингибируя его димеризацию [23]. Мутации W515L/K приводят к спонтанной активации рецептора *MPL*, повышению его чувствительности к тромбопоэтину и цитокин-независимой пролиферации кроветворных клеток.

Ген *CALR* (кальретикулин) расположен на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2). Кальретикулин представляет собой многофункциональный белок, экспрессирующийся в эндоплазматическом ретикулуме, цитоплазме, поверхности клеток, внеклеточном матриксе. Основная его роль заключается в поддержании гомеостаза ионов кальция, а также в участии в процессах пролиферации, апоптоза, фагоцитоза и иммунного ответа [27]. К настоящему времени описаны две мутации 9-го экзона *CALR*, имеющие значение в патогенезе развития ХМПЗ – мутация 1-го



Строение JAK-2-тирозинкиназы: JH1-JAK homology domain 1, JH2-JAK homology domain 1, FERM – 4.1, ezrin/radixin/moesin, SH2 – Src homology2

типа (p.L367fs*46), представляющая собой делецию 52 п.н., и мутация 2-го типа (p.K385fs*47) – инсерция TTGTC. Мутации *CALR* приводят к сдвигу рамки считывания, образованию новой С-концевой последовательности белка и потере сигнальной последовательности KDEI [3].

Распространенность *JAK2V617F* мутации среди пациентов с ИП более 95%, а мутации 12-го экзона – 4%. Среди пациентов с ЭТ и ПМФ мутация *JAK2V617F* выявляется в 60% случаев. Среди пациентов с ЭТ и ПМФ в 20-25% случаев выявляются мутации *CALR*, в 5% – *MPL*, а у 5-10% не выявляется никаких мутаций [26].

Мутации генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* являются драйверными, активирующими *JAK2*-сигнальный путь. Помимо основных драйверных мутаций, описаны ряд соматических мутаций (в генах *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *CBL*, *LNK*, *IDH1/2*, *IKF1*, *EZH2*, *TP53*, *SRSF2*), кодирующих транскрипционные и эпигенетические факторы. Роль этих мутаций, по мнению ряда авторов, заключается в модулировании активности заболевания [26].

Наследственная предрасположенность к развитию ХМПЗ. Несмотря на то, что пусковым механизмом развития ХМПЗ являются соматические мутации, в литературе описаны семейные случаи ХМПЗ [11]. Поиск корреляций между драйверными соматическими мутациями и генетическими вариациями, детальное изучение роли различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в области четырех генов-кандидатов (*EPOR*, *MPL*, *GCSFR* и *JAK2*) разными группами ученых привел к открытию связи между наличием специфических SNP гена *JAK2* и развитием ХМПЗ [17]. В результате проведенных исследований было доказано, что наследственная предрасположенность к ХМПЗ обусловлена носительством гаплотипа 46/1 гена *JAK2*. Он представлен 4 основными SNP (rs3780367, rs10974944, rs12343867 и rs1159782), которые приводят к замене трех тимидиновых остатков (Т) и одного цитозинового (С) на два гуаноциновых (G) и два цитозинового (С), образуя комбинацию «GGCC» [28].

Распространенность *JAK2* 46/1 гаплотипа в здоровой популяции составляет около 24%, тогда как среди больных ХМПЗ пациенты с мутациями V617F и 12-го экзона гена *JAK2* составляют 40-80 и 64% соответственно. Потенциальная связь между гаплотипом GGCC_46/1 и соматическими мутациями *JAK2V617F* и мутацией

12-го экзона объясняется гипотезой «гипермутабельности», согласно которой гаплотип каким-то образом может стимулировать частоту мутаций в гене *JAK2* [28].

Мутационный статус и фенотип заболевания. Определение аллельной нагрузки мутации *JAK2V617F* имеет огромное значение в прогнозировании развития осложнений и исходов ХМПЗ. Множеством исследований было продемонстрировано, что чем выше аллельная нагрузка, тем агрессивнее протекает заболевание – с высокими показателями форменных элементов крови, массивной спленомегалией и высоким риском тромботических осложнений [2].

Уровень аллельной нагрузки *JAK2V617F* выше среди пациентов с ИП, по сравнению с пациентами с ЭТ и ПМФ [13]. *JAK2V617F*-позитивные пациенты с ИП чаще характеризуются трехростковой гиперплазией, тогда как для случаев с мутацией 12-го экзона *JAK2* характерны высокий уровень гемоглобина при относительно низких уровнях тромбоцитов и лейкоцитов. В целом изолированный эритроцитоз при ИП, особенно у лиц молодого возраста, является характерным проявлением заболевания при наличии мутации 12-го экзона [2].

При ЭТ *JAK2V617F*-позитивность характеризуется клинической картиной похожей на ПМФ – высоким уровнем гемоглобина, относительно невысоким тромбоцитозом [29] и высокой частотой прогрессии в ИП [16]. Мутация гена *CALR* у пациентов с ЭТ ассоциирована с гипертромбоцитозом ($>1000 \times 10^9$), однако риск тромботических осложнений ниже, чем у пациентов с мутацией *JAK2V617F* [7]. При сравнении групп пациентов с ИП и ЭТ и мутацией *JAK2V617F* частота тромбозов не отличалась, что позволяет считать мутацию V617F гена *JAK2* основным маркером тромбогенного риска [8]. Высокая распространенность тромбозов среди *JAK2*-положительных пациентов с ЭТ связана с синдромом гипервязкости вследствие повышенного гематокрита и лейкоцитоза. Роль мутации *MPL* у пациентов с ЭТ до конца не изучена. По мнению ряда авторов, наличие мутации гена *MPL* ассоциируется с высокой частотой трансформации во вторичный миелофиброз и низкими показателями выживаемости [21, 22].

Больные ПМФ с мутацией *JAK2V617F* имеют большие размеры селезенки, высокий лейкоцитоз, тромбоцитоз, низкий уровень гемоглоби-

на, что является неблагоприятными факторами развития бластного криза и невысоких показателей общей выживаемости [2]. Для *CALR*-позитивных пациентов с ПМФ характерны молодой возраст, низкий уровень лейкоцитов, высокий тромбоцитоз. При длительном наблюдении пациентов с мутацией *CALR* было продемонстрировано, что по сравнению с другими мутационными группами у них ниже кумулятивный риск развития анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза более $25 \times 10^9/\text{л}$ и длительнее интервал развития массивной спленомегалии. Риск развития тромбозов, бластной трансформации также ниже у пациентов с мутацией *CALR* [18].

Мутационный статус и прогноз заболевания. ЭТ и ИП относятся к заболеваниям с относительно доброкачественным течением (средняя выживаемость 19,8 и 13,5 лет соответственно), тогда как для ПМФ характерны низкие показатели средней выживаемости (5,9 лет), высокий риск бластной трансформации и связанная с ним летальность [18].

Мутационный статус *JAK2* не оказывает влияния на исход заболевания. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что среди пациентов с мутациями *JAK2V617F* и 12-го экзона частота тромботических осложнений, развития вторичного миелофиброза, острого лейкоза и летального исхода не отличаются [19]. Однако у пациентов с высокой аллельной нагрузкой чаще наблюдаются тромбозы и трансформация в миелофиброз [25]. Различий в выживаемости в зависимости от аллельной нагрузки не наблюдалось [15].

Среди пациентов с ЭТ более благоприятный прогноз имеют пациенты с мутацией *CALR* по сравнению с пациентами с мутацией *JAK2* [1]. Для *CALR*-позитивных пациентов также характерен лучший ответ на терапию интерфероном, а для *MPL*-позитивных, по мнению ряда авторов – высокая частота трансформации в посттромбоцитометический фиброз [18] и низкие показатели общей выживаемости [22].

В случае ПМФ наличие мутации *CALR* также ассоциировано с благоприятным прогнозом заболевания с поздним развитием анемии, лейкоцитоза, массивной спленомегалией и низкой частотой тромбозов (средняя общая выживаемость 17,7 лет, кумулятивный 10-летний риск бластной трансформации 9,4%). Для *JAK2*-позитивных пациентов с ПМФ характерны частые тромботические осложнения, как и в

случае ИП и ЭТ, причем, по мнению ряда авторов, чем ниже аллельная нагрузка, тем хуже прогноз [9]. Наихудшим прогнозом характеризуются пациенты с «тройной негативностью», для которых риск бластной трансформации составляет 34%, а средняя общая выживаемость 3,2 года [25].

Заключение. Открытие мутаций генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* коренным образом изменило представление о патогенезе Ph-негативных ХМПЗ. Внедрение в клиническую практику различных методов молекулярно-генетического исследования улучшило диагностику заболеваний, способствовало разработке прогностических шкал и персонализированного подхода к терапии. Разнообразие фенотипов ХМПЗ, обусловленное генетической гетерогенностью, требует обязательного проведения молекулярного генетического исследования на выявление драйверных мутаций для определения прогноза, риска развития осложнений и выбора тактики ведения пациента. Однако необходимы дополнительные исследования для уточнения роли других молекулярных событий в патогенезе и формировании фенотипа заболеваний.

Литература

1. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные / И.Н. Суборцева, Т.И. Колейникова, Е.И. Пустова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8. – №4. – С.397-412.
2. Polycythemia Vera: literature review and own data / I.N. Subortseva, T.J. Kolosheina, E.J. Pustova [et al.] // Clinical oncohematology. – 2015. – V.8, №4. – P.397-412.
3. Меликян А.Л. Биология миелолиферативных заболеваний / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.9, №3. – С.314-325. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
4. Melikyan A.L. Biology of myeloproliferative malignancies / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // Clinical oncohematology. – V.9, №3. – P.314-325. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
5. Модели миелофиброза (обзор литературы и собственные данные) / А.А. Силутина, И.И. Гин, Н.М. Матюхина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №1. – С.75-84. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-75-84.
6. Myelofibrosis models: literature review and own data / A.A. Silyutina, I.I. Gin, N.M. Matyukhina [et al.] // Clinical oncohematology. – 2017. – V.10, №1. – P.75-84. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-75-84.
7. Молекулярно-генетические маркеры и особенности течения эссенциальной тромбоцитемии / А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №3. – С.402-408. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-402-408.
8. Molecular Genetic Markers and Clinical Characteristics of Essential Thrombocythemia / A.A. Shernyakova, I.S. Masrynkevich, V.A. Shuvaev [et al.] // Clinical oncohematology. – 2017. – V.10, №3. – P.402-408. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-402-408.
9. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell // Lancet. – 2005. – V.365, №9464. – P.1054-1061. doi: org/10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
10. Allelic expression imbalance of JAK2V617F mutation in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms / H.R. Kim, H.J. Choi, Y.K. Kim [et al.] // PLoS one. – 2012. – V.8, №1. – e52518. doi: doi: org/10.1371/journal.pone.0052518.
11. CALR mutational status identifies different disease subtypes of essential thrombocythemia showing distinct expression profiles / R. Zini, P. Guglielmelli, D. Pietra [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2017. – V.7, №12. – P.638. doi: 10.1038/s41408-017-0010-2.
12. Chao MP. Two faces of ET: CALR and JAK2 / M.P. Chao, J. Gotlib // Blood. – 2014. – V.123, №10. – P.1438-1440. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-547596
13. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR and MPL in myelofibrosis / E. Rumi, D. Pietra, C. Pascutto [et al.] // Blood. – 2014. – V.124, №7. – P.1062-1069. doi: 10.1182/blood-2014-05-578435.
14. De Freitas RM. Myeloproliferative neoplasms and the JAK/STAT signaling pathway: an overview / R.M. De Freitas, C.M. da Costa Maranduba // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2015. – V.37, №5. – P.348-353. doi: 10.1016/j.bjhh.2014.10.001.
15. Familial MPN predisposition / T. Tashi, S. Swierczek, J.T. Prchal // Current hematologic malignancy reports. – 2017. – V.12, №5. – P.442-447. doi: 10.1007/s11899-017-0414-x.
16. High frequency of JAK2 exon 12 mutations in Korean patients with polycythemia vera: novel mutations and clinical significance / C.H. Park, K.O. Lee, J.H. Jang // Journal of clinical pathology. – 2016. – V.69, №8. – P.737-741. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203649.
17. JAK2 Allele Burden in the Myeloproliferative Neoplasms: Effects on Phenotype, Prognosis and Change with Treatment / A.M. Vannucchi, L. Pierri, P. Guglielmelli // Therapeutic advances in hematology. – 2011. – V.2, №1. – P.21-32. doi: 10.1177/2040620710394474.
18. JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis / C. Lacout, D.F. Pisani, M. Tulliez [et al.] // Blood. – 2006. – Vol.108, №5. – P.1652-1660. doi: 10.1182/blood-2006-02-002030.
19. JAK2V617F monitoring in PV and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events / A. Alvarez-Larran, B. Bellosillo, A. Pereira [et al.] // American Journal of Hematology. – 2014. – V.89, №5. – P.517-523. doi: 10.1002/ajh.23676.
20. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of ET with substantially different clinical course / E. Rumi, D. Pietra, V. Ferretti [et al.] // Blood. – 2014. – V.123, №10. – P.1544-1551. doi: 10.1182/blood-2013-11-539098.
21. Jones AV. Inherited predisposition to myeloproliferative neoplasms / A.V. Jones, N. Cross CP // Therapeutic advances in hematology. – 2013. – V.4, №4. – P.237-253. doi: 10.1177/2040620713489144.
22. Long-term survival and blast transformation in molecularly-annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis / A. Tefferi, P. Guglielmelli, D.R. Larson [et al.] // Blood. – 2014. – V.124, №16. – P.2507-2513. doi: 10.1182/blood-2014-05-579136.
23. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // Blood. – 2011. – V.117, №10. – P.2813-2816. doi: 10.1182/blood-2010-11-316810
24. Molecular diagnostics of myeloproliferative neoplasms / S.E. Langabeer, H. Andrikovics, J. Asp [et al.] // European journal of haematology. – 2015. – V.95, №9. – P.270-279. doi: 10.1111/ejh.12578.
25. MPL mutations and palpable splenomegaly are independent risk factors for fibrotic progression in ET / M. Haider, Y.C. Elala, N. Gangat [et al.] // Blood cancer journal. – 2016. – V.10, №6. – P.487. doi: 10.1038/bcj.2016.98.
26. Mutation status of ET and PMF defines clinical outcome / L. Asp, B. Andreasson, U. Hansson [et al.] // Haematologica. – 2016. – V.101, №4. – P.129-132. doi: 10.3324/haematol.2015.138958.
27. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms / R.C. Skoda, A. Duek, J. Grisouard // Experimental hematology. – 2015. – V.43, №8. – P.599-608. doi: 10.1016/j.exphem.2015.06.007.
28. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review / L.M. Scott // American Journal of Hematology. – 2011. – V.86, №8. – P.668-676. https://doi.org/10.1002/ajh.22063.
29. Shammo JM. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions / J.M. Shammo, B.L. Stein // American Society of Hematology Education Program book Education Program book. – 2016. – №1. – P.552-560. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.552.
30. Silvennoinen O. Molecular insights into regulation of JAK2 in myeloproliferative neoplasms / O. Silvennoinen, S.R. Hubbard // Blood. – 2015. – V.125, №22. – P.3388-3392. doi: 10.1182/blood-2015-01-621110.
31. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 / J. Nangalia, C.E. Massie, E.J. Baxter [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – V.369, №25. – P.2391-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
32. The JAK2 GGCC (46/1) Haplotype in Myeloproliferative Neoplasms: Causal or Random? / L. Anelli, A. Zagaria, G. Specchia [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2018. – V.19, №4. – 1152. doi: 10.3390/ijms19041152.
33. Them NC. Genetic basis of MPN: Beyond JAK2-V617F / N.C. Them, R. Kralovic // Current hematologic malignancy reports. – 2013. – V.8, №4. – P.299-306. doi: 10.1007/s11899-013-0184-z.



А.В. Ефремова

БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ БАЛАНСЕ И ОЖИРЕНИИ

DOI 10.25789/UMJ.2019.65.28

УДК 611.018.26

Обзор посвящен изучению бурой жировой ткани у взрослых людей в свете обновленного научного интереса и растущего объема доказательств, что обновление и активация этой ткани может вызвать энергетический расход и в будущем играть значительную роль в лечении метаболических заболеваний.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, ожирение, энергетический баланс, UCP1.

The review is devoted to the study of brown adipose tissue in adults in the light of renewed scientific interest and the growing body of evidence that renewal and activation of this tissue can cause energy expenditure and play a significant role in the treatment of metabolic diseases in the future.

Keywords: brown adipose tissue, obesity, energy balance, UCP1.

Введение. Ожирение – главная проблема здоровья общества и мировая эпидемия, способствующая развитию дислипидемий, диабета 2-го типа и кардиоваскулярных заболеваний [42]. Лечение пациентов с ожирением требует серьезных усилий в изменении образа жизни. Другие методы, такие как применение лекарств и бариатрическая хирургия, подходят только ограниченной группе людей. Следовательно, значительное усилие нацелено на развитие новейших терапевтических инструментов для борьбы с ожирением. Одним из возможных решений может быть повышение энергетического расхода через активацию бурой жировой ткани.

Бурая жировая ткань (БЖТ) – это уникальная жировая ткань, ее главной функцией является генерация тепла путем рассеивания химической энергии. До недавнего времени считалось, что среди людей БЖТ присутствует только у новорожденных [4]. Однако в настоящее время возникло убеждение, что БЖТ активна и у взрослых людей и может быть терапевтическим способом против ожирения. Препятствием для достижения этих целей является малое количество БЖТ у взрослых людей, особенно у пожилых лиц.

Целью этой статьи является обзор тем, посвященных современным исследованиям БЖТ и его влиянию на энергетический баланс, ожирение и метаболические заболевания.

Эпидемия ожирения и энергетический баланс. По данным ВОЗ, количество людей с ожирением повысилось более чем в 2 раза по всему миру, в том числе и у детей [11, 32, 42]. В

настоящее время ожирение является главной причиной патологий, инвалидности, преждевременной смертности [2].

Ожирение – частый результат дисбаланса между энергетическим потреблением и расходом, который состоит из базального метаболического уровня и физической работы, включающей физическую активность и нефизический адаптивный термогенез [14, 25]. Основными факторами, способствующими дисбалансу, являются снижение физической активности с повышением энергетического потребления высококалорийной еды и напитков [6]. Важным фактором, который может играть роль в энергетическом балансе и развитии ожирения, является температура внешней среды [15].

Однако влиять на энергетический баланс путем интенсивных изменений образа жизни у людей с ожирением непросто. Ограничение калорийности сопровождается неприятными ощущениями голода и компенсациями, приводящими к снижению базальной скорости обмена и снижению физической активности [22, 35]. Комбинация ограничения калорийности пищи и интенсивных физических нагрузок может привести к более эффективной потере веса [16], но интенсивная физическая активность часто бывает трудной для людей с ожирением [20].

Из-за ограниченной эффективности лекарств в последние годы значительно улучшились методы бариатрической хирургии. Показано, что она улучшает метаболическую дисфункцию, снижает уровни воспалительных цитокинов [12] и способствует улучшению гликемического контроля у пациентов с ожирением и диабетом [21]. Однако эти процедуры являются инвазивными, имеют потенциальные осложнения

и являются терапевтическим вариантом для небольшого числа пациентов с тяжелыми формами ожирения и сопутствующими заболеваниями. Поэтому методы увеличения затрат энергии по-прежнему необходимы для пациентов с ожирением. Например, использование возможностей БЖТ, уникальная особенность которой заключается в стимулировании обмена липидов для активации термогенеза, повышающего расход энергии.

БЖТ состоит из коричневых адипоцитов, характеризующихся большим количеством митохондрий. Митохондрии БЖТ уникальны в выражении расщепления белка 1 (UCP1) во внутренней митохондриальной мембране. Этот белок при активации отделяет электронный перенос в дыхательной цепи от образования аденозинтрифосфата и, таким образом, превращает химическую энергию, происходящую главным образом из жирных кислот, в тепловую энергию, приводя к термогенезу. Следует подчеркнуть, что UCP1 присутствует только в БЖТ и не характерен для белой жировой ткани.

БЖТ физиологически активна у новорожденных детей. Ее эволюционная функция заключается в том, чтобы вырабатывать тепло, когда еще не разработаны другие способы его получения. После полового созревания количество и активность БЖТ быстро снижается. Тем не менее у взрослых людей БЖТ обнаруживаются в надключичных и шейных областях, вокруг спинного мозга и паравертебральной и периаортальной областей.

Изучение бурой жировой ткани у взрослых людей. Впервые физиологически активная БЖТ у людей была описана несколько десятилетий назад, а вопрос о клиническом значении БЖТ у взрослых был поднят в 1970-е гг. [29,

37]. В 1981 г. было указано, что работа на холоде может способствовать активации и росту массы БЖТ [37]. В нескольких исследованиях было показано, что катехоламины стимулируют термогенез БЖТ и отрицательно коррелируют с ожирением [17, 18]. Тем не менее до последних лет БЖТ считалась тканью без существенной физиологической значимости у здоровых взрослых людей. Научный интерес к физиологии бурой жировой ткани произошел в 1990-е гг. – при FDG-PET сканировании в верхней поверхности шеи были обнаружены участки физиологически активной БЖТ [26]. В 2002 г. T.F. Nani и коллеги выявили, что, вероятно, активность БЖТ повышается под влиянием холодового стресса на симпатическую активность [13]. Через несколько лет J. Nedergaard и коллеги выдвинули «неожиданное доказательство активности БЖТ у взрослых людей», ее потенциал в метаболизме и физиологии людей и возможную роль в борьбе с ожирением [31].

До недавнего времени результаты FDG-PET показывали наличие активной БЖТ лишь у небольшой доли взрослых людей. Так, в 2009 г. А.М. Сургуц с соавт. продемонстрировали наличие депо БЖТ в передней части шеи и грудной клетки у 7,5% женщин и 3% мужчин (без стимулирования активности БЖТ) [7]. Однако научная группа V.M. Lichtenbelt обнаружила активную БЖТ у 23 из 24 здоровых мужчин в течение мягкой экспозиции на холоде. Эта активность имеет негативную корреляцию с ИМТ, поддерживая возможность применения регуляции активности БЖТ у лиц с ожирением [38]. Исследования M. Saito также продемонстрировали холод-индуцированное FDG-PET/CT у 27 из 32 молодых здоровых волонтеров [36]. Все эти исследования доказывают присутствие БЖТ у более значительной доли взрослых лиц, чем в ранних работах, которые проводились в термонейтральных условиях.

Следующим шагом являлось подтверждение, что БЖТ на самом деле является метаболически активной у людей и способствует холод-индуцированному несократительному термогенезу. В ряде исследований было показано, что холод активирует БЖТ более чем в 2 раза, повышая скорость перфузии в ткани, что связано с энергетическим обменом в течение холодной экспозиции и подтверждает активный термогенез [8, 43]. Научная группа V. Qellet выяснила, что холодовая активация БЖТ ассоциирована также с высоким оксидативным метаболизмом

в ткани. Исследователями было показано повышение расходования триглицеридов как источников энергии при БЖТ-термогенезе [34].

Однако другое исследование показывает, что несмотря на высокое поглощение глюкозы в БЖТ, активная БЖТ не способствует энергетическому расходованию в крови [33]. Низкая активность депо БЖТ может отражать низкую плотность коричневых адипоцитов – следовательно, для повышения энергетического расходования понадобится их избыток.

БЖТ и взаимосвязь с ожирением у людей. Главный вопрос – влияет ли на развитие ожирения наличие, масса или активность БЖТ. Предварительно показано, что БЖТ отрицательно коррелирует с развитием ожирения у грызунов: удаление БЖТ у мышей привело к увеличению массы тела; чрезмерная экспрессия трансгенных мышей с защитой UCP1 от ожирения; и адренергическая стимуляция β 3-адренорецептора приводила к появлению коричневых адипоцитов в белой жировой ткани, сопровождаемому повышенной экспрессией UCP1 и уменьшением массы тела [36, 38, 45].

Недавние исследования показали отрицательную корреляцию между активностью БЖТ и различными параметрами ожирения, такими как ИМТ, процентное содержание жира и жировой состав [9, 13, 33, 39, 41]. После снижения веса путем бариатрической хирургии у БЖТ-позитивных пациентов наблюдался достоверно высокий несократительный термогенез в сравнении с БЖТ-негативной группой [44].

Другие клинические корреляции. В настоящее время доказано явное снижение активности БЖТ, связанное с возрастом [5, 13, 30, 33, 34]. Несколько исследований показали, что БЖТ превалирует больше у женщин, чем у мужчин [5, 27, 30, 41].

Взаимосвязь между обнаружением БЖТ и температурой окружающей среды также хорошо изучена. Активация БЖТ наиболее часто была зарегистрирована в холодное время года [27], и сезонные вариации, внешняя температура связаны, по-видимому, с наличием БЖТ [13, 28, 41]. В работе Y.C. Нуанг было показано, что распространенность активной БЖТ снижается на 1% при каждом повышении внешней среды на 5°C, также распространенность БЖТ редко встречается в тропических зонах [46].

