

3(87) `2024

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)



3(87) `2024

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Софронова С.И., к.м.н.,
научный редактор
Бурцева Т.Е., д.м.н.

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

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

Компьютерная верстка
Санниковой М.И.

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00579

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

Журнал включен:

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

в Российский индекс научного цитирования

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

в международную базу цитирования «Web of Science»

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования

- Васильев Д.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Авдеев С.В., Стахеева М.Н., Гердт Л.В., Ли А.А., Азовская Д.Ю., Шишкин Д.А., Швецова А.В.
Влияние метода анестезиологического пособия на иммунный статус пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области
Никитенко Т.М., Щербаклова Л.В., Рымар О.Д., Фурсов С.А., Малютин С.К.
15-летний риск развития колоректального рака: прогностическая значимость факторов риска хронических неинфекционных заболеваний при старении
Патракеева В.П., Контиевская Е.В., Карякина О.Е.
Соотношение показателей капиллярной и венозной периферической крови, оценка их изменения после общего кратковременного охлаждения
Штаборов В.А., Патракеева В.П.
Сорбционная активность эпителия полости рта у жителей г. Архангельска в зависимости от индекса массы тела
Сенькевич О.А., Плотоненко З.А., Чебаргина М.А., Бабух Т.В., Гороховский М.В.
Эскалация дефицита витамина D от рождения до раннего возраста

Методы диагностики и лечения

- Оконешникова А.К., Калинин А.А., Бывальцев В.А.
Интервенционные методы лечения хронического болевого синдрома в онкологической практике: систематический обзор
Савельев В.В., Маркова М.Н., Винокуров М.М.
Клинический опыт коррекции нарушения моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки при остром деструктивном панкреатите в первой фазе заболевания

Здоровый образ жизни. Профилактика

- Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Москаленко О.Л.
Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у интернет-зависимых подростков
Константинова Л.И., Охлопкова Е.Д., Олесова Л.Д.
Оценка устойчивости организма спортсменов Якутии к гипоксии

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

- Давыдова Т.К., Романова А.Н., Татарина О.В., Николаева Т.Я.
Оказание специализированной медицинской помощи в Республике Саха (Якутия) пациентам с когнитивными нарушениями
Русских С.В., Савлевич Е.Л., Васильева Т.П., Тарасенко Е.А., Афанасьева Л.Н., Шурупина А.В., Арсенина Ю.В.
Методология определения медицинской детерминанты общественного здоровья с выявлением медицинских факторов риска нарушения здоровья в оториноларингологии (на примере анализа лечения полипозного риносинусита)
Хе Ми Ран
Медико-статистический анализ распространённости аборт в Сахалинской области

Original research

- 5 Vasileiv D.N., Kulbakin D.E., Choyznzonov E.L., Avdeev S.V., Stakheyeva M.N., Gerdt L.W., Lee A.A., Azovskaya D.Y., Shishkin D.A., Shvetsova A.V.
Influence of anaesthesia on the immune status of patients with malignant neoplasms in oropharyngeal region
10 Nikitenko T.M., Shcherbakova L.V., Ryamar O.D., Fursov S.A., Malyutina S.K.
The 15-year risk of colorectal cancer: prognostic significance of risk factors of chronic non-communicable diseases with aging
18 Patraakeeva V.P., Kontievskaya E.V., Karyakina O.E.
The ratio of capillary and venous peripheral blood, assessment of their changes after short-term cooling
24 Shtaborov V.A., Patraakeeva V.P.
Sorption activity of the epithelium of the oral cavity in residents of Arkhangelsk depending on body mass index
28 Senkevich O.A., Plotonenko Z.A., Chebargina M.A., Babukh T.V., Gorokhovskiy M.V.
Escalation of vitamin D deficiency from birth to early age

Diagnostic and Treatment Methods

- 32 Okoneshnikova A.K., Kalinin A.A., Byvaltsev V.A.
Interventional methods for treating chronic pain syndrome in oncological practice: a systematic review
37 Saveliev V.V., Markova M.N., Vinokurov M.M.
Clinical experience of correction of motor-evacuator function in duodenum in a case of acute pancreatitis in the first phase of the disease

Healthy lifestyle. Prevention

- 42 Shubina M.V., Tereshchenko S.Y., Moskalenko O.L.
Features of 24- blood pressure monitoring in internet-dependent adolescents
49 Konstantinova L.I., Okhlopko E.D., Olesova L.D.
Assessment of the resistance of the body of Yakut athletes to hypoxia

Organization of Health, Medical Science and Education

- 52 Davydova T.K., Romanova A.N., Tatarinova O.V., Nikolaeva T.J.A.
Provision of specialized medical care in the Republic of Sakha (Yakutia) to patients with cognitive disorders
57 Russkikh S.V., Savlevich E.L., Vasilieva T.P., Tarasenko E.A., Afanasyeva L.N., Shurupina A.V., Arsenina Yu.V.
Methodology for determining the medical determinant of public health with the identification of medical risk factors for health disorders in otorhinolaryngology (on the example of analyzing the treatment of polyposis rhinosinusitis)
62 Khe Mi Ran
Medical and statistical analysis of the prevalence of abortions in Sakhalin Oblast



Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

- Марактаев З.В., Сидорова В.В., Баянова Т.А.
Менингококковая инфекция в Республике Бурятия:
особенности эпидемиологии и специфической профилактики
Рахимова А.Р., Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Бактыбаева З.Б.,
Рахматуллин Н.Р., Степанов Е.Г.
Оценка эпидемиологической безопасности питьевой воды
по микробиологическим показателям в Российской Федерации
и по Республике Башкортостан
- 66 Maraktaev V.V., Sidorova V.V., Bayanova T.A.
Meningococcal infection in the Republic of Buryatia:
features of epidemiology and specific prophylaxis
70 Rakhimova A.R., Valeev T.K., Suleimanov R.A., Baktybaeva Z.B.,
Rakhmatullin N.R., Stepanov E.G.
Assessment of epidemiological safety of drinking water
by microbiological indicators in the Russian Federation
and the Republic of Bashkortostan

Актуальная тема

Topical Issue

- Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.,
Шамаева Т.Н., Ищенко Ю.С.
Медико-социальный портрет беременных
с COVID-19 различной степени тяжести
Бадыков М.Р., Лакман И.А., Бадыкова Е.А., Плечев В.В.,
Усманова И.Н., Ушницкий И.Д., Загидуллин Н.Ш.
Влияние COVID-19 на отдаленные кардиоваскулярные
конечные точки у пациентов с синдромом слабости синусового
узла и имплантированным электрокардиостимулятором
Михайлов Ю.Н., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В., Иванова Ф.Г.,
Николаева Т.И., Никифоров П.В., Афанасьева Л.Н.
Мутации гена *EGFR* (DEL19/L858R) при аденокарциноме
легкого у пациентов Якутского республиканского
онкологического диспансера
- 75 Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L.,
Shamaeva T.N., Ishchenko Y.S.
Medical and social portrait of pregnant women
with COVID-19 of varying severity
79 Badykov M.R., Lakman I.A., Badykova E.A., Plechev V.V.,
Usmanova I.N., Ushnitsky I.D., Zagidullin N.Sh
Impact of COVID-19 on remote cardiovascular endpoints
in patients with sick sinus syndrome
and an implanted pacemaker
83 Mikhailov Y.N., Filippov E.V., Filipova G.V., Ivanova F.G.,
Nikolaeva T.I., Nikiforov P.V., Afanasieva L.N.
EGFR (DEL19/L858R) mutations in lung adenocarcinoma
in the treatment of patients
of the Yakut Republican Cancer Clinic

Арктическая медицина

Arctic Medicine

- Стрекаловская М.Ю., Добродеева Л.К.,
Патракеева В.П., Штаборов В.А.
Исследование уровня дофамина в периферической венозной
крови и состояние иммунной защиты у жителей северных
территорий РФ в зависимости от состояния здоровья
Слепцов С.С., Слепцова С.С., Бурцева Т.Е.,
Гоголев Н.М., Афанасьева Л.Н.
Актуальные вопросы здравоохранения
в Арктической зоне Республики Саха (Якутия)
Аверьянова И.В., Алёшина О.О.
Анализ уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-
сульфата у мужчин-северян:
влияние поколения проживания в условиях Севера
- 89 Strekalovskaya M.Y., Dobrodeeva L.K.,
Patrakeeva V.P., Shtaborov V.A.
Study of dopamine levels in peripheral venous blood
and immune protection status in residents of northern territories
of the Russian Federation according to health status
93 Sleptsov S.S., Sleptsova S.S., Burtseva T.E.,
Gogolev N.M., Afanasieva L.N.
Current health issues in the Arctic zone
of the Republic of Sakha (Yakutia)
99 Averyanova I.V., Alyoshina O.O.
Analysis of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels
in male northerners:
the influence of generation living in the Northern conditions

Научные обзоры

Scientific Reviews

- Кислицына М.Ю., Михайленко А.В., Гаврилова Е.Г.
Острое повреждение эндотелия у пациентов
кардиохирургического профиля в условиях искусственного
кровообращения: современное состояние проблемы
- 104 Kislitsyna M.Y., Mikhailenko A.V., Gavrilova E.G.
Acute endothelial cell injury
in cardiac surgery patients under artificial blood circulation:
the current state of the problem (literature review)

Точка зрения

Point of View

- Мусаев А.А.
Результаты первичного дренирования брюшной полости у не-
доношенных детей с некротизирующим энтероколитом
Кононова С.К.
Предпосылки к развитию нейроэтики
в клинической практике Якутии
- 108 Musaev A.A.
Results of primary abdominal drainage
in premature infants with necrotizing enterocolitis
113 Kononova S.K.
Preconditions for the development of neuroethics
in clinical practice of Yakutia