Заключение. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что БЖТ-опосредованный термогенез может играть основную роль в энергетическом балансе. Активация БЖТ может иметь терапевтический потенциал при лечении пациентов с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом, предоставляя новые варианты терапии.

чексом балансе. Активация БЖТ может иметь терапевтический потенциал при лечении пациентов с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом, предоставляя новые варианты терапии.

Литература

1. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes* 2010; 58: 2583-2587. <https://doi.org/10.2337/db09-0833>
2. Bays HE. Adiposopathy. Is sick fat a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardio* 2011; 57: 2461-2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.038>
3. Benchman ES, Dhilon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843-845. <https://doi.org/10.1126/science.1073160>
4. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physical Rev* 2004; 84: 277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
5. Chen YI, Cypess AM, Sass CA, Brownell AL, Jokivarsi KT, Kahn CR, Kwong KK. Anatomical and functional assessment of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1519-1526. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.22>
6. Church TS., Thomas DM., Tudor-Locke C., Katzmarzyk PT., Earnest CP., Rodarte RQ., Martin CK., Blairs SN., Bouchard C. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One* 2011; 378: 826-837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019657>
7. Cypess AM., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine AB., Kuo FC., Palmer EL., Tseng YH., Doria A., Kolodny GM., Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-1517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
8. Cohade C., Osman M., Pannu HK., Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat («USA fat») description on 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med* 2003; 44: 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.nucmed.2003.04.014>
9. Engel H., Steinert H., Buck A., Berthold T., Huch Boni RA. von Schulthess GK. Brown adipose tissue: Physiological and artifactual fluoro-deoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996; 37: 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.nucmed.1996.04.014>
10. Feldman HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab* 2009; 9: 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>
11. Flegal K.M., Carrol MD, Ogden CL., Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999 – 2008. *JAMA* 2010; 303: 235-241. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2014>
12. Goodpaster BH., Delanu JP., Otto AD., Kuller L., Vockley J., South-Paul JE., Thomas SB., Brown J., McTigue K., Hames KC., Lang W., Jakicic JM. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in every obese adults: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1795-1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1505>
13. Hany TF., Gharehpapagh E., Kamel EM., Buck A., Himms-Hagen J. von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Our J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1393-1398. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0902-6>

14. Hall KD., Heymsfield SB., Kemnitz JW., Klein S., Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *J Clin Nutr* 2012; 95: 989-994. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>
15. Hall K.D., Sacks G., Chandromonon D., Chow CC., Wang YC, Gortmaker SL., Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011; 378: 826-837. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60812-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60812-X)
16. Hill JO., Wyatt HR., Peters JS. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012; 126: 126-132. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213>
17. Himms-Hagen J. Obesity may due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J.* 1979; 21: 1361-1364.
18. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972; 112: 35-39.
19. Huttenen P., Hirvonen J, Kinnula V. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol* 1981; 46: 339-345.
20. Johnson F., Mavrogianni A., Ucci M., Vidal-Puig A., Wardle J. Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? *Obesity Rev* 2011; 12: 543-551. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00851.x>
21. Katan MB., Ludwig DS. Extra calories cause weight gain – but how much? *JAMA* 2010; 303: 65-66. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1912>
22. Kraschnewsky JL., Boan J., Esposito J., Sherwood NE., Lehman EB., Kephart DK., Sciamanna CN. Long-term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1644-1654. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.94>
23. Kozak LP., Koza RA, Anunciado-koza R. Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: reverence to humans. *Int J Obesity* 2010; 34: S23-S27. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.179>
24. Kuji I., Imabayashi E., Minagawa A., Matsuda H., Miyauchi T. Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with a mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl. Med* 2008; 22: 231-235. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0096-x>
25. Landsberg L., Young JB., Leonard WE., Linsenmeire RA., Turek FW. Do the obese have lower body temperatures? A new look at a forgotten variable in energy balance. *Metabolism* 2009; 58: 871-876. doi: 10.1016/j.metabol.2009.02.017. Review.
26. Lean ME, James WP., Jennings G., Trayhurn P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *Int J Obes* 1986; 10: 219-227.
27. Lee P, Ho KK, Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Greenfield JR. Hot fat in a cool man: infrared thermography and brown adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 92-93
28. Madar I, Isoda T, Finley P, Angle J, Wahl R. 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium: a noninvasive sensor of brown adipose tissue thermogenesis. *J Nucl Med* 2011; 52: 808-814 <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.084657>
29. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A., Guidone C., Iaiconelly A., Lecessi L., Nanni G., Pomp A., Castagnetto M., Ghirlanda G., Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for 2 type diabetes. *N engl J Med* 2012; 366: 1577-1585. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
30. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 15: 1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00015>
31. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444-E452. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
32. Nguyen T., Lau DCW. The obesity Epidemic and Its Impact on Hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.01.001>
33. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerback S, Virtanen KA. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011; 14: 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.012>
34. Quillet V, Labbe SM, Blondin DP, Phoenix S, Guerin B, Haman F, Turcotte EE, Richard D, Carpenter AC. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 545-552. <https://doi.org/10.1172/JCI60433>
35. Redman LM., Heilborn LK., Martin CK., de Longe L., Williamson DA., Delany JP., Ravussin E; Pennington CALERIA Team. Metabolic and behavioral compensation in response to caloric restriction: implication for the maintenance of weight loss. *PLoS One* 2009; 4: e4377.
36. Saito M., Okmatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yonishiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kamea T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58: 1526-1531. <https://doi.org/10.2337/db09-0530>
37. Shaker PR., Kashyap SR., Wolski K., Brethauer SA., Kirwan JP., Pothier CE., Thomas S., Abood B., Nissen SE., Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-1576.
38. Van Marken Lichtenbelt WD., Vanhommerig JW., Smulders NM., Drossaerts JM., Kemerink GJ., Bouvy ND., Schrauwen P., Teule GJ. Cold activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500-1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
39. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglund M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerback S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518-1525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808949>
40. Vijgen GHEJ, Bouvy ND, Teule GJJ, Brans B, Schrauwen P, Lichtenbelt WDVm. Brown adipose tissue in morbid obese subjects. *PLoS One* 2011; 6: e17247
41. Wang Q., Zhang M, Ning G., Gu W., Su T, Xu M, Li B, Wang W. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One* 2011; 6: e21006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021006>
42. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet N311. Updated May 2012. Available at <http://www.who.int/media/centrefactsheets/fs311/en/index.html>
43. Yeung HW., Grewal RK., Conen M., Schoder H., Larson SM. Patterns of 18(F)-FDG uptake in adipose tissue and muscle; a potential source of false positives for PET. *J Nucl. Med* 2003; 44: 1789-1796.
44. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Saito M. Brown adipose tissue, whole-body expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity* 2011; 19: 13-16.
45. Zingaretti MO., Crosta F., Vitali A., Guerrieri M., Frontini A., Cannon B., Nedergaard J., Cinti S. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue on the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J* 2009; 23: 3113-3120.
46. Hyuang YC, Hsu CC, Wang PW, Chang YH, Chen Tb, Lee FB, Chiu NT. Review analysis of the association between the prevalence of activated BAT and outdoor temperature. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 793039.

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.29

УДК 614.2

Э.Р. Сенжапова, М.Ю. Рыков

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ

В статье приведены статистические данные, описывающие заболеваемость остеосаркомой у детей, классификация остеосаркомы, описание основных локализаций, а также подробное описание существующих протоколов лечения, включая персонализированную терапию. Подробно описаны литературные данные – результаты лечения детей с остеосаркомой с применением различных курсов химиотерапии, а также новые подходы к лечению, включая персонализированную терапию. Отмечено, что результаты лечения детей с первичной метастатической остеосаркомой, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными.

Ключевые слова: детская онкология, остеосаркома, химиотерапия, персонализированная терапия, комбинированное лечение.

The article presents statistical data of the incidence of osteosarcoma in children, the classification of osteosarcoma, a description of the main localizations, as well as a detailed description of existing treatment protocols, including personalized therapy. Literary data are

СЕНЖАПОВА Эльмира Рифатовна – к.м.н., н.с. НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; **РЫКОВ Максим Юрьевич** – к.м.н., зам. директора НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент ФГА-ОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), гл. внештат. детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, wordex2006@rambler.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN-код: 7652-0122.

described in detail – the results of treatment of children with osteosarcoma using different courses of chemotherapy, as well as new approaches to treatment, including personalized therapy. It is noted that the results of treatment of children with primary metastatic osteosarcoma, relapse and refractory course of the disease remain unsatisfactory.

Keywords: pediatric oncology, osteosarcoma, chemotherapy, personalized therapy, combined treatment.

Введение. Остеосаркома – первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани [21].

Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных опухолей, 35-50% от всех злокачественных опухолей костей у пациентов детского возраста. Частота встречаемости – 4 случая на 1 млн детей и подростков за год. Около 60% случаев выявления остеосаркомы регистрируются в возрасте от 10 до 20 лет (преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах). Гендерное соотношение (мальчики/девочки) составляет 1,3-1,6:1 [31].

В 50% случаев опухоль располагается в проекции коленного сустава (дистальных отделов бедренной кости, проксимальных отделов большеберцовой кости). Третье место по частоте встречаемости занимает поражение проксимального метадиафиза плечевой кости. Поражение аксиального скелета (таз, позвоночный столб) выявляется в 12% случаев [1, 21].

Классификация и стадирование
Классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей 2013 г. (четвертый пересмотр) [10].

Выделяют локализованный (местнораспространенный) вариант остеосаркомы в 80% случаев, диссеминированный (первичный метастатический) вариант – в 20% случаев.

Гистологическая классификация остеосарком:

- низкой степени злокачественности, центральная;
- классический (конвенциональный) вариант:
 - хондробластический вариант;
 - фибробластический вариант;
 - остеобластический вариант;
 - неутонченной принадлежности;
- телеангиэктатическая;
- мелкоклеточная;
- высокой степени злокачественности, поверхностная.

Стадирование в соответствии с TNM классификацией представлено в табл.1.

Обзор протоколов лечения. Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних тридцати лет практически не менялись. Существуют

пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах [2].

Показатели результатов лечения в мире остаются приблизительно на одном уровне. У пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 62% (табл. 1).

У пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы результаты лечения намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. При этом 5-летняя ОВ в среднем не превышает 35%, 5-летняя БСВ – 25% (табл.2).

Наиболее значимый интерес в лечении детей с локализованным вариантом остеосаркомы представляют исследования итальянской и скандинавской групп (Italian and Scandinavian sarcoma group – ISG/SSGI, SSG XIV), Французской детской онкологической группы (Societe Francaise d'Oncologie Pediatricue – SFOP OS94), а также EURAMOS1.

S. Ferrari с соавт. показали данные объединенного исследования итальянской и скандинавской групп (ISG/SSG I), которое проведено с 1997 по 2000 г. В исследование включено 182 пациента.

Таблица 1
Стадирование по TNM

Стадия	TNM	Степень злокачественности
IA	T1 N0 M0	Низкая
IB	T2 N0 M0	– « –
IIA	T1 N0 M0	Высокая
IIIB	T2 N0 M0	– « –
III	T3 N0 M0	Любая
IVA	Любое T N0 M1a	– « –
IVB	Любое T N1 любое M	– « –
	Любое T любое N M1b	– « –

Особенностью неoadъювантной химиотерапии было применение двух курсов монотерапии высокодозным ифосфамидом (в курсовой дозе 15 г/м²) и двух курсов MAP (метотрексат (M) 12 г/м², адриамицин (A) 75 мг/м², цисплатин (P) 120 мг/м²) в альтернирующем режиме. Адъювантная химиотерапия начиналась с 14-й нед. При этом курсовая доза адриамицина была увеличена до 90 мг/м², доза цисплатина до 150 мг/м², высокодозный ифосфамид вводился в курсах химиотерапии PIM (цисплатин, ифосфамид, метотрексат) и PAI (цисплатин, адриамицин, ифосфамид).

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ (лечебный патоморфоз III-IV степени) был достигнут у 63% пациентов, плохой гистологический ответ (лечебный патоморфоз I-II степени) – у 37%. При этом 5-летняя ОВ и БСВ соста-

Таблица 2
Результаты лечения пациентов детского возраста с локализованной остеосаркомой

Программа терапии	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
IOR/OS2 the Istituto Ortopedico Rizzoli [2]	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group) [8]	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) [9]	77	64
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) [17]	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group) [31]		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma) [21]	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) [28]	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group) [11]	78	65
SFOP94 (Societe Francaise d'Oncologie Pediatricue) [22]	76	62
St.Jude CRH OS91 (Children Research Hospital) [18]	74	65
St.Jude CRH OS99 (Children Research Hospital) [5]	79	67
INT0133-COG (+MTP/-MTP) Children's Oncology Group [26]	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY [25]	94	72
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза) [19]	47	22
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза [3]	55	46
EURAMOS1 [30]	75	59

вили 77 и 64%. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в альтернирующем режиме со схемой MAP привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не влияло на показатели ОБ и БСВ [9, 10].

S. Smeland с соавт. представили данные исследования скандинавской группы (SSG XIV), которое проведено с 2001 по 2005 г. В исследование включено 63 пациента.

Неoadьювантная химиотерапия состояла из 2 курсов MAP. Высокодозный ифосфамид (в курсовой дозе 10 г/м²) применялся в монотерапии у пациентов с плохим гистологическим ответом на лечение, только после 5 курсов MAP.

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ был достигнут у 45% пациентов, плохой гистологический ответ – у 55%. При этом 5-летняя ОБ и БСВ составили 76 и 65%, 5-летняя БСВ в группе с хорошим гистологическим ответом – 89%, с плохим гистологическим ответом – 48%. Следовательно, применение ифосфамида после курсов MAP в адьювантном режиме не привело к увеличению ОБ и БСВ, а частота достижения хорошего гистологического ответа была ниже, чем в исследованиях, в которых схема MAP применялась в альтернирующем режиме с ифосфамидом [32].

M.C. Le Deley с соавт. представили результаты рандомизированного исследования SFOP OS94, которое проводилось с 1994 по 2001 г. В исследование были включены 239 пациентов (120 в группу А, 119 в группу В).

Неoadьювантная терапия включала 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса монотерапии адриамицином (в курсовой дозе 70 мг/м²) в группе А или 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса IE (ифосфамид (I) 12 г/м², этопозид (E) 300 мг/м²) в группе В. В адьювантном режиме была предусмотрена смена химиотерапии на курсы IE в группе А, на AP в группе В для пациентов с плохим гистологическим ответом, выявленным после удаления первичного очага. Оперативный этап лечения проводился на 12-й и 14-й нед. в группах А и В соответственно.

Хороший гистологический ответ был достигнут в группе А у 43% пациентов, в группе В у 64%, плохой гистологический ответ – у 57 и 36% соответственно ($p = 0,009$). 5-летняя ОБ в группе А составила 75%, в группе В – 76%, 5-летняя БСВ в группе А – 58%, в группе В – 66%. 3-летняя БСВ в группе А у пациентов с хорошим гистологическим

ответом – 82%, с плохим гистологическим ответом – 49%, в группе В – 77 и 60% соответственно.

Следовательно, применение метотрексата, ифосфамида, этопозиды в неoadьювантной химиотерапии привело к статистически достоверному увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не к увеличению ОБ и БСВ [23].

В лечении детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы особенный интерес представляют исследования POG IE (Pediatric oncology group) и ISG/SSG II.

A.M. Goorin с соавт. представили результаты II/III фазы нерандомизированного клинического исследования применения высокодозного ифосфамида и этопозиды у пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. В исследование включено 43 пациента.

Неoadьювантная химиотерапия была представлена 2 курсами IE (ифосфамид (I) 17,5 г/м², этопозид (E) 500 мг/м²). Удаление первичного опухолевого очага проводилось после 2 курсов IE на 7-й–8-й нед. терапии. Сроки удаления метастатических очагов выбирались индивидуально во время адьювантной химиотерапии, которая включала 4 курса химиотерапии MAP и 3 курса iE (с курсовой дозой ифосфамида (i) 12 г/м²) в альтернирующем режиме.

Хороший гистологический ответ был достигнут у 65% пациентов, плохой – у 35%. Однако 2-летняя ОБ и БСВ составили 55 и 45%. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в сочетании с этопозидом терапии привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не показателей ОБ и БСВ [13].

K. Воуе с соавт. показали результаты нерандомизированного исследования ISG/SSG II, которое проводилось с 1996 по 2004 г. В исследование включены 57 пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы.

Неoadьювантная химиотерапия включала 2 курса MAPI. Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й нед.

В адьювантном режиме применялись 2 курса ACyVP (адриамицин (A) 90 мг/м², циклофосфамид (Cy) 4 г/м², вепезид (VP) 600 мг/м²) и 2 курса высокодозной химиотерапии VPCarbo (вепезид (VP) 600 мг/м², карбоплатин (Carbo) 1,5 г/м²) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками. Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й нед.

Хороший гистологический ответ был

достигнут у 29% пациентов, плохой – у 71%. 5-летняя ОБ и БСВ составили 31 и 27% [4].

N.M. Marina с соавт. представили результаты исследования EURAMOS1 у пациентов с плохим гистологическим ответом после неoadьювантной химиотерапии MAP. В рамках протокола пациенты рандомизированы по линиям терапии MAP (метотрексат (M) 12 г/м², адриамицин (A) 75 мг/м², цисплатин (P) 120 мг/м²) и MAPIE (ифосфамид (I) 14 г/м², этопозид 500 мг/м²). В возрастной группе до 30 лет линия терапии MAP проведена 310 пациентам, линия MAPIE – 308 пациентам, в возрастной группе до 20 лет – 259 (84%) и 271 (88%) пациентам. Группы пациентов статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, наличию метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

В группе из 541 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы выявлено 247 событий, 118 у пациентов, получивших линию терапии MAP, 129 у пациентов, получивших линию терапии MAPIE. При этом 3-летняя БСВ составила 60 и 57%. В группе пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы 3-летняя БСВ составила 24 и 18%, для MAP и MAPIE соответственно. Следовательно, в данном исследовании показано, что применение альтернирующих курсов химиотерапии MAP, IE и Ai в адьювантном режиме не привело к увеличению показателей БСВ [25].

Результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы остаются крайне низкими и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна.

В мире разрабатываются новые программы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, определяющих чувствительность к химиотерапии (ERCC1 к цисплатину, TOP2α к антрациклам и этопозиду, MGMT к эпигенетической терапии и цисплатину, RFC1 к метотрексату) [5], инвазивный и метастатический потенциал опухоли (стволовых клеточных маркеров – CD133, OCT4; транскрипционных факторов – p-STAT3, C-MYC; цитокин-ассоциированных сигнальных путей – ErbB2, VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ) [14].

Q. Cui с соавт. представили результаты исследования определения экспрессии белка MGMT (methylguanine – DNA – methyltransferase) и метилирования гена MGMT у пациентов с осте-

осаркомой в возрастной группе до 40 лет (средний возраст 17 лет), которым проведено лечение цисплатином в монорежиме, в курсовой дозе 120 мг/м². Определение экспрессии белка MGMT при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании выполнено в биопсийном опухолевом материале у 76 пациентов, метилирование гена *MGMT* – у 51 пациента. Результат ИГХ считался положительным при высоком уровне экспрессии – более 30% (3+), при среднем уровне экспрессии – 20-30% (2+), при низком уровне экспрессии – 10-20% (1+). Экспрессия белка MGMT выявлена у 52 (68%) пациентов, низкий уровень экспрессии – у 27 (35%), средний уровень – у 18 (24%), высокий уровень – у 7 (9%).

Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием экспрессии белка MGMT и увеличением частоты достижения плохого гистологического ответа ($p = 0,004$). Уровень экспрессии выше 20% выявлен у 22 из 43 (51%) пациентов в группе пациентов с I-II степенью лечебного патоморфоза и только у 3 из 33 (9%) пациентов в группе с III-IV степенью лечебного патоморфоза.

Метилирование промоторной части гена *MGMT* отмечено у 12 из 51 (23,5%) пациента, отсутствие экспрессии белка MGMT у 14 из 51 (27,5%) пациента. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между отсутствием метилирования и наличием экспрессии белка *MGMT* ($p < 0,001$). В группе пациентов с I-II степенью лечебного патоморфоза отсутствие метилирования гена *MGMT* выявлено у 36 из 38 (94,7%) пациентов, с III-IV степенью лечебного патоморфоза у 3 из 13 (23%) пациентов ($p < 0,001$).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о формировании резистентности опухоли к терапии алкилирующим препаратом цисплатин у пациентов, в биопсийном материале которых было выявлено отсутствие метилирования промоторной части гена *MGMT* и наличие экспрессии белка MGMT [5].

A. Pitano-García с соавт. (Spain sarcoma group) провели исследование по определению экспрессии микро-РНК RFC1 (reduced folate carrier 1, трансмембранного белка, обеспечивающего транспорт фолатов и метотрексата в клетку) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в опухолевом субстрате у детей с остеосаркомой.

Проведен анализ 34 образцов, биопсийного опухолевого материала у

14 детей, опухолевого материала метастатических очагов у 20 детей. В 13 из 14 (92,9%) биопсийных образцов, в 11 из 20 (68,8%) метастатических образцов выявлен низкий уровень экспрессии RFC1.

Плохой гистологический ответ после неoadъювантной химиотерапии (3 курсов внутривенного введения доксорубина в дозе 75 мг/м², 3 курсов внутриаартериального введения цисплатина в дозе 105 мг/м², 4 курсов внутривенного введения метотрексата в дозе 14 г/м²) установлен в 45% случаев. Биопсийный опухолевый субстрат в данной группе пациентов характеризовался низким уровнем экспрессии микро-РНК RFC1 в 90% случаев в сравнении с 60% у пациентов с хорошим гистологическим ответом ($p = 0,053$). Средний уровень экспрессии был статистически достоверно ниже в биопсийном материале, чем в метастатических опухолевых очагах ($p = 0,024$) [30]. Следовательно, в данном исследовании была отмечена тенденция к увеличению частоты выявления низкого уровня экспрессии микро-РНК RFC1 у пациентов с плохим гистологическим ответом.

C.M. Hattinger с соавт. (Italian sarcoma group) представили результаты исследования, целью которого было определение прогностической значимости экспрессии белка ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) в биопсийном опухолевом материале у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, которым проведено программное лечение ISG/OS-oss и ISG/SSG1. Образец опухоли считался позитивным при наличии score 2-3: score 1 (1-10% позитивных ядер), score 2 (11-50% позитивных ядер), score 3 (более чем 50% позитивных ядер).

ERCC1-позитивный вариант опухоли (score 2-3) был выявлен у 30 пациентов (30%). При проведении программы ISG/OS-oss в группах пациентов с ERCC1-негативным/score 1 и ERCC1-позитивным (score 2-3) вариантом опухоли 5-летняя ОВ и БСВ составили 91; 38 и 57; 25% ($p = 0,001$; $p = 0,042$), при проведении программы ISG/SSG1 – 82; 64 и 69; 36% ($p = 0,022$; $p = 0,028$), при проведении обеих программ терапии – 82; 50 и 62; 34% ($p < 0,001$; $p = 0,006$) соответственно. Следовательно, установлена статистически достоверная взаимосвязь между ERCC1-позитивным вариантом опухоли и более низкими показателями 5-летней ОВ и БСВ [17].

A. Nguyen с соавт. (SFOP) пред-

ставили результаты исследования по определению прогностической значимости экспрессии белка TOP2A (topoisomerase DNA 2 alpha) и наличия реаранжировки гена *TOP2A* в биопсийном опухолевом материале у 105 детей с остеосаркомой, которым проведено лечение по протоколу SFOP OS94. Пациенты с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы составили 17%. После проведения неoadъювантной химиотерапии хороший гистологический ответ был выявлен у 56 пациентов (53%), плохой – у 49 (47%). Методом ПЦР в реальном времени амплификация и делеция гена *TOP2A* были выявлены у 21 (21,2%) и 25 (25,3%) пациентов. У 53 детей (53,5%) реаранжировки гена *TOP2A* не обнаружено. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием реаранжировки гена *TOP2A* (амплификации и делеции) и наличием хорошего гистологического ответа после неoadъювантной полихимиотерапии ($p = 0,004$). Также отмечена тенденция к достижению более низких показателей 5-летней ОВ и БСВ у пациентов, в опухолевых клетках которых была выявлена амплификация гена *TOP2A* ($p = 0,09$ и $p = 0,06$). Определение экспрессии белка *TOP2A* проведено у 17 пациентов при иммуногистохимическом исследовании. Средний (2+) и высокий (3+) уровни экспрессии выявлены у всех пациентов, экспрессия выше 30% – у 12 из 17 детей (70,5%). Не установлено статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией белка *TOP2A* выше 30% и наличием амплификации или делеции гена *TOP2A* ($p > 0,05$) в связи с недостаточным количеством наблюдений [28].