Случай из практики

Clinical Case

- Таппахов А.А., Ылахова А.Н., Лугинов Н.В.,
Оконешникова Л.Т., Николаева Т.Я., Булатов А.В.
Гипертрофический пахименингит
как редкая причина головных болей: клиническое наблюдение
Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Повалко Т.Е., Богоносова Г.П.,
Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Любимова Д.В., Сизых В.В.
Клинический случай дефицита
митохондриального комплекса I, ядерный тип 5 (синдром Ли)
Хоролец Е.В., Шлык С.В., Ахвердиева М.К., Отруцкий С.С.
Дилатационная кардиомиопатия
у пациента молодого возраста
Игнатьева Н.Н., Дуглас Н.И., Слепцова С.С., Донская Д.Д.,
Дьяконова А.Г., Захарова П.Н., Эверстова А.В.
Клинический случай тяжелого течения
коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней
внебольничной пневмонией, у беременной
Саввина М.С., Данилов Н.А., Бурцева Т.Е., Иванова О.Н.,
Иванова И.С., Слободчикова М.П.
Клинический случай гипопитуитаризма у ребенка 8 лет
Готовцева Л.В., Говорова И.П., Дуглас Н.И., Сухомьясова А.Л.,
Павлова Т.Ю., Захарова А.В., Константинова В.М.
Пrenatalная диагностика синдрома делеции 22q11.2
- 117 Tappakhov A.A., Ylakhova A.N., Luginov N.V.,
Okoneshnikova L.T., Nikolayeva T.Ya., Bulatov A.V.
Hypertrophic pachymeningitis as a rare cause of headaches:
a clinical case
- 121 Tkachuk E.A., Barykova D.M., Povalova T.M., Bogonosov G.P.,
Seminskiy I.Z., Astakhova T.A., Lubimova D.V., Siznikh V.V.
Clinical case of mitochondrial complex deficiency I,
nuclear type 5 (Leigh syndrome)
- 125 Khorolets E.V., Shlyk S.V., Akhverdieva M.K., Otrutskiy S.S.
Dilation cardiomyopathy
in a young patient
- 130 Ignatyeva N.N., Douglas N.I., Sleptsova S.S., Donskaya D.D.,
Diakonova A.G., Zakharova P.N., Everstova A.V.
Clinical case of severe coronavirus infection complicated
by bilateral hospital-acquired pneumonia
in a pregnant woman
- 132 Savvina M.S., Danilov N.A., Burtseva T.E., Ivanova O.N.,
Ivanova I.S., Slobodchikova M.P.
A clinical case of hypopituitarism in an eight-year patient
- 134 Gotovtseva L.V., Govorova I.P., Douglas N.I., Sukhomyasova A.L.,
Pavlova T.Yu., Zakharova A.V., Konstantinova V.M.
Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.Н. Васильев, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов,
С.В. Авдеев, М.Н. Стахеева, Л.В. Гердт, А.А. Ли,
Д.Ю. Азовская, Д.А. Шишкин, А.В. Швецова

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.01

УДК 616.31-006.04: 616.32-006.04: 616
- 008.9 - 005.2 - 059-089.5

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Проведена оценка влияния предварительной углеводной нагрузки и периоперационного введения даларгина на показатели иммунитета у пациентов, перенёсших операцию по поводу злокачественных новообразований орофарингеальной области. Пациентам контрольной группы проводилась многокомпонентная общая анестезия. Установлено, что использование даларгина как компонента анестезиологического обеспечения в периоперационном периоде при хирургическом лечении злокачественных новообразований орофарингеальной области связано с меньшей концентрацией провоспалительных интерлейкинов, увеличением концентрации IgG по сравнению с эндотрахеальным многокомпонентным наркозом и может способствовать активации противоопухолевого иммунного ответа.

Ключевые слова: даларгин, анестезия, иммунитет, депрессия, стресс-протекция.

The purpose of the study was to evaluate the effect of pre-carbohydrate loading and perioperative administration of dalargin on immunity indicators in patients who underwent surgery for malignant neoplasms of the oropharyngeal region. The multicomponent general anesthesia was conducted in the control group (n=29). It is established that the use of enkephalin, dalargin, as a component of anesthetic support in the perioperative

period in the surgical treatment of malignant neoplasms of the oropharyngeal region is associated with a lower concentration of pro-inflammatory interleukins, an increase in IgG concentration compared with endotracheal multicomponent anesthesia and may contribute to the activation of an antitumor immune response.

Keywords: dalargin, anesthesia, immunity, depression, stress protection.

НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН: **ВАСИЛЬЕВ Данил Николаевич** – врач-анестезиолог-реаниматолог, Researcher ID (WOS): HZH-9155-2023, ORCID: 0009-0008-0840-5324, anest.dara@gmail.com, **КУЛЬБАКИН Денис Евгеньевич** – д.м.н., зав. отделением, SPIN-код: 3898-9456, AuthorID (РИНЦ): 557916, Researcher ID (WOS): D-1151-2012, ORCID: 0000-0003-3089-5047, kulbakin_d@mail.ru, **ЧОЙНЗОНОВ Евгений Лхамцацренович** – д.м.н., проф., акад. РАН, директор, SPIN-код: 2240-8730, Researcher ID (WOS): P-1470-2014, Author ID (Scopus): 6603352329, ORCID: 0000-0002-3651-0665, choynzonov@tnimc.ru, **АВДЕЕВ Сергей Вениаминович** – д.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, SPIN-код: 8433-4153, Researcher ID (WOS): S-6135-2017, Author ID (Scopus): 7003292835, ORCID: 0000-0002-4609-9187, serg_avdeev@mail.ru, **СТАХЕЕВА Марина Николаевна** – д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-0601-2240, stakheevam@oncology.tomsk.ru, **ГЕРДТ Любовь Викторовна** – к.м.н., врач-лаборант, lyu-gerdt@yandex.ru, **ЛИ Андрей Анатольевич** – врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением, ORCID: 0009-0008-5812-6649, stolica1965@gmail.com, **АЗОВСКАЯ Дарья Юрьевна** – аспирант, SPIN-код: 8655-6556, Researcher ID (WOS): GRJ-3131-2022, ORCID: 0000-0003-1733-4819, daria.eg.daria@gmail.com, **ШИШКИН Дмитрий Александрович** – врач-онколог, SPIN-код: 5793-2432, Researcher ID (WOS): D-1186-2012, ORCID: 0000-0002-8172-2683, dmitriy_shishkin@mail.ru, **ШВЕЦОВА Анна Викторовна** – медицинская сестра, ORCID: 0009-0006-4060-031X, bujgina2015@yandex.ru.

Введение. Состояние иммунной системы имеет огромное значение в жизнедеятельности человеческого организма, оказывая существенное влияние на частоту развития послеоперационных осложнений, продолжительность послеоперационной реабилитации и, что особенно важно, может сказываться на конечном результате лечения основного заболевания. В свою очередь проведение оперативно-го этапа лечения способно оказывать негативное влияние на иммунный статус пациентов.

В современной медицинской практике имеются существенные и убедительные доказательства, подтверждающие почти неизбежное возникновение послеоперационной иммуносупрессии [11]. Подобный иммунодефицит может проявляться в различной степени и является результатом сложного взаимодействия множества факторов.

Хирургические методы лечения посредством активации различных компонентов гуморального и клеточного иммунитета сопровождаются местными или системными воспалительными реакциями и приводят к нарушениям углеводного обмена – инсулинорезистентности [14]. При этом состоянии

избыток глюкозы самостоятельно вызывает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов [15]. Это в свою очередь усиливает катаболизм и мобилизацию энергетических субстратов, что также негативно сказывается на послеоперационном восстановлении пациента и прогнозе его лечения.

Важно подчеркнуть, что негативное влияние на иммунную систему свойственно не только хирургическому вмешательству, но и компонентам анестезии [6, 10]. Одно из ведущих значений в этом оказывают средства для анальгезии – опиоиды. Несмотря на значительную положительную роль данной группы препаратов, без которых невозможно проведение травматичных оперативных вмешательств, они имеют и ряд недостатков в виде ингибирования фагоцитоза нейтрофилами, угнетение пролиферативной способности макрофагов, снижение продукции противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-12, иммуноглобулинов, IL-2, INF- γ , активности NK-клеток, а также ингибирование лимфоцитарной пролиферации [8, 16]. Все это, наряду со стимуляцией ангиогенеза [19], является существенным фактором в угнетении иммунной системы и может способствовать прогрессированию опухолевого процесса

Таблица 1

Характеристики обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (N=29)	Контрольная группа (N=29)
Возраст, лет	60±8,5 года	59,6±9,3 года
Муж./жен., n (%)	15 (51,7) / 14 (48,3)	14 (48,3) / 15 (51,7%)
ИМТ, кг/м ²	24,5±2,7	25,2±3,1
ASA II/III, n (%)	21 (72,4) / 8 (27,6)	23 (79,3) / 6 (20,7)

[13]. Следовательно, развившаяся дисрегуляцию иммунной системы необходимо нивелировать путем выбора анестетиков, минимально угнетающих иммунные реакции.

В контексте иммуномодуляции важным звеном и механизмом, корректирующим системную воспалительную реакцию на стресс, предотвращающим иммунодепрессию и повышающим стрессовую невосприимчивость организма, является использование комбинации предварительной углеводной нагрузки и даларгина. Предпосылками для использования даларгина в анестезиологической схеме явились данные об антиноцицептивном, антистрессорном, иммуномодулирующим, органопротективным действием [12, 20]. Кроме того, в ряде работ была подтверждена безопасность использования даларгина при онкопатологии [1].