X. Xiao с соавт. представлены результаты исследования персонализированного подхода к назначению химиотерапии в зависимости от наличия или отсутствия маркеров лекарственной резистентности у 28 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Средний возраст в группе пациентов составил 20,1 г. Для определения чувствительности к химиопрепаратам применялись следующие маркеры: к доксорубину – экспрессия микро-РНК *TOP2A*, мутация гена *ABCB1*, мутация гена *GSTP1*; к цисплатину – экспрессия микро-РНК *ERCC1*, *BRCA1*, мутация генов *XRCC1-exon6* и *XRCC1-exon10*, к ифосфамиду – мутация *CYP2C9*3*.

При этом высокий уровень чувствительности к ифосфамиду выявлен у всех пациентов (100%), к цисплатину

– у 11 из 28 (39,2%), доксорубицину – у 6 из 28 (21,4%); средний и высокий уровни чувствительности к цисплатину у 17 из 28 (60,7%), доксорубицину – у 20 из 28 (71,4%). Химиотерапия с учетом чувствительности опухоли к препаратам проведена 8 из 28 пациентов (28,5%). В данной группе выявлен только 1 рецидив заболевания, в то время как в остальной группе из 20 пациентов выявлено 4 рецидива заболевания, в 1 случае прогрессирование во время неoadъювантной химиотерапии и в 1 случае – фатальный исход от токсичности терапии. Средняя продолжительность наблюдения за группами не указана и статистически достоверной разницы не получено в связи с недостаточным количеством наблюдений [35].

Кроме того, особого внимания заслуживает изучение маркеров стволовых опухолевых клеток CD133 (Prominin 1) и OCT4 (Octamer-binding transcription factor 4), а также транскрипционных факторов STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) и C-MYC (myelocytomatosis viral oncogene homolog), которыми определяется инвазивный и метастатический потенциал опухоли [33].

В некоторых работах отмечена достоверная корреляция между экспрессией CD133 в опухолевых клетках и более высокой частотой метастатического поражения, более низкой медианой общей выживаемости. CD133-позитивный вариант выявлен у 46 из 70 (65,7%) пациентов, у 6 из 16 (37,5%) в группе с локализованным вариантом остеосаркомы и у 40 из 54 (74%) в группе с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы ($p = 0,002$). Медиана показателя общей выживаемости была статистически достоверно ниже в группе с CD133-позитивным вариантом опухоли ($p = 0,000$). При проведении исследования «Transwell invasion» установлен достоверно более высокий инвазивный потенциал CD133-позитивного варианта опухоли ($p < 0,05$). Методом ПЦР в реальном времени установлен более высокий уровень экспрессии микро-РНК OCT4 в CD133-позитивном варианте опухоли ($p < 0,05$) [26].

J.I. Li с соавт. в экспериментальной модели на клеточных линиях показали, что около 80% клеток в CD133-позитивном варианте опухоли находятся в G0/G1 фазах клеточного цикла ($p < 0,01$). Также методом ПЦР в реальном времени был выявлен достоверно более высокий уровень экспрессии гена множественной лекарственной резистентности (MDR1) в

CD133-позитивном варианте опухоли ($p < 0,05$) [24].

В работах В. Ту с соавт. было отмечено значение активации мезенхимальными стволовыми клетками IL6R / STAT3 / p-STAT3tyr705 сигнального пути для повышения метастатического потенциала опухолевых клеток на примере клеточных линий (Saos 2 и U2-OS). Установлена взаимосвязь между повышением экспрессии p-STAT3tyr705 и повышением экспрессии маркеров лекарственной резистентности MRP (multidrug resistance protein) и MDR1. Также отмечено повышение чувствительности к доксорубицину, но не к цисплатину при ингибировании данного сигнального пути [34].

G. Nan с соавт. на примере клеточных линий (MG63 и SAOS2) показали, что повышение экспрессии C-MYC приводит к активации MEK-ERK сигнального пути и увеличению экспрессии MMP2 и MMP9, которые способствуют усилению инвазивного и метастатического потенциала опухоли [16].

X. Wu с соавт. исследовали прогностическую значимость экспрессии C-MYC в биопсийном опухолевом материале у 56 детей с остеосаркомой, которым проведено лечение с применением препаратов метотрексат, цисплатин, адриамицин. Экспрессия протеина C-MYC выявлена у 48 из 56 (85,7%) пациентов. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием экспрессии C-MYC и снижением апоптотического индекса ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов с C-MYC-позитивным вариантом опухоли и интенсивностью экспрессии на 2+ и 3+ установлен достоверно более низкий показатель 3-летней ОВ ($p < 0,05$).

Следовательно, в работах В. Ту, G. Nan и X. Wu с соавт. установлено значение транскрипционных факторов в развитии лекарственной резистентности, инвазии и метастазировании опухоли.

Инновационные терапевтические подходы применяются преимущественно у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания. В настоящее время выделяют следующие ключевые направления: 1) применение препаратов моноклональных антител; 2) опухольмодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов; 3) применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы,

mTOR ингибиторы); 4) использование препаратов, способствующих активации опухоль-ассоциированных макрофагов.

B. Rossi с соавт. представили результаты исследования, направленного на определение экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor) в биопсийном опухолевом субстрате и в опухолевом материале после неoadъювантной химиотерапии (2 курсов MAP) у 16 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, которым проведено программное лечение по протоколу SSG XIV. Оценивались 4 уровня экспрессии: отрицательный и низкий – при уровне экспрессии $< 25\%$, средний – при 25 – 50% (1+), высокий – при 50 – 75% (2+), очень высокий – при $> 75\%$ (3+). Средний и высокий уровни экспрессии VEGF в биопсийном опухолевом материале выявлены у 11 (у 6 – средний, у 5 – высокий) из 16 пациентов (68,7%). После проведения неoadъювантной химиотерапии и удаления первичного опухолевого очага экспрессия VEGF установлена во всех образцах, а также отмечалось увеличение экспрессии в образцах, которые были позитивны при первичном исследовании.

Высокий и очень высокий уровни экспрессии, увеличение экспрессии после неoadъювантной химиотерапии статистически достоверно коррелировали с локализацией первичного опухолевого очага в бедренной кости ($p = 0,02$), с появлением локального рецидива ($p = 0,04$) и/или ранних метастатических очагов в легких ($p = 0,04$), с фатальным исходом от рефрактерного течения заболевания ($p = 0,04$).

Следовательно, наличие экспрессии VEGF в биопсийном материале, увеличение экспрессии VEGF после неoadъювантной химиотерапии являются факторами неблагоприятного прогноза заболевания [14]. Но данное исследование требует продолжения в связи с тем, что в него включено небольшое количество пациентов.

В настоящее время накоплен небольшой опыт применения препарата бевацизумаб у детей с остеосаркомой.

Бевацизумаб представляет собой частично гуманизированное моноклональное антитело к VEGF-A, IgG1, которое реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антитело-опосредованную комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-опосредованную клеточно-зависимую цитотоксичность) [16].

Еще в 1999 г. сотрудники Memorial

Sloan-Kettering Cancer Center представили результаты исследования по оценке влияния экспрессии ErbB2 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 2) на характер гистологического ответа после неоадьювантной полихимиотерапии и на показатели ОБ и БСВ. В исследовании было включено 53 пациента. Гиперэкспрессия ErbB2 была обнаружена у 42% пациентов во всей исследуемой группе, у 50% с метастатическим вариантом и у 76% в момент выявления рецидива или рефрактерного течения заболевания, а также статистически достоверно коррелировала с плохим гистологическим ответом ($p = 0,02$) и БСВ ($p = 0,05$). 5-летняя БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы и ErbB2-позитивным статусом составила 47%, с ErbB2-негативным статусом – 79% [14].

Получены противоречивые данные о прогностической значимости ErbB2-позитивного статуса у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы.

В 2002 г. японской группой, занимающейся изучением остеосаркомы (Japanese Osteosarcoma Group), опубликованы результаты исследования, в которое с 1984 по 1995 г. включено 155 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. При этом 5-летняя БСВ у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 45%, с ErbB2-негативным статусом – 72%.

В 2014 г. Американской детской онкологической группой (COG) представлены совершенно иные результаты исследования, в которое с 1999 по 2002 г. включено 135 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Только у 13% пациентов отмечен ErbB2-позитивный статус. 5-летняя ОБ у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 73%, с ErbB2-негативным статусом – 72%, 5-летняя БСВ – 59 и 69% соответственно. Статистически достоверной разницы в выживаемости не отмечено [15].

Таким образом, было подтверждено, что ErbB2 может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии при метастатическом варианте, рецидиве и рефрактерном течении заболевания.

Трастузумаб представляет собой частично-гуманизованное IgG1κ моноклональное антитело к ErbB2, которое также реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антитело-опосредованную комплементзависимую цитотоксичность, антитело-опосредованную клеточно-зависимую цитотоксич-

ность). Препарат вводился в дозе 4 мг/кг на первой неделе, далее 2 мг/кг 1 раз в неделю (всего 34 введения) только у пациентов, в опухолевом субстрате которых выявлена экспрессия ErbB2.

В группе с трастузумабом хороший гистологический ответ выявлен у 56% пациентов, без трастузумаба – 40%, плохой гистологический ответ – 44 и 60% соответственно. При этом 3-летняя ОБ и БСВ в группе пациентов, получивших лечение с трастузумабом, составили 59 и 32%, а в группе пациентов, получивших лечение без трастузумаба – 50 и 32%. Следовательно, применение трастузумаба с полихимиотерапией MAPIE привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не к увеличению показателей ОБ и БСВ [8].

Особый интерес вызывает опухолямодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов.

В настоящее время выявлены следующие механизмы действия азотсодержащих бисфосфонатов, которые представлены активацией апоптоза опухолевой клетки по каспазному механизму (опосредованно через протеин Rb и P53) и без участия каспазного механизма (увеличение AIF-апоптоз индуцирующего фактора); увеличением экспрессии TRAIL-DR5 (TNF-related apoptosis-inducing ligand – death receptor 5, TRAIL-индуцированного апоптоза); уменьшением экспрессии RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганда рецептора активации ядерного фактора κB) в клетках остеосаркомы, которое приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток, активности остеокластов, изменению микроокружения опухоли, к снижению резорбции костной ткани и риска метастазирования; активацией γδТ клеточной цитотоксичности; активацией опухолиассоциированных макрофагов [24].

В настоящее время накоплен достаточно небольшой опыт применения данных препаратов у детей с остеосаркомой.

P.A. Meyers с соавт. опубликовали результаты исследования совместного применения памидроната с химиотерапией MAP. В исследование включено 40 пациентов, из них 32 в возрастной группе до 18 лет: 29 с локализованным вариантом остеосаркомы, 11 с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы.

В соответствии с программой памидронат вводился 1 раз в месяц в дозе 2 мг/кг через 48-72 ч после адриами-

цина, метотрексата, суммарно 12 введений.

Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 11-й нед. Адьювантная химиотерапия начиналась с 13-й нед. Удаление метастатических очагов проводилось индивидуально на этапе адьювантной терапии.

Частота достижения хорошего и плохого гистологического ответа не указаны. Но получены достаточно высокие показатели 5-летней ОБ и БСВ: 93 и 72% у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, 64 и 45% у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы [26].

Американской детской онкологической группой (COG) были представлены результаты пилотного протокола AOST06P1, направленного на изучение совместного применения золедроновой кислоты с полихимиотерапией MAPIE у детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. В данное исследование включено 24 пациента. Золедроновая кислота вводилась в дозе 1,2-3,5 мг/м² в каждом курсе химиотерапии.

S. Piperno-Neumann с соавт. представили результаты III фазы рандомизированного исследования OS 2006, целью которого было выявление потенцирующего эффекта золедроновой кислоты при совместном применении с полихимиотерапией MIE и MAP.

В исследовании включено 217 детей: 107 в группе контроля и 110 в группе с золедроновой кислотой. Группы пациентов были статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, очагам первичного и метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

Золедроновая кислота вводилась в дозе 0,05 мг/кг (максимальной дозе 4 мг) с каждым курсом химиотерапии (IE и AP).

Неоадьювантная химиотерапия состояла из 2 курсов IE (ифосфамид (I) 12 г/м², эпозид 300 мг/м²) и 7 введений высокодозного метотрексата (M) (12 г/м²). Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й нед. Адьювантная химиотерапия включала 2 курса MIE в группе с хорошим гистологическим ответом и 5 курсов MAP в группе с плохим гистологическим ответом. Хороший гистологический ответ после неоадьювантной полихимиотерапии был достигнут у 73% пациентов. При этом не было отмечено статистически достоверной разницы в достижении хорошего гистологического ответа, в показателях ОБ

и БСВ в группах пациентов, получавших программное лечение с золедроновой кислотой или без нее. Количество событий в группе с золедроновой кислотой составило 42% (47/110), в группе без золедроновой кислоты – 31% (34/107). Следовательно, в данном исследовании показана высокая эффективность курсов химиотерапии IE в сочетании с метотрексатом в неoadъювантном режиме. Наличие потенцирующего эффекта применения золедроновой кислоты не доказано.

В терапии рефрактерных форм остеосаркомы также используются препараты, влияющие на различные клеточные сигнальные пути.

Понимание механизмов опухолевой активации открывает возможность применения мультикиназных и mTOR (mammalian target of rapamycin complex) ингибиторов.

S. Takagi и N. Peng с соавт. в эксперименте *in vitro* на клеточных линиях (SaOS2, MG63, HOS) были показаны патогенетические механизмы цитокин-индуцированной опухолевой трансформации и пролиферации через активацию VEGF / VEGFR / PI3K (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) / AKT (Protein kinase B) и PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor) / PI3K / AKT сигнальных путей. Наиболее изученными препаратами из данной группы в настоящее время являются сорафениб (нексавар) и эверолимус. Сорафениб представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , в то время как эверолимус является mTOR ингибитором.

P. Ymer с соавт. из Italian Sarcoma Group опубликовали результаты преclinical исследования (in vitro и in vivo), в котором был отмечен взаимный потенцирующий противоопухолевый эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние эверолимуса и сорафениба на mTORC1/mTORC2 проявляется в уменьшении экспрессии mTORC1 и увеличении экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффекты. При совместном применении эверолимуса и сорафениба происходит уменьшение экспрессии как mTORC1, так и mTORC2.

С 2008 по 2009 г. G. Grignani с соавт. из Italian Sarcoma Group провели вторую фазу клинических испытаний препарата сорафениб у пациентов с

рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. В исследование было включено 35 пациентов с остеосаркомой в возрастной группе старше 14 лет. Частичный ответ был достигнут у 5 (14%) пациентов, стабилизация заболевания у 12 (34%) пациентов. Общая частота ответа составила 48%. При этом 4-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 45% (15 из 35).

Таким образом, учитывая данные исследований 2008 (применение сорафениба в монорежиме) и 2011 гг. (применение комбинации сорафениба с эверолимусом), можно говорить о том, что сочетание сорафениба с эверолимусом приводит к увеличению общей частоты ответов, увеличению показателя выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Однако к году эта разница исчезает.

В сравнении с международными данными (Italian sarcoma group) в представленном исследовании достижение частичного ответа, стабилизации заболевания и общая частота ответа были значительно выше.

В настоящее время проведен ряд исследований, направленных на изучение роли опухолюассоциированных макрофагов. Активация опухолюассоциированных макрофагов может осуществляться за счет применения препаратов липосомальных трипептидов (мифамуртид), препаратов интерферонов (интерферона альфа-2A).

P.A. Meyers с соавт. представили результаты рандомизированного исследования CCG 7921 / POG 9351, которое проведено с 1993 по 1997 г. В исследование включено 662 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы.

Особенностью в линии терапии А было применение 2 курсов неoadъювантной химиотерапии MAP; в линии терапии В: 2 курсов неoadъювантной химиотерапии MAi, альтернирующих курсов MAP и MAi на этапе адъювантной химиотерапии. Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 10-й нед. Мифамуртид (MTP) вводился в дозе 2 мг/м² 2 раза в нед. 12 нед., далее 1 раз в нед. 24 нед. в соответствии с рандомизацией.

Механизм действия мифамуртида (MTP) заключается в активации моноцитов/макрофагов, обладающих противоопухолевой активностью, и реализуется в результате связывания со специфическими рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) и NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 receptor) с последующим изменени-

ем активности клеточных сигнальных путей (ERK1/2 – extracellular-signal regulated kinase 1/2), NF- κ B – nuclear factor kappa-B, AP1 – adapter protein 1).

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ в группе А был достигнут у 42% пациентов, в группе В – у 48%, плохой гистологический ответ – у 58 и 52% соответственно. При этом 6-летняя ОВ составила 74%, без применения MTP – 70, с MTP – 78; БСВ – 64, без применения MTP – 61, с MTP – 67%. В группе А: ОВ без применения MTP – 71%, с MTP – 75%; БСВ без MTP – 64, с MTP – 63%, в группе В: 71; 75; 64; 63%. Добавление MTP к полихимиотерапии привело к статистически достоверному увеличению показателя 6-летней ОВ с 70 до 78% ($p = 0,03$), а также отмечена тенденция к увеличению показателей БСВ, преимущественно в группе В ($p = 0,08$) [27].

T. Kubo с соавт. опубликовали результаты пилотного исследования, в котором определялась прогностическая значимость уровня экспрессии рецепторов интерферона α/β у 40 пациентов с локализованной остеосаркомой, получивших лечение по программе NECO95J. У 45% пациентов была выявлена экспрессия рецепторов интерферона α/β . При проведении мультивариантного статистического анализа была отмечена достоверная связь между экспрессией рецепторов интерферона α/β и 5-летней ОВ и выживаемостью свободной от метастатического поражения (ВСМП). 5-летняя ОВ при наличии в опухолевом субстрате экспрессии рецептора интерферона α/β составила 81%, при отсутствии экспрессии – 47% ($p = 0,043$), 5-летняя ВСМП – 75% и 41% ($p = 0,023$). Данное исследование подтверждает возможность применения препаратов интерферона при лечении остеосаркомы у пациентов с гиперэкспрессией рецепторов интерферона α/β [13].

S.S. Bielack с соавт. представили результаты исследования EURAMOS1 у пациентов с хорошим гистологическим ответом после неoadъювантной химиотерапии MAP. В возрастной группе до 30 лет линия терапии MAP проведена 359 пациентам, линия MAP INF – α – 2b – 357 пациентам, в возрастной группе до 20 лет – 333 (92,7%) и 332 (92,9%). Группы пациентов статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, наличию метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

В соответствии с программой пегелированный INF- α -2b вводился в дозе

0,5 мг/кг (в максимальной дозе 50 мг) 1 раз в нед. в течение 4 нед., далее 1 мг/кг (в максимальной дозе 100 мг) 1 раз в нед. (с 30 по 104 нед. программного лечения).

В группе из 630 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы выявлено 135 событий, 72 у пациентов, получивших линию терапии MAP, 63 у пациентов, получивших линию терапии MAP INF- α -2b. При этом 3-летняя БСВ составила 77 и 80% соответственно. Следовательно, применение INF- α -2b в качестве поддерживающей терапии после MAP у пациентов с хорошим гистологическим ответом не привело к увеличению БСВ [7].

Заключение. Таким образом, результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными. В настоящее время выявлены молекулярно-биологические факторы, определяющие чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциал опухоли, а также прогноз заболевания, среди которых особого внимания заслуживают: экспрессия белка MGMT, метилирование промоторной части гена MGMT, экспрессия белков ERCC1, VEGF, CD133, p-STAT3tyr705, C-MYC, экспрессия микро-РНК RFC1 и наличие реаранжировки гена TOP2A. Важно отметить следующий факт, что комплексной оценки значения данных маркеров для гистологического ответа на неoadъювантную химиотерапию и показателей выживаемости у пациентов с остеосаркомой не проводилось.

Литература

1. Пунанов Ю.А. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой / Ю.А. Пунанов, Т.В. Андреева, Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, С.А. Сафонова, В.В. Набоков, В.И. Новик // Онкопедиатрия. – 2014. – №1(2). – С. 49-53.
2. Punanov Y.A. The Results of Combined Therapy in Children and Adolescents with Osteosarcoma / Y.A. Punanov, T.V. Andreeva, G.I. Gafton, Y.V. Gudzy, S.A. Safonova, V.V. Nabokov, V.I. Novik // Oncopediatrics. – 2014. – №1(2). – С. 49-53.
3. Avella M. Adjuvant chemotherapy with six drugs (Adriamycin, methotrexate, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin) for non-metastatic high grade osteosarcoma of the extremities. Results of 32 patients and comparison to 127 patients concomitantly treated with the same drugs in a neoadjuvant form / M. Avella, G. Bacci, D.J. McDonald // Chemioterapia. – 1988. – №7(2). – P. – 133-137.
4. Bacci G. Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report / G. Bacci, S. Ferrari, F. Bertoni // Journal of clinical oncology. – 2000. – №18(24). – P.4016-4027. doi: 10.1200/JCO.2000.18.24.4016.
5. Boye K. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study / K. Boye, A.B. Del Prever, E. Eiksson // Pediatric blood cancer. – 2014. – №61(5). – P. 840-845. doi: 10.1002/pbc.24868.
6. Cui Q. Relationship between hypermethylated MGMT gene and osteosarcoma necrosis rate after chemotherapy / Q. Cui, W. Jiang, J. Guo // Pathology oncology research. – 2011. – №17. – P. 587-591. doi: 10.1007/s12253-010-9354-7.
7. Daw N.C. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital / N.C. Daw, C.A. Billups, C. Rodrigues-Galindo // Cancer. – 2006. – №106. – P. 403-412. doi: 10.1002/cncr.21626.
8. Daw N.C. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate: results of the St. Jude Children's research hospital OS99 trial / N.C. Daw, M.D. Neel, B.N. Rao // Cancer. – 2011. – №117(12). – P. 2770-2778. doi: 10.1002/cncr.25715.
9. Ebb D. Phase II Trial of Trastuzumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Metastatic Osteosarcoma With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression: A Report From the Children's Oncology Group / D. Ebb, G. Holcombe, M. Karen // Journal of clinical oncology. – 2012. – №30(20). – P. 2245-2551. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4546.
10. Ferrari S. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1 / S. Ferrari, P. Ruggieri, G. Cefalo // Journal of clinical oncology. – 2012. – №30(17). – P. 2112-2118. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4420.
11. Ferrari S. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups / S. Ferrari, S. Smeland, M. Mercuri // Journal of clinical oncology. – 2005. – №23(34). – P. 8845-8852. doi: 10.1200/JCO.2004.00.5785.
12. Fletcher, C.D.M. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone / C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, J.A. Hogendorn // WHO classification 2013. – <http://sarcomahelp.org/reviews/who-classification-sarcomas.html>
13. Goorin A.M. Phase III/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial / A.M. Goorin, M.B. Harris, M. Bernstein // Journal of clinical oncology. – 2002. – №2. – P. 426-433. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.426.
14. Goorin A.M. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651 / A.M. Goorin, D.J. Schwartzentruber, M. Devidas // Journal of clinical oncology. – 2003. – №21. – P. 1574-1580. doi: 10.1200/JCO.2003.08.165.
15. Gorlick R. Expression of HER2/erbB-2 Correlates With Survival in Osteosarcoma / R. Gorlick, A.G. Huvos, G. Heller // Journal of clinical oncology. – 1999. – №17. – P. 2781-2788. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2781.
16. Gorlick S. HER-2 Expression is Not Prognostic in Osteosarcoma; A Children's Oncology Group Prospective Biology Study / S. Gorlick, D.A. Barkauskas, M. Krailo // Pediatric blood cancer. – 2014. – №61. – P. 1558-1564. doi: 10.1002/pbc.25074.
17. Han G. C-MYC overexpression promotes osteosarcoma cell invasion via activation of MEK-ERK pathway / G. Han, Y. Wang, W. Bi // Oncology research. – 2012. – №20. – P. 149-156. doi: 10.3727/096504012X1352227232237.
18. Hattinger C.M. ERCC1 protein expression predicts survival in patients with high-grade, non-metastatic osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy / C.M. Hattinger, F. Michelacci, F. Sella // Histopathology. – 2015. – №67(3). – P. 338-347. doi: 10.1111/his.12653.
19. Hegyi M. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy / M. Hegyi, A.F. Semsei, Z. Jakab // Pediatric Blood Cancer. – 2011. – №57. – P. 415-422. doi: 10.1002/pbc.23172.
20. Hinds P.S. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents / P.S. Hinds, J.S. Gattuso, C.A. Billups // European journal of cancer. – 2009. – №45. – P. 2007-2014. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.020.
21. Isakoff M.S. Poor Survival for Osteosarcoma of the Pelvis: A Report from the Children's Oncology Group / M.S. Isakoff, D.A. Barkauskas, D. Ebb // Clinical Orthopedics Related Research. – 2012. – №470. – P. 2007-2013. doi: 10.1007/s11999-012-2284-9.
22. Isakoff M.S. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success / M.S. Isakoff, S.S. Bielack, P. Meltzer // Journal of clinical oncology. – 2015. – №33(27) – P. 3029-3035. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4895.
23. Iwamoto Y. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J / Y. Iwamoto, K. Tanaka, K. Isu // Journal of orthopedic science. – 2009. – №14. – P. 397-404. doi: 10.1007/s00776-009-1347-6.
24. Le Deley M.C. SFOP OS94: A randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients / M.C. Le Deley, J.M. Guinebretiere, V.C. Gentet // European journal of cancer. – 2007. – №43. – P.752-761. doi: 10.1016/j.ejca.2006.10.023.
25. Li J.I. CD133 expression in osteosarcoma and derivation of CD133 cells / J.I. Li, X.Y. Zhong, Z.Y. Li // Molecular medicine reports. – 2013. – №7. – P. 577-584. doi: 10.3892/mmr.2012.1231.
26. Marina N.M. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS1): an open-label, international, randomized controlled trial / N.M. Marina, S. Smeland, S.S. Bielack // Lancet oncology. – 2016. – №17(10). – P. 1396-1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.
27. Meyers P.A. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma / P.A. Meyers, J.H. Healey, A.J. Choua // Cancer. – 2011. – №117(8). – P. 1736-1744. doi: 10.1002/cncr.25744.
28. Meyers P.A. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group / P.A. Meyers, C.L. Schwartz, M.D. Krailo // Journal of clinical oncology. – 2008. – №28(9). – P. 633-638. doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095.

28. Nguyen A. Role of topoisomerases in pediatric high grade osteosarcomas: TOP2A gene is one of the unique molecular biomarkers of chemoresistance / A. Nguyen, C. Lasthaus, E. Guerin // Cancer. – 2013. – №5. – P. 662-675. doi: 10.3390/cancers5020662.

29. Petrilli S. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival / S. Petrilli, B. de Camargo, V.O. Filho // Journal of clinical oncology. – 2006. – №24(7). – P. 1161-1168. doi: 10.1200/JCO.2005.03.5352.

30. Pitano-Garcia A. Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate

reductase and reduced folate carrier 1 expression / A. Pitano-Garcia, M. Zalacain, L. Marrodan // Journal of pediatrics. – 2009. – №154(5). – P. 688-693. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.

31. Smeland S. Event-free survival and overall survival in 2,253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1 / S. Smeland, J.S. Whelan, S.S. Bielack // Journal of clinical oncology. – 2015. – №33. – P. 1051.

32. Smeland S. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma / S. Smeland, O.S. Bruland, L. Hjorth // Acta Orthopaedica. – 2011. – №82(2). – P.211–216. doi: 10.3109/17453674.2011.566141.

33. Souhami R.L. Randomised trial of two re-

gimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup / R.L. Souhami, A.W. Craft, J.W.V. der Eijken // The Lancet. – 1997. – №350. – P. 911-917. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02307-6.

34. Tu B. Mesenchymal stem cells promote osteosarcoma cell survival and drug resistance through activation of STAT3 / B. Tu, J. Zhu, S. Liu // Oncotarget. – 2016. – №7(30). – P. 48296-48308. doi: 10.18632/oncotarget.10219.

35. Xiao X. Individualized chemotherapy for osteosarcoma and identification of gene mutations in osteosarcoma / X. Xiao, W. Wang, H. Zhang // Tumour biology. – 2015. – №36(4). – P. 2437-35. doi: 10.1007/s13277-014-2853-5.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.30

УДК 314(571.56)(091)

С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, А.Г. Егорова, З.Н. Алексеева ФЕНОМЕН ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ В ЯКУТИИ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

На основе изучения архивных материалов и данных переписей населения установлено, что представление, сформировавшееся в советские годы, о том, что Якутия является одним из центров долголетия по стране, является ошибочным. Показаны причины, способствовавшие распространению этого ложного утверждения. В качестве наглядного примера рассмотрены церковные и статистические документы Оймяконского и Сунтарского улусов как районов Якутии, где так называемый феномен долголетия был наиболее выражен. Сравнен возраст конкретных жителей Оймяконского района из посемейного списка за 1928 г. со списками, составленными в период с 1942 по 1946 г., в результате чего установлено, что в большинстве случаев селяне предоставляли завышенные сведения о своем возрасте.

Ключевые слова: демография, якуты, старение, долголетие, Якутия.

In the Soviet years, the idea was formed, that Yakutia was one of the centers of longevity in the country. Based on the study of archival materials and census data, it was established that this statement was erroneous. The reasons for spreading this false statement are shown. As an illustrative example, the church and statistical documents of the Oymyakonsky and Suntarsky uluses were considered as areas of Yakutia, where the so-called longevity phenomenon was most pronounced. The age of specific residents of Oymyakonsky district from the family list for 1928 was compared with the lists compiled from 1942 to 1946, as a result of which it was established that in most cases the villagers provided overestimated information about their age.

Keywords: demography, Yakuts, aging, longevity, Yakutia.

В 1897 г. в Якутской области была проведена первая всеобщая перепись населения, по результатам которой установили, где проживает 1043 долгожителя, в т. ч. 90 чел. в возрасте 100 и более лет [9]. В конце 1898 г. управляющий делами Центрального статистического комитета адресовал письмо губернатору Якутской области В.Н. Скрипицыну с просьбой предоставить подробные сведения о каждом жителе области, перешагнувшем столетний рубеж: «...Требуется особое о каждом обследование, в видах уяснения всех условий их жизни и достоверности показанного возраста...» [16]. К письму прилагалось 50 экземпляров анкет с 38 вопросами, касающимися образа

жизни, физического состояния и наследственности респондента.

15.02.1899 г. по указанию губернатора исправнику Якутского округа отослали 10 анкет, Олекминского – 12, Вилюйского – 4, Верхоянского – 5 [18]. Позже выяснилось, что при их заполнении возраст 19, оставшихся к тому времени в живых, респондентов в округах записали со слов, в связи с чем Скрипицын потребовал дополнительных подтверждений: «...Считаю не лишним указать на необходимость во всех 19 случаях просить местные причты удостовериться в справедливости показаний в возрасте по метрическим записям и, если будет невозможно извлечь данные из книги о родившихся, то проследить показания о возрасте по исповедным росписям и книгам на записку браков. При отсутствии по каким-либо причинам второго экземпляра сих книг при причтах, необходимы подробные сведения о времени предоставления метрических книг в духовную консисторию с точным обозначением наименования причта...» [17].

Хотя поиски продолжались более

2 лет, в большинстве случаев установить точную дату рождения оказалось невозможным. В основном это было связано с отсутствием в церковных документах сведений об этих людях, так как многие причты появились позднее, чем предполагаемая дата рождения опрашиваемого. Но в том случае, когда удавалось установить необходимую информацию, оказывалось, что респондент значительно моложе, чем предполагалось. Так, на тот период наиболее старой из верифицированных долгожителей Якутии была 94-летняя Анна Иванова Максимова из Вилюйского округа [19], остальным же «престарелым» было по 70-80 лет. В этом плане довольно показательным является письмо земского заседателя 3-го участка Якутского округа от 10.12.1901 г., адресованное исправнику Якутского округа: «...имею честь при сем представить сведения о трех престарелых лицах Дюпсинского улуса и донести, что по прилагаемым справкам исповедных книг, лицам этим в год всеобщей переписи было не по 100 лет, а гораздо меньше, именно Матрене Ивановой Дмитрие-

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с., sachaja@yandex.ru, **ЕГОРОВА Айтилина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, aitalina@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., gzinaida@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru.

вой (по исповедной книге Матвеевой) только 72 года, Анисье Ивановой Ушницкой (по исповедной книге Матрене Ушницкой) только 73 года, а Капитону Порохову только 76 лет. Справки эти из исповедных книг даются причтами и заслуживают больше доверия, чем показания, данные во время переписи, так как хорошо помнящий свои года якут представляет скорее исключение, в большинстве случаев якуты обыкновенно теряют счет своим годам и продолжают считать по предположительным и огульным цифрам, например: «Мин (мне – прим. ред.), однако, сто лет» и т. д. Ввиду этого опрос этих лиц по вопросам листкам теряет все свое научное значение...» [20].

Подтверждением небольшого количества старых людей в Якутии в XIX в. служат и данные, полученные из посемейной переписи за 1858 г. [27]. К примеру, в Оймяконо-Борогонском наслеге (ныне Оймяконский улус) из 1121 чел. только у 16 (1,4%) возраст был старше 70 лет, при этом наиболее пожилым было 85 лет. Средний возраст населения составил 27,8 года, средний возраст умерших – 49,2 года. Схожие сведения получены и при анализе информации из метрических книг [25, 26]. Так, в период 1907-1910 гг. средний возраст умерших оймяконцев (n=96) в возрасте от 4 лет и старше составил 49,1 года. При этом доля людей от 70 лет и старше составила 25%, от 90 лет и старше 5,3%. Наиболее старому из умерших было 96 лет.

Незначительно отличались рассматриваемые показатели в Сунтарском районе – по данным метрических книг Крестяхской Трехсвятительской церкви за 1880, 1885, 1892, 1899-1909, 1911, 1912 гг., средний возраст умерших (n=709 чел.) в возрасте от 4 лет и старше составил 47,8 года, доля людей от 70 лет и старше равнялась 16,9%, от 90 лет и старше – 1,7%. При этом максимальный возраст оставлял 100 лет (1 чел.).

Таким образом, очевидно, что никаких выдающихся показателей продолжительности жизни в период с конца XIX по начало XX в. в этих 2 улусах не зафиксировано, хотя позднее они фигурировали как одни из передовых в республике по долголетию.

После окончания Гражданской войны работы по статистическому учету населения в Якутии возобновились. К сожалению, как и во время предыдущей переписи, возрастные данные собирались опросным путем. В результате оказалось, что в 1926 г. на территории республики количество

Динамика количества долгожителей-сах в период с 1928 по 2010 гг. (по данным переписи и выборных листов*)

Количество людей	Год				
	1928	1950*	1970	1989	2010
90 лет и старше, чел.	1248	1023	880	н/д	316
В т. ч. 100 лет и старше, чел.	176	162	100	76	13
Долгожителей на 100 тыс./населения	529	454	308	н/д	68

долгожителей саха составляло 1248 чел., в т. ч. 176 чел. в возрасте 100 и более лет [3]. То есть в пересчете на 100 тыс. якутского населения количество людей в возрасте 90 лет и старше составило 529 чел. (таблица). Но учитывая, что в те годы подавляющее большинство не умели ни читать, ни писать, данный факт принимать на веру неприемлемо. К примеру, среди саха от 70 лет и старше только 0,11% были грамотными и данный показатель оставался таким же незначительным вплоть до 1940-х гг. Работавшая в аэропорту Оймякон с 1943 по 1946 гг. радиотелеграфист Е.Ф. Вяткина в своих воспоминаниях писала следующее «...К якутам мы всегда относились с большим уважением, но жизнь у них была ужасной – неграмотность, полная незащищенность, натуральное хозяйство... Как-то у одного мальчика спросили его возраст. Он говорит: «Тридцать». Спросили, как он считает года? А он быстро на пальцах начал считать: весна, лето, весна, лето и т. д. И мы поняли, что ему было 15 лет...» [13].

Принимая во внимание, что данные первой советской переписи населения вызывают сомнения, нами проведена верификация 11 чел. в возрасте до 50 лет и установлено, что количество прожитых ими лет соответствовало датам рождения, записанным в метрических книгах. Что касается представителей старшего поколения, здесь ответ неоднозначный. Так, при сравнении возрастов матерей и их детей оказалось, что не менее чем у 5 женщин в наслеге возраст, в котором они родили, теоретически составлял 55-67 лет. К сожалению, уточнить возраст этих женщин не представляется возможным из-за отсутствия необходимых документов.

Тем не менее мы сопоставили возраст конкретных лиц (91 чел.) из посемейного списка района за 1928 г. [24] с их же возрастом, указанным в списках освобожденных от налога за 1942 и 1944 гг. [21, 22], в списках трудармейцев, мобилизованных Оймяконским РВК за 1945-1946 гг. [13] и в списках кадровых охотников за 1946 г. [23].

Было установлено, что возраст указан верно или почти верно (± 1 год) лишь в 13,2% (12) случаев, занижен в

5,5 % (5) случаев в среднем на $3,6 \pm 0,8$ года, а в 81,3% (74) случаев значительно завышен. Например, зафиксированы случаи, когда люди указали возраст 131 и 140 лет, тогда как фактически им было 81 и 83 года соответственно. Даже без учета этих 2 невероятных случаев средняя прибавка к возрасту составила $8,9 \pm 0,7$ года, при этом 6 чел. завысили свой возраст на 20 и более лет.

Возможно определенную роль в завышении возраста в годы войны мог сыграть Указ Президиума Верховного Совета СССР от 03.07.1941 г. «Об установлении на военное время временной надбавки к сельскохозяйственному налогу и к подоходному налогу с населения», согласно которому от уплаты налога освобождались хозяйства колхозников и единоличников, нетрудоспособных ввиду преклонного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше), не имеющих трудоспособных членов семьи. По нашим данным, к 1942 г. 25,3% (23 чел.) от числа завывсивших свой возраст могли войти в категорию льготников.

Еще одной веской причиной для умышленного завышения возраста в северных районах могла быть попытка избежать мобилизации на трудфронт. Так, в течение 1944-1945 гг. из Верхоянского, Оймяконского и Среднеколымского районов планировалось призвать на строительство аэропортов воздушной трассы Красноярск – Уэлькаль 600 чел. [28]. Однако учитывая, что колхозам тоже необходимо было выполнять свой план, но при этом катастрофически не хватало людей, не исключено, что руководители сельскохозяйственных артелей вносили искажения намеренно.

Скорее всего, искажения данных по возрасту продолжались и в послевоенное время. К примеру, реальный возраст жителя I Борогонского наслег Ф.А. Аммосова в 1944 г. составлял 81 год, хотя он и указывал, что ему 76 лет. Однако в 1957 г. о нем писали как о 109-летнем [11], а в 1966 г. как 117-летнем жителе [15], тогда как фактически ему было 94 и 103 года соответственно. Умер Аммосов в 105 лет и в настоящее время именно его следует считать рекордсменом Оймяконского района по долголетию.

По всей видимости, вышеописанная ситуация с завышениями возраста наблюдалась по всей сельской местности республики, в результате чего после войны в СМИ регулярно начали появляться публикации о так называемом якутском феномене долголетия [4-8, 11, 12, 15]. Как правило, такие статьи всегда имели политический подтекст – авторы статей активно доносили до читателя мысль о том, что описываемые ими старцы являются живыми свидетелями улучшения условий жизни в стране после установления Советской власти.

Начиная с 1970-х гг. в результате естественной смены поколений количество «долгожителей» из 1950-х и 1960-х гг. начало сокращаться. Некоторые исследователи, приняв на веру данные статистики тех лет, связывали это с ухудшением экологической обстановки, изменением образа жизни, типа и качества питания населения [2, 10]. Но развитие медицины и значительное улучшение условий проживания населения за последние десятилетия в достаточной степени должны были нивелировать все эти упомянутые негативные аспекты. И на наш взгляд, основной причиной снижения количества долгожителей по республике являются не экологические факторы, а нормализация статистического учета населения.

Несмотря на всё вышесказанное, реальные случаи супердолголетия (110 и более лет) среди местного населения Якутии встречаются. Например, в с. Саскылах Анабарского улуса проживала 117-летняя Варвара Константиновна Семенникова (Дьяконова), возраст которой верифицировали сотрудники Национального архива РС(Я). По состоянию на ноябрь 2017 г. Семенникова была признана старейшим жителем планеты [14].

Тем не менее, широко растиражированное утверждение, что Якутия являлась некогда центром долголетия в СССР, крайне сомнительно, и данный вопрос требует дополнительного и более углубленного изучения не только со стороны работников здравоохранения, но и историков.

Литература

1. Аргунов И. Человек, которому за сто / И. Аргунов // Соц. Якутия. – 1964. – № 251. – С. 4. Argunov I. The Man Who Is Over A Hundred / I. Argunov // Social Yakutia. – 1964. – №251. – p. 4.
2. Васильева Н.Г. Проблемы долголетия в Якутии / Н.Г. Васильева // Научный поиск в современном мире: мат-лы VIII междунар. НПК (Махачкала 21 января 2015 г.). – С.253-254. Vasileva N.G. Problems of Longevity in Yakutia / N.G. Vasileva // Proceedings of the VIII International Scientific and Technological Conference "Scientific Search in the Modern World" (Makhachkala, January 21, 2015). – pp. 253-254.
3. Всесоюзная перепись населения 1926 г. 7 т. Дальневосточный край. Якутская АССР. – М.: Издание ЦСУ СССР. – С. 175. All-Union Population Census of 1926. The Far Eastern Territory. Yakut ASSR. – M.: Publishing of the Central Statistical Bureau of the USSR. – p. 175. – Vol. 7
4. Георгиев Б. Слово старого колхозника / Б. Георгиев // Соц. Якутия. – 1951. – №241. – С.4. Georgiev B. The Word of the Old Collective Farmer / B. Georgiev // Social Yakutia. – 1951. – №241. – p. 4.
5. Ермолаев Г. Счастье советского человека / Г. Ермолаев // Соц. Якутия. – 1953. – №44. – С.4. Ermolaev G. Happiness of the Soviet Man / G. Ermolaev // Social Yakutia. – 1953. – №44. – p. 4.
6. Кузьмин Г. 110-летний колхозник / Г. Кузьмин // Соц. Якутия. – 1957. – № 36. – С. 4. Kuzmin G. 110-Year-Old Kolkhoznik / G. Kuzmin // Social Yakutia. – 1957. – №36. – p. 4.
7. Львов Л. Лет до ста расти нашей бодрости / Л. Львов // Соц. Якутия. – 1965. – №120. – С.4. Lvov L. Our Vigor Will Live To Be 100 / L. Lvov // Social Yakutia. – 1965. – №120. – p. 4.
8. Николаев В. Год Рождения – 1857. Долгожители Якутии / В. Николаев // Соц. Якутия. – 1964. – № 191. – С. 4. Nikolaev V. Year of Birth – 1857. Long-Livers of Yakutia / V. Nikolaev // Social Yakutia. – 1964. – №191. – p. 4.
9. Первая всеобщая перепись населения Российской империи 1897 г.: в 85 т./ LXXX. Якутская область / Под. ред. Н.А. Тройницкого. – Изд. Центрального статистич. комитета Министерства внутренних дел. – 1905. – С.6-7. – 80 т. The First General Census of the Population of the Russian Empire in 1897: in 85 Volumes / LXXX. Yakutsk Oblast // under the editorship of O.N. Troinitsky. – Publication of the Central Statistical Committee of the Ministry of Internal Affairs. – 1905. – pp. 6-7. – Vol. 80.
10. Петрова П.Г. Экология, адаптация и здоровье: особенности среды обитания и структуры населения Республики Саха / П.Г. Петрова; под ред. Н.А. Агаджаняна. – Якутск: Сахаполиграфиздат, 1996. – 272 с. Petrova P.G. Ecology, Adaptation, and Health: Habitat Features and Population Structure of the Sakha Republic / P.G. Petrova // under the editorship of N.A. Agajanian. – Yakutsk: Sakhapoligrafizdat, 1996. –272 pp.
11. Семенов Г. Долголетие в Якутии / Г. Семенов // Соц. Якутия. – 1957. – №168. – С. 3. Semenov G. Longevity in Yakutia / G. Semenov // Social Yakutia. – 1957. – №168. – p. 3.
12. Семенов Д. 105-летняя колхозница / Д. Семенов // Соц. Якутия. – 1957. – №53. – С. 2. Semenov D. 105-Year-Old Kolkhoznitsa / D. Semenov // Social Yakutia, 1957. – №53. – p. 2.
13. Слепцов С.С. Аэропорт Оймякон – история и судьбы / С.С. Слепцов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Якутск: Медиа-холдинг Якутия, 2019. – 232 с. Slepsov S.S. Oymyakon airport - history and destiny: 2-e ed. – Yakutsk: Media-holding Yakutia, 2019. – p. 408.
14. Татарнинова О.В. Феномен супердолголетия в Якутии // О.В. Татарнинова, Е.С. Кылбанова, В.Н. Неустроева // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21. – №2. – С. 198-203. Tatarinova O.V. Yakutia's Longevity Phenomenon // O.V. Tatarinova, E.S. Kylbanova, V.N. Neustroeva // Successes of Gerontology. – 2008. – Vol. 21. – №2. – pp. 198-203.
15. Тетерин В. Бу оҕонньор / В. Тетерин // Эдэр коммунист. – 1966. – № 73. – С.4. Teterin V. Bu Oҕonniör (This Old Man) / V. Teterin // Eder Communist. – 1966. – №73. – p. 4.
16. HA PC (Я). Ф. И-12. Оп. 1. Д. 19778. Л. 1. National Archive of the Sakha (Yakutia) Republic, Backlog I-12, List 1, Case 19778. Sheet 1.
17. Там же. Л. 3. Ibid, Sheet 3.
18. Там же. Л. 5-6. Ibid, Sheets 5-6.
19. Там же. Л. 16 об. Ibid, Sheet 16 overleaf
20. Там же. Л. 66-67 об. Ibid, Sheets 66-67 overleaf
21. Там же. Ф. P-52. Оп. 20. Д. 87. Л. 133 об. Ibid, Backlog R-52, List 20, Case 87, Sheet 133 overleaf
22. Там же. Ф. P-52. Оп. 22. Д. 196. Л. 50 об. Ibid, Backlog R-52, List 22, Case 196, Sheet 50 overleaf
23. Там же. Ф. P-52. Оп. 24. Д. 8. Л. 177-178. Ibid, Backlog R-52, List 24, Case 8, Sheets 177-178
24. Там же. Ф. P-70. Оп. 38. Д. 353, 354, 355, 356. Ibid, Backlog R-70, List 38, Cases 353, 354, 355, 356
25. Там же. Ф. И-226. Оп. 15. Д. 571, 609. Ibid, Backlog I-226, List 15, Cases 571, 609
26. Там же. Ф. И-226. Оп. 16. Д. 111, 133. Ibid, Backlog I-226, List 16, Cases 111, 133
27. Там же. Ф. 349. Оп. 4. Д. 333. 64 л. Ibid, Backlog F-349, List 4, Document 333, Sheet 64
28. Там же. Ф. 762. Оп. 23. Д. 208. Л. 76. Ibid, Backlog F-762, List 23, Document 208, Sheet 76.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. Гуляева, Е.Ф. Аргунова, О.Н. Иванова, Т.Г. Дмитриева,
Е.Ф. Лугинова, О.И. Гурьева, Н.А. Золотарева, С.К. Андреева,
В.Д. Адамова

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПОДРОСТКА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.31

УДК 616-085616-085616-085

В статье описан клинический случай гематотоксической побочной реакции у пациентки на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии. Установлено, что появление анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией у пациентки связано с приемом ПАСК. На фоне проведения заместительной терапии компонентами крови и отмены противотуберкулезных препаратов показатели крови нормализовались.

Ключевые слова: химиотерапия, тромбоцитопения, противотуберкулезная терапия, побочная реакция, анемия, лейкопения.

The article describes a clinical case of a hematotoxic adverse reaction in a patient against the background of ongoing anti-tuberculosis chemotherapy. It has been established that the appearance of anemia of mixed genesis with thrombocytopenia in a patient is associated with the intake of PASK. On the background of the replacement therapy with blood components and the cancellation of anti-TB drugs, blood counts returned to normal.

Keywords: chemotherapy, thrombocytopenia, anti-tuberculosis therapy, adverse reaction, anemia, leukopenia.

Изменения показателей общего анализа крови – нередкое явление у больных туберкулезом. Они отражают тяжесть интоксикации, особенности реактивности организма, степень тканевых повреждений, наличие сопутствующей патологии и нарушений нутритивного статуса, в редких случаях свидетельствуют о специфическом поражении органов кроветворной системы [1]. Как правило, успешное лечение туберкулеза сопровождается нормализацией гемограммы. Однако у части больных в ходе противотуберкулезной терапии появляются негативные сдвиги гематологических показателей, свидетельствующие о нежелательном побочном действии противотуберкулезных препаратов. Частота гематологических побочных реакций невелика – от 1,2 до 22,8% [3, 4]. Нарушения в системе крови – редкое, но потенциально опасное осложнение противотуберкулезной химиотерапии. Среди гематотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать уменьшение тех или

иных пулов кровяных клеток вследствие миелосупрессии (подавления их образования в костном мозге) либо ускоренного разрушения в кровяном русле [2]. Представляем клинический случай гематотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

Цель исследования: показать клиническое наблюдение гематотоксической реакции на фоне проводимой противотуберкулезной терапии у пациентки 20 лет.