Цель исследования: оценить влияние предоперационной углеводной нагрузки и стресс-протекции даларгина как компонента анестезиологического обеспечения на иммунный статус у пациентов со злокачественными новообразованиями оррофарингеальной области.

Материалы и методы. Представленная работа является одноцентровым проспективным исследованием. Формирование групп больных проводилось методом «случай-контроль». Исследование проводилось с разрешением локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол No. 2 от 18.01.2023).

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия пациента; диагноз рак полости рта и ротоглотки T₁₋₄ N₀₋₃ M₀ стадии; возраст пациентов от 18 до 75 лет; II–III класс по классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов; области оперативного вмешательства: полость рта, ротоглотка, +/- лимфодиссекция шеи (по показаниям); нормальное число лейкоцитов.

Критерии невключения: отказ от лечения; диссеминированный или неоперабельный опухолевый процесс; сопутствующие декомпенсированные заболевания; сахарный диабет в анамнезе; экстренные операции; периоперационные гемотрансфузии.

В исследование вошли 58 пациентов (табл. 1) с операбельным раком оррофарингеальной области, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ. Пациенты были сопоставимы по возрасту, антропометриче-

ским данным и классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA).

В плановом порядке пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства (табл. 2): резекция нижней челюсти с реконструктивно-пластическим компонентом, глоссэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом, широкое иссечение опухоли щеки с реконструктивно-пластическим компонентом, комбинированная резекция ротоглотки. При наличии показаний выполнялась лимфодиссекция шеи с одной или двух сторон. При проведении хирургического вмешательства, а также в послеоперационном периоде отсутствовала необходимость в трансфузии компонентов крови.

Все пациенты были разделены на 2 клинические группы, по 29 чел. в каждой.

Предоперационная подготовка проводилась пациентам основной группы. За 10-12 ч до оперативного вмешательства больные получали 400 мл углеводного напитка (Провайд Экстра напиток, «Фрезениус Каби»), за 2-3 ч до операции еще 200 мл. Премедикация в обеих группах включала в себя раствор диазепама 0,5% – 2 мл внутримышечно за 30 мин до операции. Далее анестезиологическое обеспечение, после введения пропофола 1,5-2 мг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг, проводилось Севофлураном 2,0-2,5 об% (МАК 1,0) с болюсным введе-

нием фентанила 2-4 мкг/кг в моменте наибольшего стрессорного ответа. Отличие основной группы в анестезиологическом пособии заключалось в том, что этим пациентам с момента поступления в операционную проводили внутривенную инфузию даларгина в дозировке 45-55 мкг/кг/ч, а по окончании оперативного вмешательства вводился 1 мг даларгина внутримышечно однократно. Интраоперационный мониторинг осуществлялся по Гарвардскому стандарту [8].

Определение морфологического состава крови оценивалось при проведении общего клинического анализа крови. Забор венозной крови производили: за день до операции, сразу после операции, через 1 сут после операции, через 7 сут после операции.

Определение концентрации цитокинов (ИЛ-1β, -6, -8, -10, INF-γ и TNF-α) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыроворотке крови выполняли при помощи тест-систем для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия). Образцы крови собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (консервант) и центрифугировали в течение 10 мин при температуре 4°C сразу после взятия. Образцы венозной крови на показатели иммунитета забирали: за день до операции, через 1 сут после операции, через 7 сут после операции. Все исследования выполняли в день взятия крови.

Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft

Таблица 2

Объем оперативного вмешательства, n (%)

Название операции	Основная группа (N=29)	Контрольная группа (N=29)
Комбинированная резекция ротоглотки	7 (24)	6 (20,7)
Комбинированная резекция языка, дна полости рта, нижней челюсти	8 (27,6)	9 (31)
Резекция нижней челюсти	6 (20,7)	5 (17,2)
Резекция языка	6 (20,7)	5 (17,2)
Резекция кожи щечной области	2 (6,9)	4 (13,8)
Лимфодиссекция шеи	26 (89,7)	25 (86,2)

Таблица 3

Динамика показателей лейкоцитарной формулы

Показатель	Группа	До операции	После операции	1 сут после операции	7 сут после операции
Лимфоциты, %	Основная	25,1±1,5	25±1,5 #, *	27±3,4 #	27,0±1,9 #
	Контрольная	24,7±0,9	22,5±0,9 *	19,7±0,4 *	21±0,1 *
Нейтрофилы с/я, %	Основная	52,0±6,4	52,1±6,4 #	54,7±6,2 #	54,5±3,3 #
	Контрольная	50,4±6,8	49,7±0,9 *	59,3±0,8	57,2±0,5
Нейтрофилы п/я, %	Основная	0,9±0,3	1,0±2,3 #	0,5±1,6 #, *	0,5±0,6 #, *
	Контрольная	0,8±0,2	1,6±0,1 *	2,0±0,1 *	0,95±0,1
Моноциты, %	Основная	5,8±2,1	5,8±0,5	6,0±1,1 #	4,6±1,5 #, *
	Контрольная	5,9±2,4	5,9±0,2	4,5±0,5 *	4,5±0,1 *
Эозинофилы, %	Основная	2,4±0,5	2,5±0,3	2,5±0,4	3,1 ±0,4 *
	Контрольная	2,3±0,2	2,4±0,1	2,5±0,1	3,3±0,2 *

Примечание. В табл. 3 и 4: * – $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом, # – $p < 0,05$ между группами.

Excel, «Statistica 10.0». Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения данные были представлены как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость различий в зависимости от распределения оценивали с применением параметрических и непараметрических тестов: t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков использовали тест χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ для всех тестов считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Перед проведением анестезии морфологический состав крови пациентов обеих групп был однородным, не имел статистически значимых отличий (табл. 3). Уровень лейкоцитов в обеих группах в течение всего периода оценки не выходил за рамки нормы. Однако после операции изменения коснулись процентного соотношения лимфоцитов: в основной группе его значение было значимо выше (25±1,5% против 22,5±0,9% в контрольной группе). Через 1 сут после операции данные изменения как в количественном отношении, так и в процентном стали более выраженными и коснулись также нейтрофилов и моноцитов. Произшедшие изменения сохранились вплоть до 7 сут после оперативного вмешательства.

Перед анестезией и операцией концентрация цитокинов между группами статистически значимо не различалась (табл. 4). В 1-е сут послеоперационного периода в обеих группах

содержание как противо-, так и провоспалительных цитокинов значимо возрастало в сравнении с исходными показателями, так и между группами. Значения провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , а также фактора некроза опухоли (TNF- α) были статистически значимо выше в контрольной группе. На 7-е сут после операции значимые различия между группами сохранились только в показателях IL-8, INF- γ .

Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 в основной и контрольной группах через сутки после операции статистически значимо превышала дооперационные показатели. На 7-е сут показатель снижался до исходных значений в обеих группах.

Уровень всех иммуноглобулинов претерпел изменения на каком-либо этапе исследования. Однако статистически значимые отличия между группами были зафиксированы только у IgA в 1-е сут и IgG в 7-е сут после операции.

Содержание C-реактивного белка (СРБ) в обеих группах на следующие сутки после операции существенно выросло, причём в основной группе показатели были статистически значимо ниже по сравнению с контрольной. На 7-е сут послеоперационного периода уровень СРБ в обеих группах снижался, тем не менее был значимо выше по сравнению с исходными значениями.

Длительные хирургические вмешательства в орофарингеальной области являются стрессовым фактором и сопровождаются значительным напряжением всех защитных регуляторных систем организма, что проявляется развитием хирургического стресс-ответа и, как следствие этого, иммуносупрессией [3]. На моделях на животных было продемонстрировано, что

Таблица 4

Динамика показателей иммунитета и СРБ

Показатель	Группа	До операции	1 сут после операции	7 сут после операции
ИЛ-1 β , пг/мл	Основная	3,5±0,7	6,6±2,5 #, *	3,4±0,9
	Контрольная	3,3±0,6	9,4±1,4 *	3,4±0,7
ИЛ-6, пг/мл	Основная	4,0±0,9	20,3±9,3 #, *	4,3±1 *
	Контрольная	4,2±0,9	40,3±6,2 *	4,6±0,9 *
ИЛ-8, пг/мл	Основная	3,5±0,6	8,7±2,7 #, *	3,5±0,8 #
	Контрольная	3,4±0,5	15,2±1,6 *	3,9±0,6 *
ИЛ-10, пг/мл	Основная	3,0±0,4	19,2±3,8 *	3,0±0,5
	Контрольная	2,8±0,6	18,4±5,5 *	3,1±0,6
INF- γ , пг/мл	Основная	3,1±0,9	5,4±2,3 #, *	4,4±1,4 #, *
	Контрольная	3,3±0,7	8,7±1,9 *	6,3±1,0 *
TNF- α , пг/мл	Основная	5,2±1,2	6,4±0,7 #, *	5,3±0,8
	Контрольная	5,4±0,8	8,6±0,4 *	5,4±0,7
IgA, г/л	Основная	2,7±1,0	2,5±0,8 #, *	2,7±1
	Контрольная	2,3±1,1	1,7±0,9 *	2,2±0,9 *
IgM, г/л	Основная	1,1±0,6	1,2±0,7	1,2±0,5
	Контрольная	1,2±0,7	1,0±0,5 *	1,3±0,2
IgG, г/л	Основная	10,6±2,2	10,8±2,0 *	11,3±2,1 #
	Контрольная	10,2±2,3	9,4±2,2 *	9,2±2,0 *
СРБ, мг/л	Основная	15,7±7,9	35,2±41,9 #, *	17,7±16,1 #, *
	Контрольная	20,1±7,2	68,5±22,4 *	29,8±11 *

области хирургической травмы могут являться предпочтительными областями для местного прогрессирования опухоли, а также ранее было показано, что хирургическое вмешательство может опосредованно простимулировать развитие локально-регионарных метастазов [23]. В ряде опубликованных исследований описывается, что хирургическая травма приводит к системным изменениям, которые ускоряют развитие опухоли [25, 26]. Таким образом, хирургическое вмешательство вызывает как местные, так и системные изменения, которые могут способствовать опухолевой прогрессии. Однако только одной миграцией опухолевых клеток во время хирургической манипуляции нельзя полностью объяснить высокую частоту рецидивов. Общепринятым мнением на данный момент считается, что оперативное вмешательство неизбежно приводит к травме, которая инициирует стрессовую реакцию, охватывающую широкий спектр эндокринологических, иммунологических и гематологических последствий, а это уже в свою очередь опосредованно влияет на отдаленные хирургические и онкологические результаты лечения.

Используемые анестетики также имеют отрицательное влияние на функционирование иммунной системы [24]. Однако следует отметить, что побочные эффекты кратковременны и имеют малую значимость для пациентов с нормальной иммунной системой. Однако у пациентов с имеющимися иммунными нарушениями, в том числе и у онкологических больных с проведенной ранее химиолучевой терапией [17], а также у пациентов высокого риска влияние препаратов анестезиологической схемы может иметь важное клиническое значение для периперационного периода и дисбаланса иммунитета.

В ходе исследования было отмечено статистически значимое повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов и снижение содержания одного из самых главных компонентов иммунной системы, лимфоцитов, по сравнению с исходными данными в контрольной группе сразу после операции, что может указывать на наличие наиболее выраженных стрессовых реакций в периперационном периоде.

Известно, что как хирургическое вмешательство, так и компоненты анестезии опосредованно влияют на появление в крови тех или иных цитокинов, которые способны регулировать процессы пролиферации, дифферен-

цировки, функционирования, апоптоза клеток и могут оказывать про- или противоонкогенное действие [2]. Хотя воспаление является нормальной защитной реакцией на травму и инфекционный агент, опухолевые клетки могут использовать этот процесс для собственного выживания и прогрессирования [21]. Кроме того, острая воспалительная реакция на хирургическую травму способствует переносу опухолевых клеток в удаленные от поражения участки организма. Например, провоспалительные цитокины, такие как IL-1 и TNF- α , стимулировали адгезию циркулирующих раковых клеток [27]. Однако следует отметить, что острые воспалительные реакции после хирургической травмы чаще скоротечны и не приводят к значимым ухудшениям онкологических результатов.

В этой связи важно произвести оценку содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов. В проведенном исследовании рост провоспалительных цитокинов оказался значительным на следующие сутки после операции, тем не менее при использовании предварительной углеводной нагрузки и даларгина данное явление было выражено меньше. Этот факт указывает на то, что иммунная функция в условиях использования энкефалина была подавлена меньше. Это подтверждается и концентрацией IFN- γ , который при умеренном увеличении способен оказывать противоопухолевую активность [9]. Несмотря на значимое повышение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 отмечается соответствующее компенсирование высокой активностью противовоспалительного ИЛ-10.

Еще одним важным аспектом, отражающим состояние иммунной системы в периперационном периоде, является противоопухолевый иммунитет. Маркером ослабления противоопухолевого, как и противомикробного, иммунитета служит повышение уровня ИЛ-6 [18], который стимулирует рост опухоли посредством ингибирования апоптоза и индуцирования ангиогенеза опухоли. TNF- α в значительной степени обладает схожим опухолевым действием [5, 29]. Причем, помимо прямого влияния на формирование опухолевой ткани, TNF- α способствует росту сосудов и экспрессии адгезионных молекул, вовлеченных в метастазирование трансформированных клеток. Следовательно, значимо низкие уровни этих провоспалительных цитокинов в группе с использованием даларгина можно рассматривать как

положительный фактор в защите организма от развития опухолей.

Как известно, гиперпродукция цитокинов, включая IL-1, IL-6 и TNF- α , играет существенную роль в пролонгации гиперметаболического состояния [4,7]. Увеличение уровня ИЛ-6 также приводит к стимуляции выработки антител, происходит снижение образования альбумина, трансферрина. С этой стороны, повышенная концентрация данных цитокинов является одним из факторов, замедляющих восстановление больных в послеоперационном периоде и повышающих риск инфицирования.

Провоспалительные цитокины также увеличивают продукцию СРБ печени, что в свою очередь является воспалительным фактором [22, 28]. Поэтому более значимое снижение концентрации СРБ в крови пациентов основной группы, согласно закономерностям течения воспаления, должно также иметь связь со снижением активности патологических процессов.

Оценка гуморального иммунитета посредством определения содержания иммуноглобулинов показала, что иммунологический профиль пациентов, у которых в периперационном периоде присутствовал даларгин, характеризовался более лучшими показателями. Иммуноглобулины IgA и IgM в контрольной группе имели тенденцию к снижению в 1-е сут после оперативного вмешательства, что характеризует состояние иммунитета как супрессию. В основной же группе данные антитела оставались без значимых изменений. Также отмечается положительная роль даларгина в увеличении IgG к 7-м сут после оперативного вмешательства.

Проведенное исследование показало, что разработанный метод анестезии с включением в него энкефалина смог уменьшить иммуносупрессию, активность провоспалительных цитокинов, что может создавать благоприятные предпосылки для улучшения онкологических результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями орофарингеальной области.

Заключение. Ключевая роль, которую играет иммунная система в периперационном периоде, подчеркивает важность как снижения травматичности хирургических вмешательств, так и поиска новых анестезиологических средств, направленных на ослабление иммуносупрессивных эффектов. Поддержка и умеренное усиление иммунного ответа в периперационный

период без явлений дисрегуляции потенциально может принести ряд преимуществ.

Результаты проведенной работы могут внести дополнительную фундаментальную информацию в вопросы использования энкефалина (даларгина) как компонента анестезиологического обеспечения. Использование его в периоперационном периоде у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной области связано с меньшей концентрацией провоспалительных интерлейкинов, увеличением концентрации IgG по сравнению с эндотрахеальным многокомпонентным наркозом и может способствовать активации противоопухолевого иммунного ответа.

Литература

1. Влияние даларгина на пролиферацию мультипотентных мезенхимальных клеток дермальных фибробластов и клеток остеосаркомы человека in vitro / А.В. Васильев [и др.] // Гены и клетки. 2014. Т. 9, №.4. С. 76–80. doi: 10.23868/gc120391
2. The effect of dalargin on the proliferation of multipotent mesenchymal cells of dermal fibroblasts and human osteosarcoma cells in vitro / Vasiliev A.V. [et al.] // Genes and cells. 2014. V. 9. No. 4. P. 76-80. doi: 10.23868/gc120391
3. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе // Вестник РАМН. 2012. №. 11. С. 59–65. doi: 10.15690/vramn.v67i11.473.
4. Matveeva L.V., Mosina L.M. The role of cytokines of the interleukin-1 family in gastric carcinogenesis // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. No. 11. P. 59-65. doi: 10.15690/vramn.v67i11.473
5. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. №. 2. С. 49-62.
6. Ovechkin A.M. Managerial analysis, its pathophysiological significance and youth assistance // Regional organization and treatment of acute pain. 2008. No. 2. P. 49-62
7. Плазматические показатели экспрессии медиаторов реакции острой фазы в начальные сроки адаптации к антиортоstaticкому положению / О.Н. Ларина [и др.] // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, №.1. С. 3-5.
8. Plasma indicators of expression of mediators of the acute phase reaction in the initial stages of adaptation to the antiorthostatic position / Larina O.N. [et al.] // Cytokines and inflammation. 2011. V. 10. No.1. P. 3-5.
9. A new tumor promotion pathway and its inhibitors / Fujiki H. [et al.] // Cancer Detect Prev. 1994. V. 18. No.1. P. 1-7.
10. Anesthetics, immune cells, and immune responses / Kurosawa S. [et al.] // J Anesth. 2008. V.22. No.3. P.263-277. doi:10.1007/s00540-008-0626-2
11. Barton B.E. IL-6-like cytokines and cancer cachexia: consequences of chronic inflammation // Immunologic Research. 2001. V. 23. No.1. P. 41-58. doi: 10.1385/IR:23:1:41
12. Cancer metastasis: building a framework / Gupta G.P. [et al.] // Cell. 2006. V. 127. No.4. P. 679-695. doi:10.1016/j.cell.2006.11.001
13. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression / Sasada T. [et al.] // Cancer. 2003. V. 98. No.5. P. 1089-1099. doi:10.1002/cncr.11618
14. Comparison of the effect of spinal anesthesia and general anesthesia on 5-year tumor recurrence rates after transurethral resection of bladder tumors / Choi W.J. [et al.] // Oncotarget. 2017. V.8, No.50. P. 87667-87674. doi: 10.18632/oncotarget.21034
15. Effects of general anesthesia with combined epidural anesthesia on inflammatory response in patients with early-stage gastric cancer undergoing tumor resection / Liu W. [et al.] // Exp Ther Med. 2019. V.17. No.1. P.35–40. doi: 10.3892/etm.2018.6898
16. Garmaeva D.V. Effect of Leu-Enkephalin Analogue on the Myeloid Compartment of the Blood System in Hypothyroid White Rats under Stress Conditions // Bull Exp Biol Med. 2022. V. 173. No.1. P. 1-4. doi:10.1007/s10517-022-05479-2
17. Haroutounian S. Postoperative opioids, endocrine changes, and immuno- suppression // PAIN Reports. 2018. V.3. No.2. P.640-644. doi:10.1097/PR9.0000000000000640
18. Insulin resistance: a marker of surgical stress / Thorell A. [et al.] // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999. V.2. No.1. P. 69-78. doi:10.1097/00075197-199901000-00012
19. Interleukin-1alpha inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes / He J. [et al.] // Mol Endocrinol. 2006. Vol. 20, No.1. P. 114-124. doi:10.1210/me.2005-0107
20. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence // J Transl Med. 2018. V. 16. No.1. P.8. doi:10.1186/s12967-018-1389-7
21. Long- term immune dysfunction after radiotherapy to the head and neck area / Verastegui E.L. [et al.] // Int Immunopharmacol. 2003. V. 3, No.8. P. 1093–1104. doi:10.1016/S1567-5769(03)00013-4
22. Naugler W.E., Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer // Trends in Molecular Medicine. 2008. V. 14. No.3. P. 109-119. doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.
23. Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer / Zylla D. [et al.] // Cancer. 2013. V.119. No.23. P. 4103-4110. doi:10.1002/cncr.28345
24. Role of Amino Acid Arginine and Nitric Oxide in Mechanisms of Cytoprotective Effect of Non-Opiate Leu-Enkephalin Analogue In Vitro / Sazonova E.N. [et al.] // Bull Exp Biol Med. 2021. V.172. No.2. P. 270-275. doi: 10.1007/s10517-021-05374-2
25. Shalapur S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil // J Clin Invest. 2015. V. 125. No.9. P.3347-3355. doi:10.1172/JCI80007
26. Singh P.P., Voleti B., Agrawal A. A novel RBP-J kappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promoter // J Immunol. 2007. V. 178, No.11. P. 7302-7309. doi:10.4049/jimmunol.178.11.7302
27. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors // Br J Cancer. 1999. V. 79. No.9-10. P. 1392-1398. doi:10.1038/sj.bjc.6690223
28. The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review / Ackerman R.S. [et al.] // Anesth Analg. 2021. V. 133. No.3. P. 676-689. doi:10.1213/ANE.00000000000005607
29. The effects of surgical trauma on colorectal liver metastasis / Georges C. [et al.] // Surg Endosc. 2007. V. 21. No.10. P. 1817-1819. doi:10.1007/s00464-007-9290-0
30. The influence of surgical trauma on experimental metastasis / Murthy S.M. [et al.] // Cancer. 1989. V. 64, No.10. P. 2035-2044. doi:10.1002/1097-0142(19891115)64:10<2035::aid-cn-cr2820641012>3.0.co;2-i.
31. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer / van der Bij G.J. [et al.] // Ann Surg. 2009. Vol. 249, No.5. P. 727-734. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a3d3dbd
32. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction / Tachyla S.A. [et al.] // Korean J Anesthesiol. 2017. V. 70. No.3. P. 305-310. doi:10.4097/kjae.2017.70.3.305
33. Tumor necrosis factor acts as a tumor promoter in BALB/3T3 cell transformation / Komori A. [et al.] // Cancer Res. 1993. V. 53. No.9. P. 1982-1985.