Результаты наблюдения:

Из анамнеза заболевания: Пациентка Д., 1998 г. рождения, госпитализирована в детское отделение №2 НПЦ «Фтизиатрия» 05.07.2016 г. по направлению детского противотуберкулезного диспансера. Из анамнеза выяснено, что состоит на диспансерном учёте с мая 2016 г. по контакту с мамой, больной инфильтративным туберкулезом нижней доли правого легкого, микобактерии туберкулеза (МБТ) + (чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам сохранена). Клинически отмечается постоянная субфебрильная температура, самочувствие особо не страдает. На рентгенограммах органов грудной клетки обнаружены очаговые тени в S1, S2, S3, S4, S6 правого легкого и S1-2, S3, S6 левого легкого в фазе инфильтрации и с полостями распада, увеличение внутригрудных лимфоузлов. В мокроте обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) люминесцентной микроскопией. На Централизованной врачебно-консультационной комиссии (ЦВК) №292 от 14.07.2016 г. выставлен клинический диагноз: A15.0 Диссеминиро-

ванный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. IA. МБТ(+). Из протокола ЦВК по детству: назначен I режим химиотерапии, интенсивная фаза (ИФ РХТ) (H 0,6 +R 0,45+Z 1,5+E 1,2). 18.10.2016 проведена повторная ЦВК по оценке эффективности и исхода химиотерапии туберкулеза №246 для планового контроля. Комиссия решила: рекомендовать с учетом распространенности процесса продлить ИФ РХТ до 120 доз.

15.11.2016 г. проведена ЦВК по оценке эффективности и исхода химиотерапии туберкулеза №267 по плановому контролю. Пациентка получила 120 доз по I режиму химиотерапии. В динамике отмечается прекращение бактериовыделения, сохраняются мелкие полости распада S1-2 правого легкого. С учетом данных рекомендуется продлить интенсивную фазу режима химиотерапии до 150 доз. 09.12.2016 г. проведена консультация торакального хирурга. Заключение после проведенной консультации: показано хирургическое лечение. В связи с сохранением полостей распада рекомендован перевод в хирургическое отделение после 09.01.2017 г.

20.01.2017 г. переведена в хирургическое отделение Клиники №1 на оперативное лечение.

25.01.2017 г. проведен 1 этап хирургического лечения: резекция S1-2 левого легкого. 09.02.2017 г. проведен 2 этап хирургического лечения: атипичная резекция S1-3 правого легкого.

С 27.02.2017 г. послеоперационный период протекал без осложнений. Переведена в детское отделение №2 с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких с формированием

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна** – доцент, nagulyaeva@yandex.ru, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – проф., olgadoctor@list.ru, **АРГУНОВА Елена Филипповна** – доцент, eargunova@mail.ru, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – проф., dtg63@mail.ru, **АДАМОВА Валентина Дмитриевна** – студентка 1 курса, kirmmr@mail.ru; ГБУ НПЦ «Фтизиатрия»: **ЛУГИНОВА Евдокия Федоровна** – зам. гл. врача по детству, **ГУРЬЕВА Ольга Ивановна** – зав. отделением, **ЗОЛОТАРЕВА Нина Алексеевна** – врач фтизиатр, **АНДРЕЕВА Сардана Константиновна** – врач фтизиатр.

туберкулом. Резекция S1-2 левого легкого от 25.01.2017 г., S1-3 правого легкого 09.02.2017 г.

01.03.2017 г. проведена ЦВК с целью проведения анализа эффективности и исхода химиотерапии туберкулеза №46 на внеплановый контроль. Решением ЦВК рекомендована терапия с 02.03.17 г. ИФ РХТ: изониазид, пипразинамид, этамбутол, ПАСК (HZEPas) на 2 мес. Далее на 4 мес. назначить фазу продолжения. Очередной контроль в мае 2017 г. после приема 60 доз.

06.03.2017-11.03.17 г. периодически отмечает появление болей в суставах верхних и нижних конечностей, появление скованности в суставах. Визуально суставы не изменены. Отечности и гиперемии нет.

12.03.2017 г. отмечены жалобы на насморк, кашель с мокротой, першение в горле, боли в суставах. Диагноз: ОРВИ. Острый фарингит.

13.03.2017 г. пациентка предъявила жалобы на боли в суставах верхних и нижних конечностей, общую слабость, отмечено повышение температуры тела до 37°C.

14.03.2017 г. осмотрена педиатром. Жалобы на першение в горле, редкое покашливание. Самочувствие не страдает, общее состояние ближе к средней степени тяжести. Поведение активное. Легкая гиперемия зева. На мягком небе единичные петехии. Кожные покровы бледные, на голених единичные бледные синяки.

Температура тела 36,6°C. АД 110/60 мм рт.ст. ЧСС 90 ударов 1 мин.

Заключение: Нормохромная анемия 3 ст. Тромбоцитопения.

Рекомендовано: назначить общий анализ крови и мочи. Провести УЗИ внутренних органов, рентгенографию органов грудной клетки. Отменить лечение. Назначить консультацию гематолога.

Результаты анализа крови от 13.03.2017 г., получены 14.03.2017 г.: эритроциты 2,06, гемоглобин 62, лейкоциты 4,7, тромбоциты 17, СОЭ 57 мм/ч, сегментоядерные гранулоциты 55, палочкоядерные гранулоциты 11, эозинофилы 3, моноциты 4. По результатам показателей в общем анализе крови выявлены анизоцитоз, нормохромная анемия тяжелой степени (таблица).

Биохимический анализ крови от 15.03.17: общий белок – 70 г/л, альбумин – 37 г/л, мочевины – 8,0 мг/дл, креатинин – 77 мкмоль/л, общий билирубин – 22 мкмоль/л, прямой билирубин – 10,2 мкмоль/л, аламинотрансфераза (АЛТ) – 33 Ед/л, аспартатаминотранс-

фераза (АСТ) – 25 Ед/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л.

14.03.2017 г. в 20.00 ч проведен осмотр дежурного врача, заведующего отделением. Больная предъявляет жалобы на кашель с мокротой, со слов пациентки, буро-желтого цвета. При осмотре миндалин без налета, язык географический. Кожные покровы без видимых высыпаний. АД 110/60 мм рт.ст. ЧСС 90 ударов 1 мин. Заключение: Тромбоцитопения. Выраженная анемия.

15.03.2017 г. кашель сохраняется. Получено 30 мл мокроты, слизистого характера без патологических примесей. Рекомендована обзорная рентгенография ОГК, УЗИ органов брюшной полости.

В анализах крови от 13.03.17 г. отмечается появление картины нормохромной анемии тяжелой степени, возможно, связанное с приемом химиопрепаратов. С целью исключения внутреннего кровотечения срочно назначено проведение обзорной рентгенографии легких в 2 проекциях, УЗИ органов брюшной полости. На рентгенограмме в 2 проекциях: состояние после 2 сторонней резекции. За первым и вторым ребрами правого и в первом межреберье левого легкого определяются тонкие целочки танталовых швов, прилежащие к легочной ткани участки фиброзного уплотнения. Уплотнение паракостальной плевры в 4-м–5-м межреберье левого легкого до 4 мм. Заключение: Диссеминированный туберкулез. Резекция S1-2 левого легкого, S1-3 правого легкого.

15.03.2017 г. проведено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: ЭХО признаки уплотнения желчного пузыря.

15.03.2017 г. в 12.30 ч – консультация главного внештатного гематолога

МЗ РС(Я): к лечению подключить витамины, заместительную терапию. По его мнению, появление анемии связано с приемом химиопрепаратов.

15.03.2017 г. в 12.35 ч – осмотр анестезиолога-реаниматолога. На момент осмотра пациентка в ясном сознании. Клинические проявления внутреннего кровотечения не выявлены. Дыхательных и гемодинамических нарушений нет. По лабораторным данным, имеются критическая тромбоцитопения и анемия тяжелой степени. Для проведения трансфузионной терапии компонентами крови пациент под контролем трансфузиолога переводится в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ).

15.03.2017 г. в 13.00 ч – прием в ОАРИТ. Пациентка доставлена на ногах. Общее состояние расценивалось как тяжелое. Сознание ясное. Контакт доступен. Язык влажный, чистый, кожные покровы чистые бледные сухие. Тургор и эластичность сохранены. Дыхание адекватное, проводится во все отделы. Сердечные тоны громкие, ритм синусовый, шумов нет. АД 140/90 мм рт.ст. Пульс 80 ударов в 1 мин. ЧД 18. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика прослушивается. Печень не увеличена. Мочится самостоятельно, моча светлая. В ОАРИТ поставлен диагноз: Тромбоцитопения неясной этиологии.

Рекомендовано определить группу крови, резус фактор с генотипами.

16.03.2017 г. 12.00 ч – проведен консилиум. Решением консилиума поставлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких. МБТ (+) 1а ДУ, А15.0. Резекция S 1-2 левого легкого, S1-3 правого легкого. Нормохромная анемия тяжелой степени.

Рекомендовано: противотуберку-

Общий анализ крови

Дата	06.07.16	05.08.16	13.03.17	16.03.17	19.03.17	23.03.17	30.03.17
WBC	7,5 10 ⁹ /л	6,7	4,7	2,0	6,4	6,3	5,8
LYM#	2,5 10 ⁹ /л	1,7	1,6	0,6	2,7	2,0	1,5
MID #	0,5 10 ⁹ /л	0,6	0,2	0,2	0,9	0,4	0,5
GRA#	4,5 10 ⁹ /л	4,4	2,9	1,2	2,8	3,9	3,8
LYM %	32,9	25,8	33,7	31,1	42,8	32,2	26,0
MID%	6,5	8,3	5,3	8,1	14,2	6,8	8,4
GRA %	60,6	65,9	61,0	60,8	43,0	61,0	65,6
RBC	4,30 10 ¹² /л	4,03	2,06	1,91	3,12	3,13	3,45
HGB	100 г/л	93	62	53	89	95	108
MCHC	297 г/л	300	336	325	330	338	326
MCH	23,2 pg	23,0	30,0	27,7	28,5	30,3	31,3
MCV	78,3 fl	77,0	89,4	85,8	86,5	90,0	96,0
RDW – CV	18,0 %	19,2	16,3	17,5	16,7	15,6	17,7
RDW-SD	46,9 fl	50,6	52,4	51,6	51,6	47,9	58,8
HCT	33,6 %	31,0	18,4	16,3	26,9	28,1	33,1
PLT	324 10 ⁹ /л	269	17	17	53	208	611
MPV	7,4 fl	6,8	9,5	8,6	8,8	8,3	6,9
PDW	15,3	15,4	17,6	17,9	16,5	15,9	15,3
PCT	0,239%	0,182	0,016	0,014	0,046	0,172	0,421

лезные препараты отменить до нормализации показателей крови, назначить заместительную терапию с компонентами крови, витамины В6, В12, аскорбиновую кислоту, проведение динамического контроля за показателями крови. 16.03.2017 г. проведена проверка медицинской карты пациентки службой фармакологического контроля, в результате составлен акт с указанием необходимости установить причинно-следственную связь появления анемии смешанного генеза и тромбоцитопении с приемом противотуберкулезных препаратов. В инструкции препарата ПАСК указано на побочные реакции в виде тромбоцитопении в редких случаях.

19.03.2017 г. 12.00 ч, по лабораторным данным, отмечается значительная положительная динамика в виде нормализации показателей крови.

29.03.2017 г. проведена ЦВК №64. Решение ЦВК: появление анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией связано с приемом ПАСК, который был назначен 3 марта 2017 г. в связи с необходимостью возобновления интенсивной фазы химиотерапии 4 противотуберкулезными препаратами после хирургического лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2014 г.) в сочетании с Н, Е, Z.

В инструкции ПАСК указано появление тромбоцитопении, лейкопении в редких случаях. На фоне проведения заместительной терапии компонентами крови и отмены противотуберку-

лезных препаратов показатели крови нормализовались на 8-е сут лечения.

В связи с вышеизложенным установлена вероятная степень достоверности неблагоприятной побочной реакции.

29.03.2017 г. подано извещение в Управление Росздравнадзора по РС(Я) о побочном действии, нежелательной реакции.

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное. Самочувствие хорошее. По органам статус без отрицательной динамики. Гематологическое осложнение купировано, функция кроветворения восстановлена.

Выводы:

1. Изменение показателей анализа крови от 13.03.2017 г., появление анизоцитоза в анализе крови, нормохромной анемии тяжелой степени появились после приема ПАСК в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами, которые были назначены в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2014 г.) по диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков. Изменения, вероятно, связаны с угнетением костно-мозгового кроветворения на фоне приема препарата ПАСК.

2. Согласно приказу МЗ РФ от 26.08.2010 №757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций при применении лекарственных препара-

тов для медицинского применения» после исключения других факторов выявлена вероятная степень достоверности причинно-следственной связи неблагоприятной побочной реакцией на ПАСК.

Литература

1. Аксенова В.А. Национальное руководство по фтизиатрии / В.А. Аксенова, А.С. Апт, В.С. Баранов. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 512 с.

Aksenova V.A. National guide to phthisiology / V.A. Aksenova, A.S. Apt, V.S. Baranov. – М.: Geotar-Media, 2010. – 512 p.

2. Иванова Д.А. Гематологические осложнения противотуберкулезной химиотерапии / Д.А. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – №4. – С.56-65.

Ivanova D.A. Hematologic complications of tuberculosis chemotherapy / D.A. Ivanova // Tuberculosis and socially significant diseases. – 2014. – №4. – P.56-65.

3. Иванова Д.А. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов, Т.Н. Иванушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №12. – С.15-22.

Ivanova D.A. Frequency and risk of severe adverse reactions in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients / D.A. Ivanova, S.E. Borisov, A.M. Ryzhov, T.N. Ivanushkina // Tuberculosis and lung diseases. – 2012. – №12. – P.15-22.

4. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В.Ю. Мишин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.

Mishin V.Yu. Drug complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis / V.Yu. Mishin. – М.: ООО «Medical Information Agency», 2007. – 248 p.

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.32

УДК 616-002.5-031 (571.56)

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИГНАТЬЕВ Виктор Георгиевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ignat_prof@mail.ru, **ХОЛТОСУНОВ Иван Афанасьевич** – аспирант МИ СВФУ, врач колопроктолог, holtosunov.ivan@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Лена Александровна** – аспирант МИ СВФУ, врач колопроктолог, lena.krivoshapkina@mail.ru, **ДЯГИЛЕВА Татьяна Семеновна** – к.м.н., доцент, **ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна** – к.м.н., доцент; РБ№2-ЦЭМП: **МИХАЙЛОВА Валентина Михайловна** – к.м.н., зав. КПО, valentina_mihail@mail.ru, **ЛУГИНОВА Олеся Афанасьевна** – врач колопроктолог, **СОЛОВЬЕВ Алексей Алексеевич** – врач колопроктолог, **СИДОРОВ Николай Анатольевич** – врач колопроктолог; **ИВАНОВА Оксана Валентиновна** – врач патологоанатом РБ №1-НЦМ.

В.Г. Игнатьев, В.М. Михайлова, И.А. Холтосун, Л.А. Кривошапкина, Т.С. Дягилева, О.А. Лугинова, А.А. Соловьев, Н.А. Сидоров, Н.А. Гуляева, О.В. Иванова

СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И СКРИНИНГ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

В статье представлен клинический случай редкой локализации внелегочного туберкулеза – абдоминального туберкулеза в инкурабельной стадии.

Ключевые слова: туберкулез кишечника, гнойно-каловый перитонит, терминальная стадия, болезнь Крона.

The article reports the clinical case of rare localization of extrapulmonary tuberculosis – abdominal tuberculosis in incurable stage.

Keywords: intestine tuberculosis, purulent fecal peritonitis, terminal stage, Crohn's disease.

Введение. Абдоминальный туберкулез отличается полиморфизмом клинической картины, а иногда протекает только с лихорадкой без каких-либо симптомов, характерных для заболеваний желудочно-кишечного тракта. При любой локализации поражения в

патологический процесс вовлекается пищеварительный тракт. Специфические изменения редко ограничиваются отдельно кишечником, лимфатическими узлами или брюшиной. Как правило, эти анатомически тесно связанные образования вовлекаются в процесс

почти одновременно. Однако в клинической картине болезни нередко преобладают симптомы поражения какого-либо одного органа, что позволяет выделить заболевание в самостоятельную нозологическую единицу. Кишечная локализация процесса может возникнуть на любом этапе развития первичного и вторичного туберкулеза. Иногда он развивается как самостоятельное заболевание в виде ограниченного поражения илеоцекального или другого отдела кишечника [1]. Несмотря на позитивные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, динамика заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) нестабильна [3]. Диагностика туберкулеза внелегочных локализаций трудна, заболевание имеет тенденцию протекать скрыто, под маской других патологических процессов [2-4]. К сожалению, внимание к внелегочным формам туберкулеза уделяется недостаточно, что ведет к позднему выявлению, нередко на инкурабельной стадии [4].

Цель исследования – демонстрация клинического случая редкой локализации туберкулеза и дифференциальная диагностика с болезнью Крона.

Материалы и методы исследования. Приведены данные клинического наблюдения пациента с абдоминальным туберкулезом: инфильтративно-язвенный туберкулез кишечника с поражением подвздошной и толстой кишки (МБТ (+), анализ ПЦР–РВ). Туберкулезный мезоденит. Обширная милиарная диссеминация серозных оболочек брюшной полости, очаговая генерализация в печени, селезенке, в верхней доле правого легкого (КУМ (2+), люминесцентный метод). Осложнения основного заболевания: Перфорация туберкулезных язв подвздошной, слепой и сигмовидной кишок. Разлитой гнойно-каловый перитонит.

Результаты и обсуждение. Пациентка А., поступила в ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2-Центр экстренной медицинской помощи» 19.02.2018 в 12 ч 13 мин, переводом из гастроэнтерологического отделения ГБУ РС(Я) «Якутская городская клиническая больница» (ЯГКБ) в колопроктологическое отделение (КПО) РБ№2-ЦЭМП с направительным диагнозом: Болезнь Крона с поражением слепой и восходящей ободочной кишок, стриктурирующий тип, тяжелое течение.

Диагноз при поступлении: Болезнь Крона с поражением слепой и восходящей ободочной кишок. Активная стадия. Тяжелая степень. Перитонит.

Диагноз клинический: Болезнь Крона с поражением тонкой и толстой кишок. Активная стадия, тяжелая степень. Перфорации подвздошной и слепой кишок. Некроз слепой кишки. Флегмона толстой кишки. Разлитой гнойно-каловый перитонит. Терминальная стадия. Кахексия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Острая полиорганная недостаточность. Сепсис. Дата установления клинического диагноза: 19.02.2018.

При поступлении: Состояние больного крайне тяжелое: Т – 36,6°C, АД 60/40 мм рт.ст.

Жалобы: на боли в животе, выраженную общую слабость.

Анамнез заболевания. Со слов, боли в животе спастического характера начали беспокоить с апреля 2017 г., после курса гирудотерапии по поводу бесплодия (трансвагинально). В августе 2017 г. прошла обследование в РБ №1-НЦМ в условиях терапевтического отделения. По результатам колоноскопии с биопсией, ФГДС выставлен диагноз: Болезнь Крона, со слов больной, гистологически подтвержден в Москве, в каком ЛПУ – неизвестно. Выписана из РБ №1-НЦМ 03.11.17 г. с рекомендациями: сульфасалазин по 2 табл. 3 раза в сут, бифидумбактерин по 5 доз 3 раза в сут 1 мес., нольпаза 40 мг, препараты железа, ангиовит по 1 табл. 1 раз в сут. После выписки наблюдалась у терапевта. По контрольным анализам, наблюдалось нарастание анемии, общая слабость, периодически беспокоили боли спастического характера. 11.12.17 г. госпитализирована в ТО ЦРБ. Проведена консервативная, заместительная гемостатическая терапия, на фоне которой анемия сохраняется, кал на скрытую кровь +. 18.12.17 г. проведен консилиум в ЦРБ с участием зам. гл. врача по ЛР, зав. ТО, гинеколога, хирурга-онколога. Рекомендована колоноскопия, консультация колопроктолога. По договоренности с 20.12.17 по 29.12.17 находилась на стационарном лечении в КПО, выписана с улучшением на дальнейшее лечение у гастроэнтеролога, хирурга по месту жительства. Со слов сопровождающей сестры, обострение заболевания отмечает с января 2018 г., начали беспокоить жидкий стул до 5-6 раз, вздутие живота, выраженная общая слабость, перестала самостоятельно ходить. Ухаживали мать и сестра.

Обратилась в терапевтическое отделение ЦРБ и была направлена в ГЭО ЯГКБ на коррекцию лечения, 09.02.18 госпитализирована в ГЭО

ЯГКБ. Ухудшение самочувствия отмечает с 16.02.18, когда появились рвота кофейной гущей, вздутие живота, боли во всех отделах живота. 19.02.18 проведена КТ ОБП: свободный воздух в брюшной полости. Диагноз: Болезнь Крона с поражением слепой и восходящей ободочной кишок, стриктурирующее течение, перфорация полого органа. Перитонит. Кахексия. Анемия тяжелой степени тяжести. Направлена в приемный покой РБ №2-ЦЭМП. После предоперационной подготовки проведено оперативное лечение по экстренным показаниям.

Ход операции. Дата 19.02.2018. Время: начало – 14 ч 55 мин – конец 16 ч 40 мин.

Операция: субтотальная колэктомия.

Анестезиологическое пособие: эндотрахеальный наркоз.

Под эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина трижды произведена срединная лапаротомия. В брюшной полости гнойно-каловый выпот со зловонным запахом до 2,5 л, взят на бак. посев, эвакуировано электроотсосом. При ревизии петли тонкой кишки раздуты, местами багрового цвета в верхних отделах, перистальтика есть. Имеется некроз подвздошной кишки на участке 20 см от илеоцекального угла и слепой кишки, в нескольких местах на указанных кишках имеются перфорационные отверстия. Брюшина в нижнем отделе черного цвета, большой сальник некротизирован на всем протяжении, по всей толстой и тонкой кишке высыпания белесоватого, коричневого, желтого цвета размерами от 1 мм до 6 мм. На толстой кишке местами участки некроза со стороны серозной оболочки размерами до 5-6 см в диаметре, перистальтики нет, толстая кишка признана нежизнеспособной от слепой до сигмовидной кишки. Мобилизация брыжейки в 40 см от илеоцекального угла до сигмовидной кишки. Проксимальная культя (подвздошная кишка) ушита наглухо. Туалет брюшной полости до 8 л растворами антисептиков. Отмечается диффузная кровоточивость из брюшины малого таза. Попытка гемостаза электрокоагуляцией безуспешна, обложена гемостатическими губками, тампонирована 3-мя салфетками. Боковые каналы, малый таз также туго тампонированы пеленкой. Гемостаз. Дренажное дренирование малого таза и левого бокового канала силиконовыми трубками. Назоинтестинальная интубация. Швы через все слои.

Удаленный макропрепарат: Толстая кишка с 40 см подвздошной кишки.

Послеоперационный диагноз: Болезнь Крона с поражением тонкой и толстой кишок. Активная стадия, тяжелой степени тяжести. Перфорации подвздошной и слепой кишок. Некроз слепой кишки. Флегмона толстой кишки. Разлитой гнойно-каловый перитонит. Терминальная стадия.

Рекомендация врача оператора по дальнейшей тактике ведения: Санационная релапаротомия по стабилизации состояния. Ранний послеоперационный период протекал крайне тяжело, тяжесть состояния обусловлена синдромом полиорганной недостаточности, ДВС-синдромом.

19.02.2018 г. в 20.00. На фоне проводимой интенсивной терапии произошла остановка сердечной деятельности, АД 0/0, ЧСС 0. Реанимационные мероприятия без эффекта в течение 30 мин. В 20.30 констатирована биологическая смерть.

Посмертный диагноз.

Основной: Болезнь Крона с поражением тонкой и толстой кишок. Активная стадия, тяжелой степени тяжести. Перфорации подвздошной и слепой кишок. Некроз слепой кишки. Флегмона толстой кишки. Разлитой гнойно-каловый перитонит. Терминальная стадия.

Осложнения основного: Перфорации подвздошной и слепой кишок. Некроз слепой кишки. Флегмона толстой кишки. Разлитой гнойно-каловый перитонит. Терминальная стадия. Кахексия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Острая полиорганная недостаточность. Сепсис. Бактериальный шок.

Из протокола патологоанатомического вскрытия №118/В от 20.02.2018 (рис.1-2).

Основное заболевание: A18.3 Инфильтративно-язвенный туберкулез кишечника с поражением подвздошной и толстой кишок (МБТ (+), анализ ПЦР –РВ). Туберкулезный мезоденит. Обширная милиарная диссеминация серозных оболочек брюшной полости, очаговая генерализация в печени, селезенке, в верхней доле правого легкого (КУМ (2+), люминисцентный метод).