Т.М. Никитенко, Л.В. Щербакова, О.Д. Рымар, С.А. Фурсов, С.К. Малютина

15-ЛЕТНИЙ РИСК РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ СТАРЕНИИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.02

УДК 616.34/35-006.6

С целью изучения прогностической значимости факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии колоректального рака (КРР) у людей старшего возраста проведено исследование в популяционной когорте 45-69 лет. Выявлено, что 15-летний риск развития КРР у мужчин был выше, чем у женщин. Риск КРР был положительно ассоциирован с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Положительная семейная история злокачественных новообразований любой локализации увеличивала риск развития КРР у мужчин, а наличие сахарного диабета 2 – у женщин.

Ключевые слова: колоректальный рак, курение, потребление алкоголя, липиды крови, СД 2-го типа, индекс массы тела.

In order to study the prognostic importance of risk factors of chronic non-communicable diseases in the development of colorectal cancer (CRC) in older people, a study was conducted in a population cohort 45-69 years.

It was found that the 15-year risk of developing CRC was higher in men compared to women. CRC risk was positively associated with age in both men and women. A positive family history of malignant neoplasms of any location increased the risk of developing colorectal cancer in men, and the presence of type 2 diabetes mellitus in women.

Keywords: colorectal cancer, smoking, alcohol consumption, blood lipids, type 2 diabetes, body mass index.

Введение. Сегодня онкологические заболевания занимают одно из основных мест в общей структуре заболеваемости и смертности. Однако рак известен с древних времен. В папирусе Эберса, датированном 1500 г. до н.э., имеются первые описания возможных опухолей мягких тканей, кожи, матки, желудка, а также прямой кишки. Более точные свидетельства о наличии опухолей дают мумии. Не так давно Циммерман М.Р. [18] описал первый гистологически подтвержденный случай рака прямой кишки, выявленный у безымянной мумии человека, жившего в Дохе в 200-400 г. н.э. Несмотря на многовековые усилия в стремлении познать природу рака и несомненный колоссальный прогресс в области изучения злокаче-

ственных образований, все еще остаются вопросы.

Современные исследования определили связь между возникновением колоректального рака (КРР) и повышенным индексом массы тела (ИМТ) [9, 36], диетой с низким содержанием пищевых волокон [35] и высоким содержанием красного мяса [36], курением сигарет [46, 36], потреблением алкоголя [5], низкой физической активностью [46, 36], наличием СД 2-го типа в анамнезе [53], семейной историей КРР [36], хроническими заболеваниями кишечника [46]. Большая часть выявленных факторов риска КРР является модифицируемыми (более 75%) - связанными с окружающей средой и образом жизни. Однако степень влияния этих факторов на риск возникновения КРР в разных популяциях отличается, и результаты исследований подчас неоднозначны. К примеру, в исследовании EPIC у мужчин ИМТ был положительно связан с раком толстой кишки (29,4 кг/м² против <23,6 кг/м², RR = 1,55, 95% CI = 1,12-2,15), однако достоверной связи с раком прямой кишки выявлено не было (29,4 кг/м² против <23,6 кг/м², RR = 1,05, 95% CI = 0,72-1,55). Наряду с этим у женщин в данном исследовании ИМТ не был связан ни с раком толстой (28,9 кг/м² против <21,7 кг/м², RR = 1,06, 95% CI = 0,79-1,42), ни с раком прямой киш-

ки (28,9 кг/м² против <21,7 кг/м², RR = 1,06, 95% CI = 0,71-1,58) [14]. В другом исследовании у женщин как низкий ИМТ (<18,5 кг/м²), так и ожирение (>30 кг/м²) прямо связаны с риском развития рака толстой кишки. При этом низкий ИМТ больше связан с проксимальным отделом, а ожирение – с дистальным отделом толстой кишки [13]. Также имеются противоречивые сведения в отношении потребления алкоголя. В исследовании EPIC (Норфолкское исследование) общее потребление алкоголя не влияло на риск развития КРР (HR: 0,80, 95% CI: 0,51–1,26 для потребления алкоголя ≥21 единицы в неделю или 24 г этанола в день по сравнению с лицами, не принимавшими алкоголь), а ежедневное употребление ≥1 единицы вина (≥ 8 г этанола в день) оказалось обратно пропорциональным риску развития КРР (HR: 0,61, 95% CI: 0,40–0,94) [11]. В другом исследовании (метаанализ) увеличение риска КРР выявлено при умеренном (>1–4 порций/день, эквивалентно 12,6–49,9 г/день этанола) и тяжелом (≥4 порций/день, эквивалентно ≥50 г/день этанола) потреблении алкоголя на 21% и 52% соответственно [5]. Тем не менее в этом же исследовании по данным анализа «доза-риск» было выявлено достоверное увеличение риска КРР на 7% при употреблении 10 г алкоголя в день [5].

НИИТПМ — филиал Ин-та цитологии и генетики СО РАН: **НИКИТЕНКО Татьяна Михайловна** – к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-3828-1077>, t_nikitenko_72@mail.ru, **ЩЕРБАКОВА Лилия Валерьевна** – с.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, **РЫМАР Оксана Дмитриевна** – д.м.н., гл.н.с., зав. лаб., <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, **МАЛЮТИНА Софья Константиновна** – д.м.н., проф., зав. лаб., <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; **ФУРСОВ Сергей Александрович** – д.м.н., проф., гл. онколог Новосибирской области, гл. врач Новосибирского обл. клинич. онкологич. диспансера.

Настоящие данные говорят о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области, так как это представляет не только научный интерес, но и несет практический вклад в профилактику злокачественных новообразований (ЗНО), особенно для раков (в том числе и КРР), где существенную лепту в их возникновение, преимущественно в старшем возрасте, вносят модифицируемые факторы риска, коррекция которых позволит снизить заболеваемость и смертность от опухолей этих локализаций.

Цель работы: оценить прогностическую значимость факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии КРР в популяционной когорте старшего возраста.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на репрезентативной популяционной выборке (г. Новосибирск), обследованной в рамках международного проекта NARIEE, 2003-2005 гг. (принципиальные исследователи НИИ терапии и профилактической медицины (НИИТПМ). – проф. С.К. Малютин, акад. РАН [Ю.П. Никитин]). В базисное исследование вошло 9360 чел. в возрасте 45–69 лет, из них 4266 мужчин и 5094 женщины. Протокол исследования (от 14.03.2002 г.) был одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ. Каждый участник исследования до включения в проект подписал информированное согласие.