толстый кишечник 019658 - 2018

Рис.1. Макропрепарат толстой кишки пациентки А.

Осложнения основного заболевания: Перфорация туберкулезных язв подвздошной, слепой и сигмовидной кишок. К 67.3 Разлитой гнойно-каловый перитонит. Операция: Лапаротомия, субтотальная колэктомия, резекция подвздошной кишки от 19.02.2018 г. D 65 Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания: кровотечение из операционной раны, гемоперитонеум (600 мл крови и 140 г красных сгустков). Кахексия (ИМТ=12,7 кг/м). Почечно-печеночная недостаточность. Общее венозное малокровие и дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек легких и головного мозга. Двусторонний гидроторакс (слева 300 мл, справа 600 мл).

Причина смерти: К 67.3 Разлитой гнойно-каловый перитонит. D 65 Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Смерть пациентки была непредотвратимой ввиду тяжелого основного заболевания и крайне тяжелого состояния при поступлении на 19.02.18.

Выводы. Этот случай настраивает на осторожность врачей общей лечебной сети на туберкулез различной локализации, трудность дифференциальной диагностики с такими специфическими заболеваниями, как болезнь Крона. Активное выявление больных туберкулезом органов брюшной полости требует, прежде всего, правильной интерпретации анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных и результатов

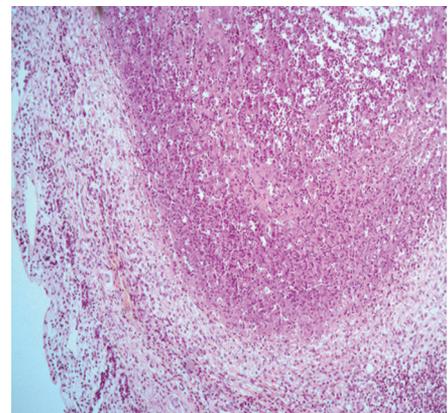


Рис.2. Микроскопия толстой кишки пациентки А.

специальных методов исследования. Совокупность этих данных, в большинстве своем абсолютно доступных для врачей общей лечебной сети, куда впервые обращаются больные, достаточна для первичного отбора и направления пациента на обследование для подтверждения туберкулезной этиологии заболевания.

Литература

1. Внелегочный туберкулез: руководство для врачей / Под ред. Н.А. Браженко. – СПб.: СпецЛит, 2013. – С. 170-183.
Extrapulmonary tuberculosis: a guide for physicians / Ed. ON. Brazhenko. – SPb.: SpecLit, 2013. – P.170-183.
2. Туберкулез мочеполовой системы сегодня / Жукова И.И. [и др.] // Урология. – 2013. – № 1. – С. 13-16.
Tuberculosis of the urinary system today / Zhukova I.I. [et al.] // Urology. – 2013. – № 1. – P.13-16.
3. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – М.: Нью Терра, 2013. – № 12. – С. 34-38.
Current trends of the epidemic situation in non-thoracic tuberculosis / E.V. Kulchavenya, V.A. Krasnov [et al.] // Tuberculosis and lung diseases. – M.: New Terra, 2013. – № 12. – P.34-38.
4. Петренко В.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения внелегочного туберкулеза / В.И. Петренко, Л.Д. Тодорико, А.В. Бойко // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – Киев, Вит-а-пол, 2013. – № 3 (14). – С. 86-89.
Petrenko V.I. Actual issues of diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis / V.I. Petrenko, L.D. Todoriko, A.V. Boyko // Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection. – Kiev, Vit-a-pol, 2013. – № 3 (14). – P.86-89.

А.В. Цай

ЭКЗЕМА В СОЧЕТАНИИ С ДИФИЛЛОБОТРИОЗОМ У ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ОДНОГО ИЗ КОРЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.33

УДК 616.5-002

Приведен клинический случай заболевания экземой у представителя одного из малочисленных народов Севера – селькуп. Заболевание связано с профессиональной деятельностью – сбором дикоросов.

Ключевые слова: селькупы, экзема, дифиллоботриоз, профессиональные заболевания.

A clinical case of eczema is presented for a representative of one of the smallest peoples of the North – the Selkup. The disease is associated with professional activity – the collection of wild plants.

Keywords: selkups, eczema, diphyllbothriasis, occupational diseases.

Экзема как аллергическая реакция замедленного типа часто является следствием длительного контакта с различными аллергенами, в т.ч. профессиональными [1].

Состояние здоровья коренных малочисленных народов Севера в последние годы приобретает все большую значимость в связи со значительным расширением освоения природных ресурсов в арктических и субарктических районах страны.

Заболеваемость дерматозами народов Севера тесно связана с образом жизни, традиционными промыслами (оленоводство, рыболовство, сбор дикоросов), воздействием неблагоприятных климатических факторов, а также влиянием промышленных предприятий на хрупкую природу Севера. Попытки изменить традиционный образ жизни аборигенов путем переселения их в города и поселки привели к росту алкоголизма, ожирения и других издержек урбанизации. Особое значение имеют климато-географические условия [3].

Факторами, определяющими характерные особенности климата Ямала, являются продолжительные периоды полярного дня и полярной ночи, которые формируют своеобразие природопользования в регионе, а также влияют на радиационный баланс и его составляющие. Длительность световых дней повышает приток суммарной годовой солнечной радиации [3].

Наряду с проблемой антропогенного и техногенного загрязнения окружающей среды большинства регионов Севера существует и проблема широкого распространения различных биогеохимических аномалий, среди которых ведущее место принадлежит

природному дефициту йода и широкому распространению йоддефицитных заболеваний. [3]

Селькупы проживают в Западной Сибири в Красноселькупском районе. Занимаются оленеводством, рыболовством, охотой, сбором и переработкой дикоросов. В связи с малочисленностью и отдаленностью проживания эта этническая группа недостаточно изучена. В структуре дерматологической заболеваемости экзема и другие аллергодерматозы у селькупов составляют 22% [3].

Селькупы как типичные представители коренных народов Севера, ведущие традиционный образ жизни, постоянно подвергаются неблагоприятным воздействиям внешней среды, а также вредным факторам при осуществлении профессиональной деятельности. Известно, что экзема часто встречается у рыбаков, оленеводов, сборщиков дикоросов [2]. Характерным является данный клинический случай экземы у представителя одного из малочисленных народов Севера – селькупов.

Приводим клиническое наблюдение экземы у селькупа, возникшей при воздействии различных факторов внешней среды на фоне дифиллоботриоза.

Больной К., 69 лет, находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении Тарко-Салинской ЦРБ в период с 15.07.2014 по 30.07.2014 г. При поступлении предъявлял жалобы на высыпания на кистях, зуд, периодические головные боли, одышку при физической нагрузке, кашель с отделением слизистой мокроты, давящие боли в области сердца, отрыжку, боли в животе, преимущественно в эпигастриальной области, общую слабость.

Родился в Красноселькупском районе, проживал в течение 25 лет в чуме. Был оленеводом, сборщиком дикорастущих лекарственных растений (багульник, брусника и др.) В детстве

болел (со слов пациента) ОРВИ, чесоткой (лечение проводили самостоятельно, мазями, какими именно, не знает), пиодермией (со слов, от грязной иглы; лечение самостоятельно не проводили, обращались за помощью к шаману). Домашние животные – олени. В доме – тараканы, клопы. Периодически отмечались аллергические реакции на укусы клопов. В настоящее время живет в благоустроенной квартире в п. Красноселькуп, не работает. Состоит в браке, имеет 8 детей, проживающих в г. Тарко-Сале. Наследственный анамнез – родители имели сердечно-сосудистую патологию, ХОБЛ. Операции, травмы исключает. Считает себя больным более 10 лет. Отмечает появление высыпаний на руках при сборе и обработке багульника. Самостоятельно лечение не проводил, обращался к шаману в Красноселькупском районе. В 2014 г. врачом эпидемиологом г. Тюмени в ФБУН «ТНИИКИП» Роспотребнадзора, головного в стране учреждения по проблемам описторхоза, выставлен диагноз дифиллоботриоз, хроническая фаза. ХОБЛ, тяжелой степени. Бронхоэктатическая болезнь. ДН 2 ст. Хронический холецистит, панкреатит, ремиссия. Даны рекомендации – соблюдение диеты, желчегонные сборы, хофитол по 1 таблетке 3 раза в день 14 дней, витамины, наблюдение у инфекциониста по месту жительства.

Объективно:

Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Зев спокоен. Видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Грудная клетка симметричная, обе половины участвуют в акте дыхания. Перкуторный звук легочный. Дыхание с выраженным жестким оттенком с обеих сторон, единичные сухие хрипы. ЧДД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмич-

ные. ЧСС 68 в минуту. АД 160/90 мм рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул регулярный, оформленный, 1 раз в сутки. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Кожные покровы физиологической окраски, влажность, тургор тканей нормальные. Процесс носил асимметричный характер. Был представлен патологическими элементами в виде папуло-везикулезных элементов розового цвета, с серозным содержимым, мокнутием на фоне умеренной эритемы; очаговым крупнопластинчатым шелушением белыми чешуйками, расположенными на тыльной поверхности правой кисти.

Данные лабораторных исследований: общий анализ крови от 16.07.2014 – эритроциты 4,87, гемоглобин 132 г/л, тромбоциты 301×10^9 /л, лейкоциты – $7,48 \times 10^9$ /л, эозинофилы 1%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, лимфоциты 37%, моноциты 5%, СОЭ – 8 мм/ч. Биохимический анализ крови от 10.07.2014: ПТИ 88%, АСТ 23 ЕД/л, АЛТ 17 ЕД/л, билирубин 10,6 мкм /л, креатинин 59 мкм /л, холестерин 4,4 мм/л, общий белок 78 г/л, сахар 4,2 мм/л. Общий анализ мочи от 16.07.2017: цвет желтый, удельный вес 1010, рН 5,5, прозрачная, сахар отрицательный, белок отрицательный, лейкоциты 0-1 в поле зрения, эпителий – единицы в поле зрения. Кал на яйцеглист от 16.07.2014: не обнаружены. МРП от 16.07.14 отрицательная. Результаты микроскопического исследования чешуек кожи на патогенные грибы 3-кратно отрицательные.

Эхо-ЭКГ от 30.07.2014 – эхопризнаки атеросклероза аорты. Дилатация левых отделов сердца. Гипертрофия



Пациент К., 69 лет, экзема кистей

миокарда ЛЖ. Минимальная недостаточность АК. Аневризма МПП, тип А (без ОО).

УЗИ органов брюшной полости и почек от 03.07.2014 – размеры и структура печени не изменены. Перегиб шейки желчного пузыря. Повышение эхогенности ткани поджелудочной железы. Подозрение на мелкий конкремент в левой почке.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра был поставлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК 2. Артериальная гипертензия III стадии II степени, риск 4. Хроническое легочное сердце. ХСН1. ФК III. ХОБЛ, тяжелой степени, стадия неполной ремиссии. Бронхоэктатическая болезнь, левосторонний процесс. ДН 2. Хронический холецистит, панкреатит, ремиссия. Дифиллоботриоз, хроническая фаза. Экзема правой кисти (рисунок).

Проведено лечение: инфузионная терапия, поляризующая смесь, гепарин, эуфиллин, амлодипин, левофлоксацин, верошпирон, индапамид, ацикардол, витаминотерапия, ингаляции с беродуалом, супрастин, наружно – акридерм ГК 2 раза в день, туширование раствором фукоцина 2 раза в день с положительным эффектом.

Рекомендовано: наблюдение у участкового терапевта, дерматолога, инфекциониста, исключение контакта с растением (багульник), продолжение приема индапамида 2,5 мг утром,

амлодипина по 5 мг 2 раза в день постоянно.

Таким образом, у данного пациента, имеющего в анамнезе дифиллоботриоз в хронической фазе, выявлена прямая связь между воздействием аллергена, в данном случае растения багульник, и появлением аллергической реакции в виде экземы правой кисти.

Литература

1. Профессиональные заболевания кожи у работников нефтяной и газовой промышленности: учеб. пособие / Ю.Э.Русак, Е.Н.Ефанова; Surgut. гос. ун-т. – Surgut: ИЦ СурГУ, 2017. – 28 с.

Occupational skin diseases in the oil and gas industry workers: manual / Yu.E. Rusak, E.N. Efanova; Surgut. State un-ty. – Surgut: ITS SurSU, 2017. – 28 p.

2. Сомов Б.А. Профессиональные заболевания кожи в ведущих отраслях народного хозяйства / Б.А. Сомов, А.П. Долгов. – М., 1976. – 383 с.

Somov B.A. Occupational skin diseases in leading sectors of the national economy / B.A. Somov, A.P. Dolgov. – M., 1976. – 383 p.

3. Цай А.В. Проблемы здравоохранения селькупов – одного из малочисленных народов Севера / А.В. Цай, Е.Н. Ефанова, Ю.Э. Русак // Материалы II-й Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегии и перспективы развития», г. Surgut, 2016. – С.241-244.

Tsai A.V. Health problems of the Selkup – one of the smallest peoples of the North / A.V. Tsai, E.N. Efanova, Yu.E. Rusak // Proceedings of the 2nd All-Russian Scientific-Practical Conference «North of Russia: strategies and development prospects», Surgut, 2016. – P. 241-244.



ОБМЕН ОПЫТОМ

С.Ю. Артамонова, А.М. Аммосова, Н.М. Захарова,
С.В. Маркова, Л.А. Степанова, М.В. Ханды

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.34

УДК 616.839-053.6(571.56-21)

Проведено изучение психоэмоционального статуса и состояния вегетативной нервной системы у подростков. Выявлено, что подростки – в основном экстраверты или потенциальные экстраверты. Среди них преобладают гипертимный, аффективно-экзальтированный, эмотивный и циклотимный типы акцентуаций. У большинства подростков отмечается средний уровень социальной адаптированности и вегетативной устойчивости. Низкая социальная адаптированность и низкая вегетативная устойчивость наиболее часто наблюдаются у юношей. Полученные результаты показали, что у подростков обоих полов имеется дисбаланс вегетативной нервной системы. Симпатикотония, функциональное напряжение и перенапряжение, увеличенная реакция сердечно-сосудистой системы на ортостатическую пробу, избыточное, недостаточное и парадоксальное вегетативное обеспечение являются характерными для подростков.

Ключевые слова: подросток, здоровье, психоэмоциональный статус, вегетативная нервная система, кардиоинтервалография.

The article reports the study of psychoemotional state and condition of autonomic nervous system of Yakutsk adolescents. It was revealed that the teenagers were mainly extroverts or potential extroverts. Hyperthymic, affective-exalted, emotive and cyclothymic types of accentuations prevail among them. The majority of adolescents have an average level of social adaptation and vegetative resistance. Low social adaptation and low vegetative stability are most often observed in young men. Obtained results showed that the imbalance of autonomic nervous system is present in adolescents of both sexes. Sympaticotonia, functional tension and overstrain, an increased response of the cardiovascular system to an orthostatic test, excessive, inadequate and paradoxical vegetative maintenance are characteristics of adolescents.

Ключевые слова: подросток, здоровье, психоэмоциональный статус, вегетативная нервная система, кардиоинтервалография.

В настоящее время в России очень остро стоят проблемы сохранения и укрепления здоровья детей подросткового возраста [10]. В России (на начало 2017 г.) насчитывается 11293 тыс. детей в возрасте 10-17 лет, что составляет 8,1% от общей численности населения страны. Неутешительными остаются показатели, характеризующие заболеваемость детей подросткового возраста, особенно 15-17 лет [7, 10]. В этом возрасте организм подростка очень чувствителен и малорезистентен к высоким учебным нагрузкам, эмоциональному напряжению.

Вегетативная дисфункция является основой многих невротических и психосоматических расстройств среди подростков. Распространенность данного состояния увеличивается с возрастом и в подростковой популяции достигает 65-72% [5]. Хорошо известно, что именно вегетативная дисфункция является основой формирования таких широко распространенных социально значимых заболеваний, как

артериальная гипертензия, бронхиальная астма, патология желудочно-кишечного тракта, которые требуют комплексной реабилитации, оптимизирующей, в том числе, и вегетативный гомеостаз [7].

Психоэмоциональное состояние подростка играет немаловажную роль при оценке состояния его здоровья. Его следует рассматривать как фактор, определяющий здоровье, как основную составляющую психологической профилактики заболеваний.

Целью нашего исследования явилось изучение психоэмоционального статуса и состояния вегетативной нервной системы у подростков 15 лет.

Материалы и методы исследования. В ходе работы было проведено обследование 300 подростков 15 лет, проживающих в г. Якутске. Для оценки характера адаптации подростков мы воспользовались адаптированным личностным двухфакторным опросником М. Гавлиновой на основе использования двух шкал – социальной адаптированности и вегетативной устойчивости. Для определения психоэмоционального статуса и личностных особенностей в исследовании применялись нейропсихологические методики: Айзенка, Спилбергера, Леонгарда. В нашем исследовании вариabельность сердечного ритма была изучена с помощью компьютерного кардиоритмографического комплекса «Cardio Expert».

Результаты и обсуждение. Исследование личностных особенностей позволило определить выраженность факторов экстравертированности /интравертированности и нейротизма /эмоциональная стабильность у подростков. Экстраверсия-интроверсия по тесту Айзенка составила $14,25 \pm 0,7$ (max – 24 балла), нейротизм-эмоциональная стабильность – $10,42 \pm 0,69$ (max – 24 балла).

Среди подростков интроверты и потенциальные интроверты составили всего 10%, амбивертов 18%, экстраверты и потенциальные экстраверты – 72%.

Таким образом, современные подростки – в большинстве своем экстраверты, характеризуются обращенностью на окружающий мир, им свойственны импульсивность, инициативность, общительность, стремление к контактам, новым впечатлениям, также для них характерны раскованные формы поведения, высокая двигательноречевая активность [9].

Фактор тревожности входит в число важных психологических составляющих личности. Проведенное исследование показало, что подростки с высоким и средне-высоким уровнем тревоги составляют 51,0%. Средние показатели уровня тревожности у девушек составили $14,78 \pm 1,3$, у юношей – $18,92 \pm 1,5$.

При психологическом исследовании изучены особенности акцентуаций характера с помощью методики Леонгар-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна** – к.м.н., доцент, sarartam@mail.ru, **АММОСОВА Аэлита Михайловна** – к.м.н., доцент, aelma@yandex.ru, **ЗАХАРОВА Надежда Михайловна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, saramark@mail.ru, **СТЕПАНОВА Лена Анатольевна** – к.м.н., доцент, stepanova_la@mail.ru, **ХАНДЫ Мария Васильевна** – д.м.н., проф., m_leader@rambler.ru.

Таблица 1

Показатели кардиоинтервалометрии подростков

	Девушки	Юноши
Вариационный размах (X, с)	0,25±0,01	0,21±0,01
Средний интервал (M, с)	0,79±0,01	0,74±0,01
Мода (с)	0,78±0,01	0,74±0,01
Амплитуда моды (%)	43,64±1,38	48,23±1,36
Индекс напряжения (у.е.)	161,77±17,9	166,29±21,2
ЧСС, мин	77,7±0,99	82,34±0,85
SDNN, с	0,052±0,002	0,044±0,001
RMSSD, с	0,050±0,003	0,038±0,001

да. Анализ результатов показал, что у подростков преобладает гипертимный (0,69±0,1), аффективно-экзальтированный (0,65±0,09), змотивный (0,63±0,1) и циклотимный (0,62±0,09) типы. Подросткам свойственно проявление экзальтированности, впечатлительности, сильной привязанности к друзьям и компаниям, они легко приходят в восторг от радостных событий и в полное отчаяние от печальных, что создает почву для социальной дезадаптации, риска алкоголизации и наркотизации подростка [8].

Изучение функционального состояния вегетативной нервной системы важно для определения уровня здоровья подростков с позиций адаптационных возможностей организма. Результаты опроса по определению социальной адаптированности и вегетативной устойчивости показали, что у 77,8% девушек и 67,1% юношей отмечается средний уровень социальной адаптированности. Высокий уровень социальной адаптированности наблюдается у 7,8% девушек и 8,7% юношей. Низкая социальная адаптированность наиболее часто наблюдается у юношей – 24, 2%, а у девушек – в 14,7% случаев.

Анализ результатов определения вегетативной устойчивости показал, что у 60,8% девушек и 53,0% юношей отмечается средний уровень вегетативной устойчивости, у 25,5% девушек и у 25,6% юношей – высокий уровень вегетативной устойчивости. Низкая вегетативная устойчивость наиболее часто наблюдается у юношей – 21,4%, у девушек – в 13,7% случаев.

Вегетативная нервная система обеспечивает поддержание гомеостаза, а также нормальную регуляцию деятельности всех органов и систем организма [1]. При этом одной из самых быстро реагирующих на изменения равновесия организма со средней является сердечно-сосудистая система [6]. Именно сердечно-сосудистую систему рассматривают как универсальный индикатор

всех патологических процессов, отражающий состояние регуляторных механизмов и адаптивных возможностей организма [1,2]. В ходе исследования проанализированы основные показатели кардиоинтервалометрии: вариационный размах интервалов (X, с), средний интервал (M, с), мода (MO, с), амплитуда моды (АМО, %), индекс напряжения регуляторных систем (ИН, усл.ед.).

Определение исходного вегетативного тонуса у подростков разного пола выявило различия, ваготония встречается наиболее часто у девушек – 27,2%, у юношей – в 16,3% случаев. Эйтония регистрируется одинаково часто и у девушек, и у юношей: 27,2% и 27,5% соответственно. Симпатикотония наиболее часто регистрируется у юношей – 56,3%, у девушек – в 45,2% случаев. В табл.1 представлены основные параметры кардиоинтервалометрии.

Показатель вариационного размаха у подростков (>0,30) соответствует нормотонии. Амплитуда моды (в норме 31-49) и индекс напряжения (в норме 51-199) не выходят за границы нормотонии, однако у юношей наблюдалось их увеличение по сравнению с девочками, что отражает усиление симпатической регуляции, напряжение функционирования системы и подтверждает преобладание симпатикотонии у мальчиков-подростков. Относительно высокий показатель Мо у представителей обоих полов свидетельствовал о высоком уровне воздействия гуморальных факторов. Такие механизмы регуляции сердца несовершенны и представляют собой опасность перенапряжения и срыва адаптации [3, 11].

Максимальное значение SDNN (стандартное отклонение) составило 0,048, величина показателя RMSSD – 0,045. Таким образом, можно говорить о снижении парасимпатической активности подростков.

Были также изучены показатели

Показатели спектрального анализа

	Девушки	Юноши
HF	1070,62±157,03	718,20±124,85
LF	2842,06±514,10	3045,29±326,90
VLF	2874,80±446,80	3683,10±461,31
LF/HF	2,38±0,16	3,26±0,35
LF,%	62,67±1,35	68,20±1,13
HF,%	35,32±1,35	30,77±1,43
TF	4459,4±407,0	5037,2±1225,7

спектрального анализа variability сердечного ритма у подростков. Результаты представлены в табл.2.

Анализ результатов показал, что величина высокочастотного спектра (HF 0,15-0,4 Гц), отражающего дыхательную аритмию и вагусный контроль сердечного ритма, выше у девушек – 1070,62±157,03, чем у юношей – 718,20±124,85. Расчетная составляющая показателя низкочастотных колебаний (LF 0,04-0,15 Гц), которая имеет смешанное происхождение и связана как с вагусным, так и с симпатическим контролем ритма сердца, выше у юношей – 3045,29. Величина показателя VLF (мощность сверхнизкочастотных колебаний сердечного ритма < 0,04 Гц), отражающий активность надсегментарного уровня ВНС, была выше у юношей – 3683,10.

Показатель активности регуляторных систем (ПАРС = АМо/Мо) позволяет оценить степень функционального напряжения и перенапряжения у подростков. Нами выявлено, что функциональное напряжение отмечается у 29,4% подростков, для них характерны недостаточность защитно-приспособительных механизмов и неспособность адекватно реагировать на воздействие факторов окружающей среды [3, 4].

Функциональные резервы организма подростков определялись с учетом динамики параметров variability сердечного ритма при проведении нагрузочной пробы (активной ортостатической пробы).

Адекватная реакция сердечно-сосудистой системы на ортостатическую пробу определяется у 63,4%, увеличенная и значительно увеличенная реакция – у 25,6% подростков. По согласованности изменений статических параметров MxDMn и АМо диагностическим алгоритмом нашей программы оценивается вегетативное обеспечение. Достаточное вегетативное обеспечение встречается только у 37,4%, избыточное и чрезвычайно избыточ-

ное – у 38,1%, недостаточное обеспечение у 9,9%, парадоксальное обеспечение – у 14,6% подростков.