В рамках настоящей работы были проанализированы данные 6061 чел., из них в основную группу вошли 152 чел. (73 мужчины и 79 женщин), у которых за период наблюдения с 2003-2005 гг. до 31 декабря 2019 г. «были выявлены новые случаи КРР». В группу сравнения вошло 5909 чел. (2287 мужчин, 3622 женщины), у которых за этот же период наблюдения «не был выявлен КРР». В анализ не вошло 3299 чел., из них 2527 умерших за прошедший период наблюдения по разным причинам (кроме фатальных случаев от КРР), 587 лиц, у которых за время наблюдения были выявлены новые случаи ЗНО любых локализаций, кроме КРР, а также 185 чел., у которых ЗНО любых локализаций были диагностированы до включения в данное исследование (превалентные случаи).

Для выявления всех случаев ЗНО были сопоставлены базы данных NARIEE и данные регистра онкологических заболеваний (регистр ведется в НИИТПМ в сотрудничестве с Новосибирским областным клиническим онкологическим диспансером при

поддержке бюджетной темой РАН No. FWNR-2024-0002). Диагноз КРР был установлен согласно кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10): С18 - ободочная кишка, С19 - ректосигмоидное соединение, С20 - прямая кишка.

Средний период наблюдения для мужчин составил $15,21 \pm 1,58$ года, для женщин - $15,53 \pm 1,32$ года.

На этапе базового скрининга были собраны социально-демографические данные, включая сведения о потреблении алкоголя, курении, уровне образования, наличии ЗНО у родственников первой линии родства без указания локализации процесса, данные по антропометрии, было измерено артериальное давление (АД), определены некоторые биохимические показатели крови.

Забор крови осуществлялся из локтевой вены латекса. Образцы сыворотки крови хранили в низкотемпературной камере (-70°C). Определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) проведено на автоанализаторе KoneLab 300i (USA) с использованием наборов «Bioson» (Германия). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле WT Friedewald et al. [24]: $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС-ЛПВП})$ (ммоль/л). Глюкоза сыворотки крови была пересчитана в ГПН с использованием формулы Европейской ассоциации по изучению диабета [28]: $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$.

Артериальное давление измерялось трижды (анализировалось среднее из трех показателей АД) автоматическим тонометром Omron M5-I (Япония). Масса тела определялась с помощью рычажных весов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. Рост измерялся вертикальным ростомером. Окружность талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) измеряли сантиметровой лентой: ОТ - посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости, ОБ - по большому вертелу. Все детали протокола исследования опубликованы ранее [19].

Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS v.13.0. Полученные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, а также в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Проверку статистических

гипотез о виде распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением использовали t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Критерий χ^2 по Пирсону был использован для сравнения категориальных переменных (табл. 1 и 2 для мужчин и женщин соответственно).

Оценка прогностической значимости основных факторов риска в развитии КРР проводилась с использованием методов регрессии Кокса (модели пропорциональных рисков) в возрастнo-стандартизованных и мультивариантных моделях для мужчин (табл. 3) и для женщин (табл. 4). Модель 0 включала каждый исследуемый фактор отдельно при стандартизации по возрасту. Модель 1 включала в себя возраст, статус курения и потребление алкоголя (средняя доза за сессию). Модель 2 - возраст, статус курения, потребление алкоголя (средняя доза за сессию), уровень образования, семейная история ЗНО. Модель 3 дополнительно включала следующие ковариаты: ИМТ, уровень ТГ, наличие АГ, наличие СД 2-го типа.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. За 15-летний период наблюдения частота новых случаев КРР в популяционной когорте составила 2,5% (3,1% для мужчин и 2,1% для женщин). На момент постановки диагноза КРР средний возраст у мужчин составил $69,23 \pm 7,89$, у женщин $69,85 \pm 7,98$ года. Исходные характеристики участников скрининга представлены в табл. 1 и 2. На момент базового обследования как мужчины, так и женщины, у которых за наблюдаемый период развился КРР, были более чем на 4 года старше ($p < 0,0001$), чем мужчины и женщины из группы сравнения. Доля пациентов мужского пола с артериальной гипертензией (АГ) и с наличием семейной истории по ЗНО любой локализации была больше в группе с КРР, чем в группе сравнения ($p = 0,012$ и $p = 0,013$ соответственно). Процент женщин, имеющих СД 2-го типа, был больше в группе с КРР, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$).

Далее мы рассмотрели результаты, полученные в ходе Кокс-регрессионного анализа. По данным нашего исследования, оценка пропорциональных рисков для лиц обо-

Таблица 1

Характеристика мужчин 45–69 лет на момент базового обследования, у которых развился (основная группа)/не развился (группа сравнения) новый случай колоректального рака за 15-летний период наблюдения (популяционная когорта, Новосибирск, 2003–2005 гг.)

Параметр	Группа сравнения (2287 мужчин)	Основная группа (73 мужчины)	p
Возраст на момент базового обследования, M(SD)	56,15 (6,77)	60,77 (6,97)	0,0001
Систолическое АД, мм рт.ст., M(SD)	140,78 (22,07)	144,77 (21,26)	0,128
Диастолическое АД, мм рт.ст., M(SD)	89,84 (12,75)	90,27 (10,97)	0,776
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	267 (11,7)	11 (15,1)	0,380
АГ, n (%)	1355 (59,2)	54 (74,0)	0,012
СД 2 типа, n (%)	211 (9,4)	7 (10,0)	0,867
Наличие семейной наследственности по ЗНО любой локализации, n (%)	453 (20)	23 (31,9)	0,013
Образование: начальное, n (%)	177 (7,7)	5 (6,8)	0,779
среднее, n (%)	771 (33,7)	19 (26)	0,171
профессиональное, n (%)	503 (22)	23 (31,5)	0,055
высшее, n (%)	836 (36,6)	26 (35,6)	0,869
Семейное положение: Холост/Не замужем, n (%)	58 (2,5)	0	0,168
Женат/Замужем, n (%)	2006 (87,7)	64 (87,7)	0,991
Живут с партнером вне брака, n (%)	53 (2,3)	1 (1,4)	0,564
Разведены или живут отдельно, n (%)	116 (5,1)	4 (5,5)	0,876
Вдовец/Вдова, n (%)	54 (2,4)	4 (5,5)	0,090
ОХС, ммоль/л, M(SD)	5,98 (1,16)	6,16 (1,14)	0,199
ХС-ЛВП, ммоль/л, M(SD)	1,48 (0,37)	1,54 (0,41)	0,166
ХС-ЛНП, ммоль/л, M(SD)	3,82 (1,04)	3,94 (0,96)	0,365
ГПН, ммоль/л, M(SD)	5,94 (1,48)	5,89 (0,88)	0,809
ТГ, ммоль/л, M(SD)	1,48 (0,81)	1,49 (0,91)	0,912
ИМТ, кг/м ² , M(SD)	26,74 (4,25)	26,85 (3,76)	0,826
ОТ (см), M(SD)	93,75 (11,69)	95,12 (10,12)	0,322
Потребление алкоголя, средняя доза за сессию (г), M(SD)	52,90 (42,95)	53,36 (37,43)	0,929
Курит в настоящее время (на момент базового обследования), n (%)	1042 (45,7)	25 (34,2)	0,056
Курил в прошлом (бросил курить в какой-то момент до базового обследования), n (%)	558 (24,5)	21 (28,8)	0,393
Никогда не курил, n (%)	682 (29,9)	27 (37,0)	0,188
Среднее количество сигарет в день, курит в настоящее время (на момент базового обследования), M (SD)	17,78 (8,38)	16,25 (7,65)	0,376
Среднее количество сигарет в день, курил в прошлом (бросил курить в какой-то момент до базового обследования), M (SD)	19,21 (11,13)	18,05 (7,26)	0,635

Примечание. В табл. 1-2: Данные представлены в виде M (SD) – среднее (стандартное отклонение), а также в виде абсолютной и относительной частоты – n (%).

его пола установила положительную достоверную связь мужского пола с КРР в сравнении с женским полом: HR 1,57; 95% CI: 1,14–2,16 в Модели 0 и HR 1,76; 95% CI: 1,12–2,77 в Модели 3. Полученные нами результаты косвенно подтверждаются опубликованными статистическими данными: во всех регионах мира (Global Cancer Observatory, 2022) у мужчин заболеваемость КРР выше, чем у женщин (1 069 446 против 856 979 [21,9 про-

тив 15,2 на 100000 чел.]) [27]. Кроме того, по данным McCashland TM at al., риск развития полипов и рака толстой кишки у мужчин выше в сравнении с женщинами в 1,5 и в 1,4 раза соответственно [17], а в исследовании Hsu SH et al. у мужчин риск КРР выше в сравнении с женщинами более чем в 2 раза (HR = 2,119; 95% CI: 1,386–3,241) [50]. При этом у мужчин шанс обнаружения прогрессирующей колоректальной неоплазии на 83% больше, чем у жен-

щин [26]. Данные различия возможно объяснить предполагаемым защитным эффектом эстрогенов относительно риска развития КРР у женщин [40], а также тем фактом, что мужчины, как правило, чаще курят [2], больше потребляют алкоголь [25], придерживаются диеты с меньшим содержанием клетчатки и с большим содержанием красного и обработанного мяса [6].

Тем не менее некоторые исследования показывают существующие по-

Таблица 2

Характеристика женщин 45–69 лет на момент базового обследования, у которых развился (основная группа)/не развился (группа сравнения) новый случай колоректального рака за 15-летний период наблюдения (популяционная когорта, Новосибирск, 2003-2005 гг.)

Параметр	Группа сравнения (3622 женщины)	Основная группа (79 женщин)	p
Возраст на момент базового обследования, M(SD)	56,82 (6,92)	60,99 (6,68)	0,0001
Систолическое АД, мм рт.ст., M(SD)	141,99 (24,68)	140,50 (20,95)	0,594
Диастолическое АД, мм рт.ст., M(SD)	89,57 (13,11)	88,69 (11,66)	0,554
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	291 (8)	6 (7,6)	0,885
АГ, n (%)	2328 (64,3)	58 (73,4)	0,093
СД 2 типа, n (%)	333 (9,4)	16 (21,3)	0,001
Наличие семейной наследственности по ЗНО любой локализации, n (%)	935 (25,9)	26 (32,9)	0,159
Образование:			
начальное, n (%)	279 (7,7)	9 (11,4)	0,226
среднее, n (%)	1205 (33,3)	25 (31,6)	0,762
профессиональное, n (%)	1135 (31,3)	24 (30,4)	0,856
высшее, n (%)	1003 (27,7)	21 (26,6)	0,827
Семейное положение: Холост/Не замужем, n (%)	179 (4,9)	4 (5,1)	0,961
Женат/Замужем, n (%)	2176 (60,1)	49 (62,0)	0,726
Живут с партнером вне брака, n (%)	62 (1,7)	1 (1,3)	0,762
Разведены или живут отдельно, n (%)	528 (14,6)	11 (13,9)	0,870
Вдовец/Вдова, n (%)	677 (18,7)	14 (17,7)	0,827
ОХС, ммоль/л, M(SD)	6,47 (1,29)	6,69 (1,29)	0,139
ХС-ЛВП, ммоль/л, M(SD)	1,56 (0,34)	1,55 (0,39)	0,695
ХС-ЛНП, ммоль/л, M(SD)	4,20 (1,16)	4,38 (1,13)	0,170
ГПН, ммоль/л, M(SD)	5,87 (1,42)	6,17 (1,36)	0,070
ТГ, ммоль/л, M(SD)	1,55 (0,86)	1,66 (0,75)	0,247
ИМТ, кг/м ² , M(SD)	29,89 (5,48)	30,13 (5,48)	0,702
ОТ (см), M(SD)	90,91 (12,83)	92,74 (12,22)	0,210
Потребление алкоголя, средняя доза за сессию (г), M(SD)	21,58 (16,65)	21,88 (15,58)	0,870
Курит в настоящее время (на момент базового обследования), n (%)	387 (10,7)	4 (5,1)	0,108
Курил в прошлом (бросил курить в какой-то момент до базового обследования), n (%)	152 (4,2)	2 (2,5)	0,463
Никогда не курил, n (%)	3079 (85,1)	73 (92,4)	0,067
Среднее количество сигарет в день, курит в настоящее время (на момент базового обследования), M(SD)	8,82 (6,01)	7,33 (2,52)	0,669
Среднее количество сигарет в день, курил в прошлом (бросил курить в какой-то момент до базового обследования), M(SD)	6,77 (6,02)	3,50 (0,71)	0,445

ловые различия в отношении локализации опухоли в толстой кишке и ее гистологического типа: женщины имеют более высокий риск развития правостороннего рака толстой кишки (ПРТК) с более высоким процентом низкодифференцированных и местно-распространенных опухолей, чем мужчины [16]. Высказано много предположений о причинах подобной дифференциации, но они требуют дальнейших исследований.

Возраст является основным фактором риска спорадического КРП. Эта неоплазия редко встречается в возрасте до 40 лет, и более 90% всех случаев выявленного КРП приходится на людей старше 50 лет. Однако в последнее время появляются сообщения о постоянном увеличении числа новых случаев КРП в более молодом возрасте (до 50 лет) [34, 30]. Тем не менее риск возникновения КРП увеличивается с возрастом, и пик заболевания

приходится примерно на возраст 70 лет [1]. По данным Hsu SH et al., у лиц в возрасте от 46 до 54 лет и старше 55 лет риск развития КРП в 2,7 и 5,5 раза соответственно выше, чем в возрасте до 45 лет [50]. В нашем исследовании риск КРП положительно ассоциирован с возрастом, как у мужчин, так и у женщин (табл. 3-4).

Помимо этого мы обнаружили увеличение риска КРП у мужчин, имеющих положительную семейную исто-

Таблица 3

15-летний риск новых случаев колоректального рака у мужчин, результаты анализа прогностических предикторов в регрессионных моделях Кокса

Ковариаты	Модель 0	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Возраст, лет (на 1 год)		1,1 (1,06-1,14)	1,11 (1,07-1,15)	1,11 (1,07-1,15)
Курение: не курит (референс)	1,0	1,0	1,0	1,0
курит в настоящее время	0,82 (0,47-1,43)	0,81 (0,46-1,41)	0,87 (0,49-1,53)	1,00 (0,56-1,79)
курил в прошлом	0,97 (0,55-1,71)	0,96 (0,54-1,69)	1,01 (0,57-1,80)	1,01 (0,56-1,84)
Алкоголь, средняя доза, г/сессия:	1,00 (0,99-1,01)	1,00 (0,99-1,01)	1,00 (0,99-1,01)	1,00 (0,99-1,01)
Образование: высшее (референс)	1,0		1,0	1,0
среднее	0,91 (0,50-1,64)		1,02 (0,55-1,86)	1,02 (0,54-1,91)
профессиональное	1,46 (0,83-2,56)		1,62 (0,91-2,86)	1,70 (0,95-3,05)
начальное	0,63 (0,24-1,65)		0,71 (0,27-1,89)	0,76 (0,29-2,04)
Семейная история ЗНО: нет (референс)	1,0		1,0	1,0
да	1,83 (1,11-3,00)		1,82 (1,11-2,99)	1,90 (1,14-3,17)
ИМТ < 25 кг/м ² (референс)	1,0			1,0
≥25 кг/м ²	1,31 (0,77-2,24)			1,17 (0,65-2,11)
Уровень ТГ <1,7 ммоль/л(референс)	1,0			1,0
≥1,7 ммоль/л	1,22 (0,73-2,02)			1,03 (0,58-1,83)
АГ < 140/90 мм рт.ст. без лечения (референс)	1,0			1,0
≥ 140/90 мм рт.ст. или лечение	1,64 (0,97-2,77)			1,48 (0,86-2,55)
Наличие СД 2 типа <7,0 ммоль/л и нет СД в анамнезе(референс)	1,0			1,0
≥ 7,0 ммоль/л или СД в анамнезе	0,93 (0,42-2,02)			0,86 (0,38-1,94)

Примечание. В табл. 3-4: Модель 0 – стандартизация по возрасту. Модели 1-3 – мультивариантные.

рию ЗНО любой локализации, включая опухоли толстой и прямой кишки (табл. 3).

По литературным данным, наличие положительного семейного анамнеза КРР ведет к увеличению риска развития этого заболевания у пробанда, при этом сила связи зависит от количества родственников с КРР и степени родства их с пробандом, а также от возраста, в котором было выявлено заболевание.

В одном из исследований наличие родственников первой степени, имеющих КРР, увеличивало риск развития опухоли этой локализации у пробанда от 1,91 раза при наличии 1 родственника первой степени с КРР в анамнезе до 19,86 раза при наличии 5 и более родственников первой степени с этим заболеванием (лица, вероятно, имею-

щие наследственные синдромы КРР). Кроме того, наличие родственников только второй степени родства также увеличивало риск этого заболевания у пробанда, но гораздо в меньшей степени, а наличие родственников только третьей степени родства не приводило к значимому увеличению риска. Совокупность и комбинация пораженных родственников в семейном анамнезе пробанда приводили к промежуточному увеличению риска КРР. [44]. В другом исследовании (метанализ) наличие родственника первой степени с КРР в семейном анамнезе увеличивало риск развития этой злокачественной опухоли более чем в 2 раза (RR 2,25; 95% CI: 2,00-2,53), наличие более одного родственника с КРР - в 4 раза (4,25; 95% CI: 3,01-6,08), а наличие родственника с этим заболева-

нием моложе 45 лет - в 3,8 раза (3,87; 95% CI:2,40-6,22) [33]. Повышенному риску КРР подвергались как женщины, так и мужчины с семейным анамнезом КРР у родственников первой степени, при этом семейный анамнез КРР как у мужчин, так и у женщин был связан с повышенным риском развития рака толстой кишки, но не рака прямой кишки. В этом же исследовании (проспективное исследование) показано, что относительный риск КРР, связанный с семейным анамнезом заболевания, был выше у более молодых участников и постепенно снижался у лиц старшего возраста, как у женщин, так и у мужчин. [3]. Подобные данные получены и в работе Jung YS et al., где было отмечено, что риск КРР у женщин с семейным анамнезом КРР, по сравнению со всеми женщинами без семейного

Таблица 4

15-летний риск колоректального рака у женщин, результаты анализа прогностических предикторов в регрессионных моделях Кокса

Ковариаты	Модель 0	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Возраст, лет (на 1 год)		1,09(1,05-1,13)	1,09(1,06-1,14)	1,09(1,05-1,14)
Курение: не курит (референс)	1,0	1,0	1,0	1,0
курит в настоящее время	0,75 (0,27-2,12)	0,68 (0,24-1,95)	0,68 (0,24-1,94)	0,55 (0,17-1,83)
курил в прошлом	0,93 (0,22-3,84)	0,90 (0,22-3,74)	0,90 (0,22-3,75)	0,97 (0,23-4,03)
Алкоголь, средняя доза, г/сессия:	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)
Образование: высшее (референс)	1,0		1,0	1,0
среднее	0,89 (0,50-1,60)		0,89 (0,49-1,59)	0,89 (0,48-1,65)
профессиональное	1,03 (0,57-1,84)		1,03 (0,57-1,86)	1,10 (0,60-2,02)
начальное	0,89 (0,40-1,99)		0,89 (0,40-2,00)	0,94 (0,42-2,13)
Семейная история ЗНО: нет (референс)	1,0		1,0	1,0
да	1,41 (0,88-2,26)		1,42 (0,89-2,27)	1,42 (0,88-2,30)
ИМТ < 25 кг/м ² (референс)	1,0			1,0
≥25 кг/м ²	1,13 (0,73-1,76)			1,04 (0,64-1,67)
Уровень ТГ <1,7 ммоль/л (референс)	1,0			1,0
≥1,7 ммоль/л	1,54 (0,98-2,40)			1,39 (0,86-2,25)
АГ < 140/90 мм рт.ст. без лечения (референс)	1,0			1,0
≥ 140/90 мм рт.ст. или лечение	1,13 (0,68-1,88)			1,03 (0,59-1,79)
Наличие СД 2 типа <7,0 ммоль/л и нет СД в анамнезе (референс)	1,0			
≥ 7,0 ммоль/л или СД в анамнезе	2,25 (1,29-3,91)			1,97 (1,10-3,53)

анамнеза КРР, постепенно снижается с возрастом от 1,92 (95% CI: 1,55–2,38) в 40–49 лет до 1,06 (95% CI: 0,67–1,69) в возрасте ≥80 лет. Аналогичная тенденция наблюдалась и у мужчин в этом исследовании (от 1,58 (95% CI: 1,27–1,96) в 40–49 лет до 0,54 (95% CI: 0,29–1,06) в ≥80 лет) [7].