По результатам компьютерного кардиоритмографического комплекса «Cardio Expert» удовлетворительная адаптация наблюдается у 43,6%, напряжение механизмов адаптации – 40,9%, неудовлетворительная адаптация – 15,5%.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволили охарактеризовать психоэмоциональный статус и личностные особенности подростков. Выявлено, что подростки – в основном экстраверты или потенциальные экстраверты, для них характерен высокий уровень тревожности. Среди подростков преобладают гипертимный, аффективно-экзальтированный, эмотивный и циклотимный типы акцентуаций

Оценка характера социальной адаптации и вегетативной устойчивости показала, что у большинства подростков средний уровень социальной адаптированности и вегетативной устойчивости. Низкая социальная адаптированность и низкая вегетативная устойчивость наиболее часто наблюдаются у юношей.

По данным кардиоритмографии, у подростков наблюдаются высокий уровень централизации управления сердечным ритмом, относительно высокий уровень активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и низкие показатели активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

У юношей симпатикотония встречается значительно чаще, чем у девочек. Видимо, юноши более эмоционально и продолжительно переживают смену социальных обстоятельств.

Таким образом, полученные данные показали, что у подростков обоих полов имеется дисбаланс вегетативной нервной системы. Подростки относятся к группе риска по развитию психо-

соматической патологии в будущем и поэтому нуждаются в диспансерном наблюдении и проведении профилактических мероприятий. Симпатикотония, функциональное напряжение и перенапряжение, увеличенная реакция сердечно-сосудистой системы на ортостатическую пробу, избыточное, недостаточное и парадоксальное вегетативное обеспечение являются характерными для подростков. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение кардиоритмографии у всех подростков.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье / Н.А. Агаджанян. – М: Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.
2. Агаджанян Н. Adaptation problems and doctrine of health / N. Agadzhanian. – M: RUDN publ., 2006. – p. 284.
3. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
4. Baevsky R. Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application / R. Baevsky, G. Ivanov // Ultrasonic and functional diagnostics. – 2001. - № 3. – p. 108-127.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева. Под ред. В. Л. Голубева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 637 с.
6. Vein A. Autonomic disturbances: clinic, diagnosis, treatment: guide for doctors / A. Vein, T. Voznesenskaya, O. Vorobyeva. Ed. V. Golubeva. M.: Medical Information Agency. - 2010. – p. 637.
7. Дадаева О.Б. Особенности вегетативной устойчивости у школьников в зависимости от социально-педагогических условий обучения и проживания [Электронный ресурс] / О.Б. Дадаева, В.М. Ганузин, Е.В. Шубина, Е.В. Голубятникова // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – №4. Публикация 7-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-6.pdf>
8. Dadaeva O. Features of autonomic stability in schoolchildren depending on the social and pedagogical conditions of education and living / O. Dadaeva, V. Ganuzin, E. Shubina, E. Golubyatnikova // Gazette of new medical

technologies. Electronic edition. - 2016.- №4. Publication 7-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-6.pdf>

5. Коровина Н.А. Вегетативная дистония у детей / Н.А. Коровина. М.: Медпрактика. – 2007. – 67 с.

Korovina N. Autonomic dystonia in children: guide for doctors / N. Korovina.- M., 2006. - p. 67.

6. Котельников С.А. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С.А. Котельников, А.Д. Ноздрачев, М.М. Одинак // Физиология человека. – 2002. – №1. – С.130-143.

Kotelnikov S. Variability of heart rhythm: visions of mechanisms / S. Kotelnikov, A. Nozdrachev, M. Odinak // Human physiology. – 2002. - № 1. – p. 130-143.

7. Кучма В.Р. Охрана здоровья детей и подростков в Национальной стратегии действий в интересах детей и подростков на 2012 – 2017 годы / В.Р. Кучма // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2013. – №1. – С. 4–9.

Kuchma V. Healthcare of children and adolescents in National Strategy for action for children for 2012-2017/ V. Kuchma // Questions of school and university medicine and health. - 2013. - №1. - p.4-9.

8. Леонгард К. Акцентуированные личности / К. Леонгард. – Киев: Вища школа. – 1981. – 390 с.

Leonhard K. Accentuated personalities / K. Leonhard. - Kiev: Higher School, 1981. - 390 p.

9. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков / А.Е. Личко. – Санкт-Петербург: Речь., 2010. – 256 с.

Lichko A.E. Psychopathy and accentuation of character in adolescents / A.E. Lichko. – M., 1983. - 233 p.

10. Состояние и проблемы здоровья подростков России / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 6. – С. 10-14.

State and health problems of adolescents in Russia / A. Baranov, L. Namazova-Baranova, V. Albitsky [et al.] // Problems of social hygiene, health and history of medicine. – 2014. – № 6. – p. 10-14.

11. Тимофеева Е.П. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15-17 лет / Е.П. Тимофеева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, Т.В. Карцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 82-85. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87.

Timofeeva E. State of the autonomic nervous system in adolescents at the age of 15-17 / E. Timofeeva, T. Ryabichenko, G. Skosyryeva, T. Kartseva // Russian gazette of perinatology and pediatrics. – 2016. – № 4. – p. 82-85.

Д.Г. Тихонов, В.А. Владимирцев, В.П. Николаев, Е.Г. Шадрин
**ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ ВИЛЮЙСКОГО
ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА. ФАКТЫ ИСТОРИИ
ИЗУЧЕНИЯ И РАЗМЫШЛЕНИЯ**

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.35

УДК: 616.831-002:616-022.039

Виллюйский энцефаломиелит (ВЭМ) является дегенеративным заболеванием центральной нервной системы, в острой форме проявляющимся менингоэнцефалитом, имеющим тенденцию развиваться в продолжительный хронически прогрессирующий панэнцефалит, в финале приводящий к летальному исходу. Несмотря на 60-летний опыт изучения виллюйского энцефаломиелиита, причина заболевания вплоть до настоящего времени не выяснена. Начиная с 2010 г. на территории Якутии не зарегистрированы новые случаи заболевания ВЭМ с классическими клиническими проявлениями. Нами на основе анализа внезапного прекращения заболеваемости ВЭМ разработана новая гипотеза об антропозоонозной природе заболевания. Целью настоящей статьи является научное обоснование этой гипотезы. Нами проанализированы обширные данные клинических наблюдений больных, по архивным материалам, хранящимся в НИИ здоровья, а также проведен обзор научных публикаций по ВЭМ за последние 30 лет.

Ключевые слова: виллюйский энцефаломиелит, инфекционная гипотеза, антропозооноз, эпизоотия, Тейлор-подобный вирус, вирусы энцефалитов.

Vilyui encephalomyelitis (VEM) is a degenerative disease of the central nervous system, in the acute form manifested by meningoencephalitis that tends to develop into a prolonged chronically progressive panencephalitis, finally leading to death. Despite 60 years of experience in the study of Vilyui encephalomyelitis, the cause of the disease has not been clarified to date. Since 2010 on the territory of Yakutia, no new cases of VEM with classical clinical manifestations have been registered. We have developed a new hypothesis about anthrozoosis nature of the disease based on the analysis of a sudden stop incidence of VEM. The purpose of this paper is to provide a scientific basis for this hypothesis. We have analyzed the extensive data of clinical observations of patients according to archival data stored in the former NEFU Scientific-Research Institute of Health, as well as a review of scientific publications on VEM over the past 30 years.

Keywords: Vilyui encephalomyelitis, infectious hypothesis, anthrozoosis, epizooty, Theiler-like virus, encephalitis viruses.

Введение. За более чем 60-летний период изучения виллюйского энцефаломиелиита (ВЭМ) болезнь достоверно зарегистрирована лишь у коренного населения Якутии (саха, эвенов, эвенов), преимущественно проживающих в труднодоступных и малонаселенных сельских пунктах. В архивных источниках доступны для обсуждения материалы единичных случаев заболевания вероятным ВЭМ людей другой этногруппы (в основном русских или метисов). Нередко виллюйский энцефаломиелит начинается с высокой температуры (39–40°C), озноба, мучительной головной боли, мышечных болей и крайней степени апатии. При хронической форме преобладают прогрессирующая деменция, расстройство речи, отсутствие мимики, маскообразное выражение лица, нарушение моторно-двигательной функции. При тяжелых прогрессирующих случаях болезнь приводит к смертельному исходу в течение 3–5 лет [7].

В монографии «Виллюйский энцефаломиелит» [2] были обобщены основные достижения в изучении ВЭМ.

Указано, что главной причиной выдвижения нескольких взаимоисключающих или частично интерферирующих гипотез о происхождении и патогенезе ВЭМ являются неопределенность и часто незаконченность результатов исследований, которые потенциально могли бы полностью подтвердить или опровергнуть выдвинутые предположения. «Каждая гипотеза была предложена яркими авторитетными учеными, которые не имели большого желания выслушивать противоположные мнения или работать в направлении, которое позволило бы опровергнуть собственную гипотезу. Поэтому дискуссии 1970-х годов, какими бы они ни были интересными, не привели к разрешению проблемы». Но главное, возбудитель ВЭМ не выделен. В соответствии с позднейшими исследованиями в области патогенеза ВЭМ и других хронических воспалительных заболеваний центральной нервной системы выявлены иммунопатологические механизмы, которые, по всей видимости, играют решающую роль в развитии и поддержании продолжительного воспалительного процесса. «Обнаружение интратекальной продукции олигоклональных IgG, которая стабильно присутствует в течение 3 десятилетий после начала болезни в подострой и на ранней стадии хронической фазы, т.е. в то время, когда воспалительный процесс всё ещё активен [5,20], а также выявление ассоциации между ВЭМ и редкими вариантами в гене *IFN-G* [14] и вероятной роли *IFN-G* в патогенезе [2,14] характеризуют ВЭМ

как заболевание с выраженным иммунопатологическим компонентом. Это оставляет предположение, что инфекционный агент вызывает разрушение нейронов на фоне недостаточности иммунной системы, наиболее вероятным. Исследования в этом направлении должны быть продолжены» [2].

За год в США госпитализируется с диагнозом энцефалит 26352 больных, из них у 49,7% этиология заболевания остается неуточненной [15]. В Российской Федерации за год диагностируется от 15000 до 32000 больных с воспалительными болезнями центральной нервной системы, в т.ч. в Якутии от 50 до 80 случаев, почти все эти случаи можно считать случаями с невыясненной этиологией. Поиски вирусов кандидатов среди больных энцефалитами с неясной этиологией, также являясь неизученной проблемой, отнюдь не вычёркивают из этого списка проблему виллюйского энцефаломиелиита.

Материалы и методы исследования. С учетом доминирующей роли гипотезы о вирусной природе заболевания нами проведен анализ современного состояния проблемы ВЭМ по следующим основным направлениям исследований: эпидемиология, этиология, патогенез и особенности клинических проявлений. Основанием, определяющим использованные материалы и методы для проведения такой аналитической работы, явилось непосредственное участие одного из соавторов (В.А. Владимирцев) практически в большинстве клинико-эпидемиологических, патоморфологических, этио-

ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич – д.м.н., проф., гл.н.с. НИЦ Медицин. института СВФУ им. М.К. Аммосова, tikhonov.dmitri@yandex.ru; **ВЛАДИМИРЦЕВ Всеволод Афанасьевич** – к.м.н., гл.н.с. НИЦ МИ СВФУ, sevelot@mail.ru; **НИКОЛАЕВ Валерий Парфеньевич** – д.м.н., ЯНЦ КМП, nikolaevvalerian@mail.ru; **ШАДРИНА Елена Георгиевна** – д.б.н., проф., Ин-т биол. проблем криоликтозоны СО РАН, e-shadrina@yandex.ru.

патогенетических исследований ВЭМ начиная с 1971 г. по настоящее время [2], в качестве клинициста невролога, нейрофизиолога, и нейропатолога, заведующего отделом исследований ВЭМ Института здоровья СВФУ, в настоящее время главного научного сотрудника НИЦ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

Обсуждение. На основе результатов эпидемиологических исследований, проведенных под руководством Л.Г. Гольдфарба, главного координатора исследований вилюйского энцефаломиелита, с достаточной убедительностью было показано, что ВЭМ является контагиозным инфекционным заболеванием, напоминающим медленные инфекции. На это указывают следующие научные факты:

1. Характер распространения и угасания заболеваемости [13], проявляющийся в выраженной эволюции клинической картины болезни – от преимущественно острых и подострых форм к преимущественно долго текущим хроническим формам; распространение болезни из левобережных в правобережные посёлки Вилюйского района Якутии и затем в Центральную Якутию; исчезновение ВЭМ из центральных районов в 1990-х гг.

2. Преимущественно молодой возраст заболевших – максимум в возрастном интервале 30-34 года.

3. Распространение болезни через мигрантов в период роста заболеваемости в 1960-1970-х гг. Согласно данным Федоровой Н.И. и др. [2], очаги ВЭМ в некоторых деревнях Центральной Якутии формируются вокруг иммигрантов, приезжающих из районов высокого риска, главным образом Вилюйского и Кобяйского.

4. Агрегация больных одинаково часто в семьях с заболевшими как кровными, так и приемными родственниками [2].

5. Случай заболевания и смерти лаборантки европеоидной этнической принадлежности после введения сыворотки больного в кровь с суицидальной целью. Случай ВЭМ клинически подтвержден Д.К. Гайдушеком [17], аутопсия выявила морфологическую картину между рассеянным склерозом (РС) и ВЭМ.

6. Утяжеление клинических проявлений заболевания в случае вторичной заболеваемости (например, в семьях), напоминающее феномен усиления вирулентности при последующих пассажах в эксперименте [2].

7. Наблюдения заболевания ВЭМ в семьях некровных родственников и не родственников при длительном быто-

вом контакте. (Яркий пример – семейный случай больного ВЭМ С. Первая его жена заболела и умерла от ВЭМ в возрасте 37 лет, а вторая жена – после его смерти спустя 5 лет. Кроме того заболели и умерли от ВЭМ еще 2 женщины, имевшие внебрачные связи с этим мужчиной, и 2 мужчин сослуживцев (Архив НИИ здоровья, СВФУ, Якутск).

8. Сезонное распределение начала заболевания в весенне-осеннем периоде Гольдфарб Л.Г. и др. объясняют сезонным увеличением сельскохозяйственных работ (пахота, заготовка сена и др.) [2]. Однако нам хотелось бы отметить, что самый высокий уровень заболеваемости отмечается в мае. В это время на селе не проводятся массовые сельскохозяйственные работы, но зато начинается весенняя охота на водоплавающую дичь (в мае – на перелетных уток, в июне – на турпанов). Осенний пик заболеваемости в августе–сентябре также совпадает с периодом уменьшения сельскохозяйственных работ и осенней охотой на уток (август) и зайцев (сентябрь). По якутской традиции, охотятся мужчины, а разделяют добычу женщины, вероятно, этот факт является одной из основных причин высокого уровня заболеваемости женщин в начальном этапе эпидемии ВЭМ.

9. Различия в численности заболевших мужчин и женщин в период нарастания и угасания заболеваемости ВЭМ: преобладание женщин в первом периоде и выравнивание гендерной разницы во втором периоде заболеваемости [2], что также, по нашему мнению, скорее всего объясняется сменой преобладающих путей передачи инфекции. В первом периоде передача инфекции, вероятно, происходила при разделке туш зараженных животных, а во втором – бытовым путем от больного человека к здоровому.

Поиски причин заболевания позволили выявить в сыворотке больных ВЭМ антитела против множества инфекционных агентов. Обсуждая эти вопросы, мы выделили кандидатов на инфекционный агент ВЭМ и включили в этот список следующие вирусы: Human Vilyuisk Encephalomyelitis virus (VHEV); Тейлор-подобный вирус (TMEV); Борновирс; вирус энцефалита Калифорнии (Буньявирус); вирусы восточного и западного лошадиного энцефалита (Альфовирус); вирус энцефалита Сан-Луи (Флавивирус) [2].

Наш опыт изучения причин ВЭМ и анализ литературы позволяют предположить следующие пути передачи инфекции:

- Трансмиссивный: через двукры-

лых членистоногих (комары), через клещей, блох, вшей, клопов. Существование трансмиссивного пути передачи инфекции позволяют заподозрить находки антител возбудителей энцефалитов, передающихся этим путем вирусов: энцефалита Калифорнии (Буньявирус), восточного и западного лошадиного энцефалита (Альфовирус), энцефалита Сан-Луи (Флавивирус);

- Контактный: длительный бытовой контакт (кровь, слюна?), половой («некоторые деревенские эпидемии», по данным клинико-эпидемиологических наблюдений).

- Парентеральный: переливание крови. Пример – больной П., с. Далыр Усть-Алданского района, 1955-1993 гг., начало острого ВЭМ – ноябрь 1984 г. За 6 мес. до болезни было переливание крови по поводу кровопотери от ножевого ранения. Манифестация ВЭМ с лихорадкой, менингеальными симптомами, психотическими расстройствами, комой (в ликворе белок 330 мг/л, лимфоцитарный цитоз 27 клеток). Стадия интермиссии после острого ВЭМ продолжалась 5 мес. После этого – обострение заболевания в виде подострого ВЭМ с быстрым развитием типичного клинического синдрома с деменцией, спастическим тетрапарезом, дизартрией. Продолжительность болезни 9 лет (Архив НИИ здоровья, СВФУ, Якутск).

Спектр противовирусных антител в сыворотке крови больных ВЭМ позволяет заподозрить причастность к развитию заболевания зооантропонозной инфекции, передающейся через кровь, вероятно контактным или трансмиссивным путями. Анализируя состояние заболеваемости ВЭМ и биоценоза региона эндемии, мы нашли совпадение по времени пика заболеваемости и угасания вспышки ВЭМ и исчезновения в Якутии распространённого вида грызуна *Arvicola terrestris* и основной добычи весенней охоты местного населения на перелетных уток – *Anas formosa*, а также времени ликвидации малярии на территории Якутии.

В начале 90-х гг. на территории Якутии по неизвестной причине исчезла *Arvicola terrestris*. Не исключается эпизоотия. Водяная полёвка была широко и многочисленно распространена по всей территории России. До середины XVIII в. *Arvicola terrestris* служила лакомством коренного населения [1], этот обычай был искоренен в связи с принятием христианства. В советские времена добывалось до 5 млн шкур водяной полёвки в год [10]. Добыванием зверьков занимались школьники, некоторые рекордсмены за сезон добыва-

ли до 1000 шкур. Грызуны отличались дерзким нравом и при первом удобном случае покусывали юных охотников. Конечно, в основном матери помогали снять шкуру грызуна. Распространенность вида в Якутии начала снижаться с 80-х гг. «Численность водяной полевки в последние 20 лет очень низкая, последний раз мы ее отлавливали в Ленском районе в 2002 г., в окрестностях г. Якутска, видимо, появилась (осенью 2017 г. были обнаружены жилые норы, зверька отловить не удалось), также отмечены следы пребывания в Амгинском районе в июле 2018 г.» – из личного сообщения к.б.н. О.И. Никифорова. «В окрестностях Якутска уже лет 20 не попадалась водяная полевка. Я со студентами в последний раз ловила примерно в 1995 г. По всей России наблюдается снижение ее численности, с редкими вспышками в отдельных регионах (не то, что раньше было). Для водяной полевки установлена четкая связь с туляремией» – личное сообщение д.б.н. Е.Г. Шадриной. *Arvicola terrestris* является резервуаром следующих инфекций: туляремии, омской геморрагической лихорадки, лептоспироза, некоторых трансмиссивных инфекций и др.

Ликвидация малярии. Борьба с малярийными комарами в Якутии была начата малярийными станциями, организованными впервые в 1936 г. Годом ликвидации малярии в Якутии считается 1964-й [9]. У 100% обследованных больных ВЭМ обнаружены антитела против малярийного плазмодия (слабо положительный). С другой стороны, согласно данным клинико-эпидемиологических исследований, всего трое больных ВЭМ перенесли малярию [2]. Не является ли устойчивостью к малярии фактором, способствующим фактором ВЭМ? Эта гипотеза также должна проверяться.

Этиология ВЭМ. Попытки выделения инфекционного агента методом инокуляции биологического материала больных ВЭМ не увенчались успехом. Выделенные инфекционные агенты в двух успешных попытках Е.С. Сармановой и др. [8] и А.С. Каравановой и др. [3] вплоть до настоящего времени не признаны возбудителями ВЭМ.

Причины неудач мы видим в следующем (с позиций инфекционной природы заболевания):

1. Возможно, материалы от больных, инокулированные экспериментальным животным, не содержали вируса из-за того, что репликация вируса происходит только в остром периоде заболевания, когда наблюдается ли-

хорадка. Организм, вероятно, быстро элиминирует вирус, но дальнейшее развитие заболевания поддерживается неизвестными инфекционными молекулами вируса, вероятно инкорпорированными в геном зараженных клеток больного, или, как в случае с экспериментальной моделью TMEV инфекции, персистенция вируса сохраняется в очень низких титрах [18].

2. Вероятен и другой механизм инфекции. В случае с ВЭМ мы имеем дело с совершенно новым, ранее неизвестным механизмом передачи инфекционного агента, а инфекционный агент представляет собой ранее неизвестную молекулу или агент белковой природы.

3. Может быть, к вирусу восприимчивы только *Homo sapiens*.

За 60 лет истории изучения ВЭМ усилия международной группы исследователей были направлены на поиски инфекционного агента в соответствии с постулатами Коха. Следует отметить, что Д.К. Гайдушек и Б. Маршалл с Р. Уорреном получили Нобелевские премии, доказав инфекционную природу куру и гастрита в соответствии с постулатами Коха. Но в случае с ВЭМ эти постулаты не работают. По нашему мнению, обращает на себя внимание тот факт, что главный претендент на причину ВЭМ HMEV из вида Тейлор-вирусов имеет особое оружие в виде неструктурированного белка L*. Однако в ряде авторитетных международных изданий появились статьи, подтверждающие контаминантный характер вируса HMEV [12]. После этих сообщений, вероятно, все исследования в мире по этому вирусу были прекращены, но российским вирусологом проф. Г.Г. Каргановой выделен новый вирус из консервированного того же материала Е.С. Сармановой [6]. По последовательностям РНК этот вирус отличается от HMEV (личное сообщение Г.Г. Каргановой). У нас появились очень веские основания проверить Тейлор-подобные вирусы на предмет этиологии ВЭМ. Следует отметить, что вплоть до настоящего времени метагеномные исследования, анализ степени метилирования ДНК, секвенирование РНК, полногеномное секвенирование ДНК, мтДНК и идентификация белков мозговой ткани больного ВЭМ не были исследованы. Экзомное секвенирование генома больных ВЭМ в США и в России не дали прорывных результатов [2]. Кроме того, также не проведены исследования по определению антигенной специфичности олигоклональных IgG ЦСЖ у больных ВЭМ с

антигенами вирусов кандидатов.

Заключение. Существуют убедительные клинические, патоморфологические и эпидемиологические свидетельства того, что ВЭМ является контагиозным инфекционным заболеванием с моделью распространения, характерной для латентных и хронических инфекций. Интенсивные поиски инфекционного агента ВЭМ не увенчались успехом, но не исчерпаны возможности поиска причин ВЭМ с использованием современных методов исследования.

В настоящей работе нами выдвинуто предположение об антропозоонозной природе заболевания, при этом допускается, что под видом ВЭМ могут проявляться клинически сходные нейроинфекции, вызываемые рядом ранее не выявленных в регионе вирусов, переносчиками которых способны быть некоторые животные и птицы биоценоза.

Вероятными резервуарами вирусов кандидатов ВЭМ могут быть следующие грызуны и млекопитающие: средняя бурозубка (*Sorex caecutiens*), водяная полевка (*Arvicola terrestris*), домовая мышь (*Mus musculus*), полевая мышь (*Apodemus agrarius*), сибирский бурундук (*Tamias sibiricus*), горностай (*Mustela erminea*), ласка (*Mustela nivalis*), белка (*Sciurus*), заяц беляк (*Lepus timidus*). Из перелетных уток: шилохвость (*Anas acuta*), сибирский турпан (*Melanitta fusca stejnegeri*), чирок-клякун (*Anas formosa*). Выбор вида для исследования сделан на основании следующих критериев: являются достоверно установленными резервуарами вирусов кандидатов, или перелетными птицами с регионов, где регистрируются вирусы кандидаты ВЭМ, имеют отношение к хозяйственной деятельности населения эндемичных ВЭМ районов. Мыши и водяная полевка являются резервуарами TMEV, но какие штаммы Тейлор-подобных вирусов циркулируют на территории Якутии неизвестно. Водяная полевка и бурундук были предметом охотничьего промысла до 60-х гг. и шкуры зверьков заготавливались подразделениями сельпо. Горностай и белка вплоть до настоящего времени являются охотничьими зверьками. Ласка и горностай питаются полевками, поэтому вероятность быть резервуаром TMEV у них высокая. В литературе описано три смертельных случая заражения людей Борновирусом от пестрой белки в Германии [19]. На Аляске от зайцев выделены штаммы калифорнийского энцефалита, а у

индейцев – антитела к вирусу [11, 16]. От грызуна средняя буроzubка выделен Ханта-вирус под названием вирус реки Лена (Lena river virus, LNAV), но роль его в заболевании человека не выяснена [21]. Из перелётных уток местами зимовок *Anas Formosa* являются Китай, Япония и Корея, где регистрируются случаи заболевания людей калифорнийским и японским энцефалитами, турпан сибирский также зимует в этих местах. Самой распространенной и далеко мигрирующей уткой является шилохвост, она встречается повсюду. Известно, что она долетает на зимовку до Индии и др. стран Юго-Восточной Азии, вплоть до Шри-Ланка и Борнео, вероятно, поэтому эта утка может занести в Якутию вирусы, восточного и западного лошадиных энцефалитов и энцефалита Сент-Луи. Кроме вируса калифорнийского энцефалита, сырдарьинского и других Тейлор-подобных вирусов на территории Северной Евразии другие вирусы-кандидаты ВЭМ не зарегистрированы [21]. В связи с изложенным поиски этих вирусов впервые могут выявить природные очаги их циркуляции, что имеет важное не только теоретическое, но и практическое значение по предупреждению заболеваний, вызываемых этими вирусами.

Таким образом, финансирование исследований по выяснению циркулирования вирусов-кандидатов ВЭМ и сходных нейротрофических в зоонозных очагах эндемического по ВЭМ региона является насущной проблемой для Якутии. Такая работа несомненно сыграет существенную роль в обеспечении биологической безопасности Российской Федерации.

Данная работа подготовлена в рамках госзадания 17.6.3442017/БЧ «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях».

Авторы отрицают возникновение конфликта в ходе исследования.

Литература

1. Боло С.И. Прошлое якутов до прихода русских на Лену. По преданиям якутов бывшего Якутского округа / С.И. Боло. – Якутск: Нац. Кн. Изд-во «Бичик», 1994. – 352 с.
2. Bolo S.I. The Yakut past before the arrival of the Russian to the Lena River: according to the legends of the Yakut of the former Yakut district / S.I. Bolo. – Yakutsk: National Publishing house «Bichik», 1994. – 352 p.
3. Гольдфарб Л.Г. Вилюйский энцефаломиелит / Л.Г. Гольдфарб, В.А. Владимировичев, Н.М. Ренвик, Ф.А. Платонов – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2014. – 256 с.
4. Goldfarb L. G. Vilyui encephalomyelitis / L.G. Goldfarb, V.A. Vladimirtsev, N.M. Renwick, F. A. Platonov. – Novosibirsk: Publishing house SB RAS, 2014. – 256 p.
5. Караванов А.С. Эксплантация материалов биопсии и аутопсии мозга человека в целях изоляции вирусных агентов при Вилюйском энцефаломиелите / А.С. Караванов, В.А. Заклинская, Е.С. Сарманова, М.П. Гоголев // *Вопр. медицинский вирусологии: Тез. Докладов XVIII науч. сес. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. М., 1975. – С.377-378.
6. Karavanov A. S. Explantation of the combined materials of the human brain biopsy and autopsy to isolate viral agents in Vilyuisk encephalomyelitis / A.S. Karavanov, V.A. Zaklinskaya, E.S. Sarmanova, M.P. Gogolev // *Issues of medical virology: reports of the XVIII scientific session of the Institute of poliomyelitis and viral encephalitis AMS USSR*. – M., 1975. – P. 377-378.
7. Осаковский В.Л. Иммунопатология Вилюйского энцефаломиелита / В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева, В.Г.Кривошапкин // *Нейроиммунология*. Т. 10, № 3-4., 2012 – С. 22-27.
8. Osakovsky V.L. Immunopathology of Vilyui encephalomyelitis / V.L. Osakovsky, T.M. Sivtseva, V.G. Krivoshapkin // *Neuroimmunology*. – 2012. – Vol. 10, № 3-4. – P. 22-27.
9. Особенности цитокинового статуса и интраклеточный синтез олигоклональных IgG у больных Вилюйским энцефаломиелитом и рассеянным склерозом / Т.М. Сивцева, Р.И. Чemezova, В.А. Владимировичев [и др.] // *Якутский мед. журн.* 2011, № 4(36). – С. 27-30.
10. The characteristics of cytokine status and intrathecal synthesis of oligoclonal IgG in patients with Vilyui encephalomyelitis and multiple sclerosis / T.M. Sivtseva, R.I. Chemezova, V.A. Vladimirtsev [et al.] // *Yakut med. journal*. – 2011. – № 4 (36). – P. 27-30.
11. Очередная попытка проверки гипотезы вирусной этиологии Вилюйского энцефалита / Г.Г. Карганова, М.В. Бардина, А.П. Гмыль [и др.] // *Проблема вилюйского энцефаломиелита и дегенеративных заболеваний мозга в Якутии: тезисы докладов IV Международной научно-практической конференции*. – Якутск: Издательско-полиграфический комплекс СВФУ, 2011. – С.30-33.
12. Another attempt to test the hypothesis of viral etiology of Vilyui encephalitis / G.G. Karganova, M.V. Bardina, A.P. Gmyl [et al.] // *Mater. of the Interregional scientific research.– pract. conf.* – 2011.
13. Petrov P. A. Vilyui encephalitis / P. A. Petrov. – Novosibirsk: Science, 1987. – 134 p.
14. Петров П.А. Вилюйский энцефалит / П.А. Петров. – Новосибирск: Наука, 1987. – 134 с.
15. Сарманова, Е.С. Изучение этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщение 1. Изучение биологических особенностей штаммов вируса, выделенного от больных людей / Е.С. Сарманова, Г.Г. Чумаченко // *Вопросы медицинской вирусологии*. – М., 1960. – С. 211-214.
16. Sarmanova E.S. A study of the etiology of Vilyui encephalomyelitis. Message 1. Study of biological features of virus strains isolated from sick people / E.S. Sarmanova, G.G. Chumachenko // *Issues of medical virology*. – M., 1960. – P. 211-214.
17. Тихонов, Д.Г. Арктическая медицина / Д.Г. Тихонов. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2010. – 317 с.
18. Tikhonov D.G. Arctic medicine / D.G. Tikhonov. – Yakutsk: Publ. YSC SB RAS, 2010. – 317 p.
19. Тонкопальский суслик, Соня-полчок, Слепыш, Бурундук / С. П. Наумов, Н. П. Лавров, Е. П. Спангенберг [и др.] — Москва ; Ленинград : Всесоюзное кооперативное объединенное издательство, 1935. — 104 с.
20. Long-clawed ground squirrel, Loir, mole-rat chipmunk / S.I. Naumov, N.V. Lavrov, E.P. Spangenberg [et al.]. – M. – L.: All-Union cooperative united publishing house, 1935. – 104 p.
21. Федорова Н.И. Эпидемиологическое значение мигрантов в распространении вилюйского энцефаломиелита / Н.И. Федорова, Л.Г. Гольдфарб // *Вилюйский энцефаломиелит в Якутии*. – М.: АМН СССР, 1979. Депонированная рукопись.
22. Fedorova N.I. Epidemiological significance of migrants in the prevalence of Vilyui encephalomyelitis / N.I. Fedorova, L.G. Goldfarb // *Vilyui encephalomyelitis in Yakutia*. – M.: AMS of the USSR. – 1979. Deposited manuscript.
23. Donald G., Feltz R., Feltz T. on the natural occurrence of California encephalitis virus and other arboviruses in Alaska. *Can. J. Microbiol.* 20: 1359-1366.
24. Drappier M, Opperdoes FR, Michiels T. Nonstructural Protein L* Species Specificity Supports a Mouse Origin for Vilyuisk Human Encephalitis Virus. *J Virol.* 2017 Jun 26;91 (14). pii: e00573-17. doi: 10.1128/JVI.00573-17.
25. Green AJ, Sivtseva TM, Danilova AP, Osakovsky VL, Vladimirtsev VA, Zeidler M, Knight RS, Platonov FA, Shatunov A, Alekseev VP, Krivoshapkin VG, Masters CL, Gajdusek DC, Goldfarb LG. Vilyuisk encephalomyelitis: intrathecal synthesis of oligoclonal IgG. *J Neurol Sci.* 2003 Aug 15; 212 (1-2):69-73.
26. Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin Ch, Niederstraße O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E, Lutter Ch, Abendroth B, Teifke J, Cadar D, Schmidt-Chanasit J, M. D., Ulrich R. G, Beer M. A Varied Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human encephalitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 154-62. DOI: 10.1056 / NEJMoa1415627.
27. Khetsuriani N, Holman RC, Anderson LJ. Burden of encephalitis associated hospitals in the United States, 1988-1997. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 175-82. 13. Stone R. Infectious disease. Siberia's deadly stalker emergencies from the shadows. *Science.* 2002 Apr 26; 296(5568):642-5. Doi: 10.1126 / science.296.5568.642.
28. Lee HS, Zhdanova SN, Vladimirtsev VA, Platonov FA, Osakovskiy VL, Subbotina EL, Broytman O, Danilova AP, Nikitina RS, Chepurinov AA, Krivoshapkin VG, Gajdusek DC, Savilov YD, Garruto RM, Goldfarb LG. Epidemiology of Vilyuisk encephalomyelitis in Eastern Siberia. *Epidemiology.* 2010 Jan; 21 (1):24-30. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fd2.
29. Lvov D. K., Shchelkanov, M. Y., Alkovsky S. V., Deryabin P. G. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. *Taxonomy and Ecology*/ London: Elsevier Inc. 2017. – 438 p.
30. Oleszak E.L., Chang J.R., Friedman H, Katsetos CD, Platsoucas CD. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jan; 17 (1):174-207.
31. Oleksyk T.K., Goldfarb L.G., Sivtseva T., Danilova AP, Osakovsky VL, Shrestha S, O'Brien SJ, Smith MW. Evaluating association and transmission of eight inflammatory genes with Vilyuisk encephalomyelitis susceptibility. *Eur J Immunogenet.* 2004 Jun; 31 (3):121-8.
32. Walters L.L., Tirrell S.J., Shope R.E. Seroprevalence of California and Bunyamwera serogroup (Bunyaviridae) virus infections in native populations of Alaska. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 60, Issue 5, May 1999, p. 11. 806-821. Doi: 10.4269/ajtmh.1999.60.806.*
33. Stone R. Infectious disease. Siberia's deadly stalker emergencies from the shadows. *Science.* 2002 Apr 26; 296(5568):642-5. Doi: 10.1126 / science.296.5568.642.

ИЗ ХРОНИКИ СОБЫТИЙ

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ONE ARCTIC – ONE HEALTH»

С 6 по 8 февраля 2019 г. в г. Оулу (Финляндия) состоялась международная конференция «One Arctic – One Health». Данная конференция является неотъемлемой частью форума «Arctic Council», созданного по инициативе Финляндии. «Arctic Council» является ведущим межправительственным форумом, содействующим сотрудничеству и взаимодействию между арктическими государствами (Дания, Исландия, Канада, Норвегия, Россия, США, Финляндия, Швеция) по общим вопросам Арктики, в частности по вопросам устойчивого развития и защиты окружающей среды. Организаторами конференции выступили: Университет Оулу, «Ruokavirasto» (Финское продовольственное управление), Университет Арктики, Министерство агрокультуры и лесного хозяйства Финляндии, Министерство социальных дел и здравоохранения Финляндии, Рабочая группа по устойчивому развитию дел Арктики.



На фото слева направо организаторы конференции: Анти Оксанен – PhD, Европейский ветеринарный специалист по паразитологии, и Ария Раутио – вице-президент-исследователь Университета Арктики

Открыли конференцию René Söderman – старший представитель Арктики в Финляндии, Министерство иностранных дел Финляндии; Joshua Glasser – сотрудник по иностранным делам, Государственный департамент США; Jyoti Bhargava – ведущий политолог, руководитель по делам ко-

ренных и северных народов Канады, Правительство Канады.

Ключевыми спикерами выступили представители трех стран: Khaled Abass по теме «Загрязняющие вещества в Арктике», Финляндия; Arleigh Reynolds – «Скотоводство как подход в поддержке передачи традиций коренных народов и устойчивость к группе риска для молодежи сельской местности Аляски», Университет Аляски, Фэрбанкс; Emily Jenkins – «Возникающие проблемы, связанные с инфекционными заболеваниями в Северной Америке», Канада.

В конференции приняли участие более 100 ученых, студентов, политиков и всех других заинтересованных сторон в изучении и сохранении Арктических регионов из 9 различных стран: Финляндии, Канады, США, России, Швеции, Норвегии, Италии, Бангладеш и Чешской республики.

Конференция проводилась в течение трех дней в формате 5 сессий. По каждой теме в конференц-зале были представлены постеры и презентации участников. Обсуждались вопросы по различным тематикам, касающимся здравоохранения в Арктике: здоровье коренных популяций, сохранение и качество воды, влияние изменения климата на распространение инфекционных заболеваний среди дикой природы, загрязнение окружающей среды.

В конференции приняла участие Цыпандина Евгения Викторовна – младший научный сотрудник отдела механизмов изучения адаптации ЯНЦ КМП, Якутск, Россия. Евгения получила грант от Университета Аляски



Открытие первой сессии конференции. Одри Уэйтс, аспирантка Университета Оулу, выступает с докладом по теме «Инфекционные заболевания человека»

(г. Анкоридж) для участия в данной конференции, где представила доклад на тему: «Ассоциации между полиморфизмом гена NAT2 и риском развития рака легкого среди якутской популяции». В данной работе исследован вклад полиморфных мутаций гена NAT2 в развитие онкопатологии



Обсуждение постерных докладов

легкого в популяции якутов. Данная работа встретила большой интерес со стороны научных сотрудников США и Канады, занимающихся схожими вопросами среди коренных популяций Арктики.

Следующая конференция «One Health – One Future» состоится в марте 2020 г. в США, г. Фэрбанкс.

М.н.с. ЯНЦ КМП **Е.В. Цыпандина**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия)

Сибирское отделение Российской академии наук

Межрегиональная научно-практическая конференция

«ДОЛГОЛЕТИЕ В УСЛОВИЯХ ВЕЧНОЙ МЕРЗЛОТЫ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ»

Дата: 23 мая 2019 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО №2

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе межрегиональной научно-практической конференции «Долголетие в условиях вечной мерзлоты: актуальные проблемы и пути достижения активного долголетия».

Место проведения: Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58а
КЦ «Сергеляхские огни» СВФУ им. М.К. Аммосова

Организаторы конференции:

- ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
- Медицинский институт ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова
- Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия)
- Сибирское отделение Российской академии наук

Цель конференции – консолидация науки и общества в решении проблем активного долголетия.

Направления конференции:

- Тенденции демографического старения населения
- Здоровье и долгожительство
- Здоровый образ жизни как фактор долголетия
- Поиск и изучение молекулярно-генетических основ и механизмов старения
- Инновационные технологии в достижении долголетия
- Социокультурные практики активного долголетия

Варианты участия в конференции:

- устное выступление и публикация тезисов;
- заочное участие (публикация тезисов)
- участие в конкурсе молодежных проектов в области поддержки активного долголетия (Приложение 2);
- участие в выставке инновационных технологий укрепления здоровья и социальных проектов активного долголетия.

Планируется выпуск сборника конференции, который будет индексироваться в базе данных РИНЦ. Для участия в конференции необходимо до 25 марта 2019 г. отправить заявку и материалы по электронной почте aitalina@mail.ru, noopnckmp@mail.ru с пометкой «Конференция 2019» в поле «Тема».

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть набраны в редакторе MicrosoftWord, формат А4 до 2 стр., поля – со всех сторон 2 см, шрифт TimesNewRoman 12, через 1,5 интервала. Название тезиса – шрифт №14 с выравниванием по центру. Фамилию автора печатать строчными буквами по центру страницы под названием тезиса, инициалы указывать перед фамилией. В следующей строке указать полное наименование организации, города.

Публикация тезисов бесплатная.

Контактные координаторы оргкомитета конференции:

Адрес для переписки: 677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, e-mail: aitalina@mail.ru, noopnckmp@mail.ru

Телефоны для справок: +7914-234-64-11 **Егорова Айталины Григорьевны**,
(4112) 39-55-48 **Софронова Саргылана Ивановны**, +7914-271-87-70 **Слепцова Снежаны Спиридоновны**.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТОЧКА УЧАСТНИКА КОНФЕРЕНЦИИ

Фамилия _____
 Имя _____
 Отчество _____
 Ученая степень _____
 Должность _____
 Подразделение _____
 Учреждение _____
 Почтовый адрес _____
 Контактный телефон _____
 Факс _____
 E-mail: _____

Варианты участия в конференции:

- участие в выставке инновационных технологий укрепления здоровья и социальных проектов активного долголетия.

Бронирование места в гостинице: Да / Нет

Срок проживания в гостинице: с _____ по _____ 2019 г.

Категория гостиничного номера: Одноместный / 1 место в двухместном номере

ПОЛОЖЕНИЕ

о проведении конкурса молодежных проектов в области поддержки активного долголетия

1. Общие положения

1.1 Организаторами конкурса являются Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Медицинский институт СВФУ, Министерство здравоохранения РС (Я), Сибирское отделение РАН, общественные организации Республики Саха (Якутия).

1.2 Тема конкурса направлена на вовлечение молодежи в социальную практику, формирование чувства сопричастности к проблемам общества и ответственности за общее будущее.

1.3 Цели конкурса: привлечение внимания молодежи к социально значимым проблемам общества; воспитание социальной ответственности и активной гражданской позиции.

1.4 Задачи конкурса: привлечение молодежной аудитории к участию в конкурсе; реализация творческого подхода к решению общественных проблем; осознание возможности внести вклад в улучшение жизни старшего поколения.

1.5 Вся дополнительная информация публикуется на официальном сайте ЯНЦ КМП (<http://mednauka.com>).

2. Условия участия в конкурсе

2.1. В конкурсе имеют право принимать участие молодые граждане Российской Федерации (отдельные авторы и творческие коллективы), подавшие заявку в соответствии с условиями конкурса. Возраст участников 14-30 лет.

2.2. Участие в конкурсе **бесплатное**.

2.3. Для участия в конкурсе необходимо подготовить социальный проект по теме конкурса, отвечающий целям и задачам конкурса.

2.4. Заявки для участия в конкурсе подаются по электронному адресу: noo_ynckmp@mail.ru (с пометкой Конкурс молодежных проектов). Для этого необходимо: 1. заполнить регистрационную карточку участника; 2. загрузить аннотацию проекта.

2.5. Конкурс проводится по следующим номинациям:

1. Волонтерские и добровольческие инициативы;
2. Вовлечение молодых людей в социальную практику.

2.6. Требования к работам участников:

- название, содержание работы не должны противоречить законодательству Российской Федерации, в том числе нормам Гражданского кодекса Российской Федерации;
- в представленном материале не должны содержаться:
 - нецензурная (ненормативная) лексика, слова и фразы, унижающие человеческое достоинство, экспрессивные и жаргонные выражения, скрытая реклама, демонстрация курения, процесса употребления алкогольных и наркотических средств, других психотропных веществ; информация о религиозных движениях, в том числе религиозная символика;
 - названия и упоминания о существующих марках товаров, товарных знаках, знаках обслуживания, о физических и юридических лицах, за исключением упоминания об органах государственной власти, об иных государственных организациях, органах местного самоуправления;
 - имена политических деятелей и лидеров, названия политических партий, политические лозунги, высказывания, несущие антигосударственный и антиконституционный смысл;

– изображения всех видов фашистской атрибутики (свастики), насилия, любого вида дискриминации, вандализма, крови, отражающих телесные страдания людей и животных, интимных сцен, иную информацию, в любой форме унижающую достоинство человека или группы людей, а также информацию, которая может причинить вред здоровью и (или) развитию детей.

• каждый участник, подавая заявку на участие в конкурсе, гарантирует, что при подготовке и направлении его работы на конкурс, а также при ее публикации и/или распространении в любой форме не были и не будут нарушены авторские и/или иные смежные права третьих лиц. Ответственность за использование чужих текстов, идей, видео- и аудиоматериалов, нарушение каких-либо прав третьих лиц, а также за ущерб, нанесенный любому лицу, несет исключительно участник (лицо или группа лиц, представивших соответствующую работу в рамках конкурса). В случае предъявления к организаторам конкурса или жюри конкурса каких-либо претензий, касающихся представленной участником работы, указанные претензии могут быть переадресованы участнику. Участник обязан за свой счет снять или удовлетворить все подобные претензии. Жюри конкурса имеет право на любом этапе проведения конкурса исключить из конкурса работу, нарушающую права третьих лиц. Если указанные нарушения будут выявлены после подведения итогов конкурса, то работа участника автоматически исключается из числа победителей конкурса.

2.7. К участию в конкурсе допускаются поданные в срок работы, содержание которых соответствует темам и номинациям конкурса, утвержденным настоящим положением.

2.8. Конкурсные работы, не соответствующие пункту 2 настоящего положения, могут быть не допущены к экспертной оценке.

2.9. Все конкурсные работы, поданные на конкурс, не возвращаются и не рецензируются.

2.10. Жюри конкурса имеет право на любом этапе проведения конкурса исключить из конкурса работу без объяснения причин.

3. Порядок организации и проведения конкурса

3.1. Заявки на участие в конкурсе принимаются с 15 января по 15 мая 2019 года (12:00 часов) по электронному адресу: поо_ynckmp@mail.ru (с пометкой Конкурс молодежных проектов).

3.2. Порядок определения победителей конкурса:

Определение победителей конкурса проводит жюри конкурса в составе представителей Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Медицинского института СВФУ, Министерства здравоохранения РС (Я), общественных организаций, студентов. Количество членов жюри не менее 5 человек.

На заседании жюри проводится отбор работ для участия в конкурсе в соответствии с положением конкурса по следующим критериям:

1. соответствие работ заявленной специальной теме конкурса;
2. соответствие техническим требованиям к работам;
3. идея и возможность реализации проекта;
4. отсутствие нарушений авторских прав.

Отбор работ финалистов производится по следующим критериям:

1. креативность и новизна авторской идеи;
2. эффективность работы как инструмента решения социальной проблемы;
3. потенциальная возможность реализации проекта на территории Республики Саха (Якутия).

Работы, отобранные на заседании жюри, считаются вошедшими в финал конкурса, а их авторы становятся финалистами.

Основной формой работы жюри конкурса является заседание. Заседание считается правомочным, если на нем присутствуют не менее половины представителей жюри конкурса. На заседании жюри конкурса осуществляется распределение призовых мест среди работ финалистов. Представители жюри конкурса обладают равными правами при рассмотрении вопросов на заседаниях и осуществляют свою деятельность на общественных началах. Решения жюри конкурса принимаются простым большинством голосов присутствующих. При равенстве голосов голос председателя жюри является решающим. Решения жюри конкурса оформляются протоколом, который подписывают представитель организатора и председатель жюри конкурса. Жюри конкурса оставляет за собой право особо отметить отдельные работы победителей и финалистов конкурса без присуждения призовых мест, а также увеличить или уменьшить количество призовых мест в зависимости от уровня работ, прошедших в финал конкурса. Жюри конкурса вправе отклонить работы, если они не соответствуют условиям настоящего положения.

4. Награждение победителей и финалистов конкурса

4.1. В каждой номинации конкурса устанавливается три призовых места.

4.2. Жюри конкурса имеет право по своему усмотрению определить дополнительное количество призовых мест конкурса.

4.3. Победители конкурса награждаются дипломами с указанием призового места и получают ценные памятные призы.

4.4. Все финалисты конкурса получают диплом за участие в конкурсе.

4.5. Награждение победителей конкурса состоится 23 мая 2019 года во время проведения межрегиональной научно-практической конференции «Долголетие в условиях вечной мерзлоты: актуальные проблемы и пути достижения активного долголетия».

4.6. Итоги конкурса будут размещены на официальном сайте конкурса (<http://mednauka.com>). Срок размещения итогов конкурса до 25 мая 2019 года.

5. Контактная информация

5.1. Адрес дирекции конкурса: Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, 677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4, Тел.: (4112) 32-19-81, факс (4112) 32-19-81, (4112)39-55-48, e-mail: поо_ynckmp@mail.ru, официальный сайт <http://mednauka.com>.

5.2. Любые вопросы, касающиеся условий проведения конкурса, конкурсной документации, технических требований к работе участника, могут направляться участником конкурса по электронному и почтовому адресу, указанному в п. 5.1. настоящего положения.

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание на то, что начиная с №2 (66) 2019 в оформлении литературы (References) для электронной версии «Якутского медицинского журнала» на английском языке вводятся изменения.

Требования к оформлению списка литературы

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в переводную версию статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Например:

Литература/References

1. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2015; 15(1):4-8. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush20151514-8

2. Basch E, Torda P, Adams K. Standards for patient-reported outcome-based performance measures. JAMA. 2013; 310:139–40.