В нашем исследовании женщины, имеющие родственников первой линии с ЗНО любой локализации, не имели повышенный риск КРР. Возможно, это частично можно объяснить дизайном исследования: семейный анамнез отражает наличие у родственников первой линии не только КРР, но и ЗНО любой другой локализации, что, возможно, делает наши данные менее конкретными, так как некоторые виды злокачественных новообра-

зований не повышают риск развития КРР. Newschaffer et al. сообщили, что у женщин с предшествующим раком молочной железы вероятность развития рака толстой кишки была на 5% ниже, а вероятность развития рака прямой кишки - на 13% ниже, чем у женщин в общей популяции [47]. Скорее всего, полученный в работе Newschaffer et al. результат является отражением известного негативного влияния эстрогенов на канцерогенез молочной железы [48] и возможного протективного влияния на возникновение КРР [40]. С другой стороны, имеется исследование (метаанализ), подтверждающее значительную связь между наличием в семейном анамнезе КРР или любых видов рака с КРР, увеличивающем риск развития ЗНО этой локализации (OR

2,12; 95% CI: 1,65-2,73) [8]. Однако в этом метаанализе представлена оценка риска только для лиц обоего пола, но не отдельно для мужчин и женщин, что, как нам кажется, имеет значение в данной ситуации, учитывая явные половые различия в заболеваемости КРР.

Мы также выявили положительную связь между риском КРР и наличием СД 2-го типа у женщин (табл. 4). Полученные нами результаты частично подтверждаются многочисленными исследованиями, тем не менее есть различия в имеющейся на сегодняшний день информации. В некоторых метаанализах риск КРР был увеличен как у женщин, так и мужчины с СД 2, однако степень связи у женщин в одних исследованиях была выше, чем у муж-

чин [29], в других связь КРР с СД была больше выражена у мужчин [20] или риск был примерно одинаков у обоих полов [56]. В проспективном исследовании Campbell P.T. et al. [45] сообщается о повышенном риске развития КРР только у пациентов мужского пола с СД 2, но не у пациентов женского пола. В других исследованиях отмечается увеличение риска развития КРР среди женщин с СД 2-го типа, но не среди мужчин [42]. Степень связи КРР и СД зависит от длительности течения последнего: по одним данным, риск КРР уменьшается после 8 лет течения СД 2-го типа в сравнении с лицами без СД 2, максимальное увеличение риска КРР отмечается у лиц с длительностью СД 2 менее 3 лет [56]. По другим данным, риск КРР снижается у лиц с длительностью диабета 10 лет и более, а лица с продолжительностью СД 2 от 2 до 5 лет, в сравнении с диабетом продолжительностью от 5 до 10 лет, в этом исследовании максимально подвержены повышенному риску КРР (HR 2,55; 95% CI: 1,77-3,67) [55]. Кроме того имеют значение методы терапии СД: прием метформина снижает риск КРР при СД [41], лечение инсулином, наоборот, увеличивает риск КРР [31].

В нашем исследовании мы не выявили ассоциации КРР и таких факторов, как курение, прием алкоголя, ИМТ, наличие АГ, уровень образования, уровень ТГ. В литературе есть сведения, которые как подтверждают, так и опровергают связь вышеперечисленных факторов с КРР.

В одном из метаанализов рак прямой и толстой кишки был достоверно связан с курением как у бывших, так и у нынешних курильщиков, но связь с курением была выше при раке прямой кишки. Также в этом исследовании курение увеличивало риск КРР у мужчин как у бывших, так и у настоящих курильщиков, у женщин риск КРР был повышен только для бывших курильщиц [15]. В другом метаанализе (основан на исследованиях стран Восточного Средиземноморья EMRO) выявлена значимая связь между курением и КРР (OR 1,40; 95% CI: 1,11-1,78). Однако анализ подгрупп выявил отрицательную корреляцию между КРР и текущим курением, хотя связь не была достоверной (OR 0,94; 95% CI: 0,59-1,51). Бывшее курение увеличивало риск развития КРР, но также не было статистически значимым (OR 1,53; 95% CI: 0,96-2,45) [10]. Одно из исследований показывает достоверное увеличение риска развития рака толстой кишки у постоянно курящих женщин, но не у

мужчин [51]. Кроме того, сообщается что повышенный риск КРР связан с количеством выкуриваемых сигарет в день, более длительным сроком курения или большим количеством пачек в год [15, 54].

В одном из метаанализов представлены убедительные доказательства связи между умеренным (2-3 напитка/день или 12,6–49,9 г/день этанола) и высоким (≥ 4 напитка/день или ≥ 50 г/день этанола) потреблением алкоголя и риском развития КРР как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, легкое (1 напиток/день или менее 12,5 г/день этанола) потребление алкоголя у женщин выступало протективным фактором, в то время как у мужчин увеличивало риск КРР, однако в обоих случаях результаты были недостоверны [5]. В другом метаанализе риск КРР увеличен только у мужчин и только при высоком потреблении алкоголя (>42 г/день этанола), легкое/умеренное потребление алкоголя (1,1–28 г/день этанола) снижало риск КРР и у женщин (OR 0,88; 95% CI: 0,82-0,95), и у мужчин (OR 0,96; 95% CI: 0,88-1,05) [37].

По другим данным (случай-контроль), умеренное потребление алкоголя (12-35 г/день этанола) в сравнении с легким (менее 12 г/день этанола) было связано со значительно сниженной вероятностью развития КРР у мужчин и женщин, наоборот, высокое потребление алкоголя (более 48 г/день этанола) было связано с повышенным риском развития КРР у мужчин (OR 3,45; 95% CI: 1,35-8,83), но не у женщин (OR 3,40; 95% CI: 0,50-22,92) [4]. В Корее любое потребление алкоголя, включая даже один алкогольный напиток в день, связано с повышенным риском развития рака пищевода, желудка и КРР, однако анализ подгрупп показал достоверное увеличение риска КРР у мужчин при легком/умеренном и тяжелом потреблении алкоголя, у женщин риск был незначимо снижен [52].

Исследований, связанных с АГ и увеличением риска КРР, не так много. В одном из метаанализов имеются данные об увеличении риска КРР у мужчин с АГ, но не у женщин, также не было выявлено значимых ассоциаций между систолическим АД или диастолическим АД и риском развития КРР [8]. Связь АД и риска КРР у мужчин также обнаружена в исследовании Me-Cap (RR 1,10; 95% CI: 1,02-1,18) [38]. В исследовании EPIC (Европейское проспективное исследование рака и питания), напротив, Christakoudi S. et al. сообщили, что диастолическое АД было положительно связано с риском разви-

тия рака толстой кишки как у мужчин, так и у женщин, а систолическое АД имело положительную ассоциацию с риском развития КРР только у мужчин. [12]. На сегодняшний момент связь АГ и КРР трудно объяснить и требует дополнительных исследований.

Данные по образованию противоречивы: по одним работам, у людей, окончивших колледж или выше, риск развития КРР был меньше, чем у лиц, имеющих начальное образование или ниже [21], эти данные согласуются с другим исследованием, где показано, что общая заболеваемость КРР была значительно выше среди людей с низким уровнем образования или проживающих в районах с низким социально-экономическим статусом [49]. По другим данным (исследование EPIC), риск КРР, особенно в проксимальном отделе толстой кишки, ниже у субъектов с более низким уровнем образования по сравнению с лицами с более высоким уровнем образования [22].

В большинстве обзоров, статей, мета-анализов сообщается о положительной связи ИМТ с КРР [43, 32], однако Nilsen TI et al. не обнаружили связи между ИМТ и риском развития КРР, что согласуется с нашим исследованием [42].

Повышенный уровень ТГ в исследовании Me-Cap (когортное исследование) связан с увеличением риска КРР, но только у мужчин: RR=1,17; 95% CI: 1,06–1,28 [38], в другом когортном исследовании высокий уровень ТГ увеличивает риск КРР [50], однако в этой работе не проведен анализ для каждого пола в отдельности. По данным Aleksandrova K. et al., повышенный уровень ТГ сыворотки крови не ведет к увеличению риска развития КРР [39].

Ограничения исследования. Исследование имеет ограничения, это касается небольшого количества мужчин и женщин с КРР, выявленных за 15-летний период наблюдения. Тем не менее в исследование были включены все новые случаи КРР, возникшие в когорте (9360 чел.) за исследуемый период (в среднем 15 лет наблюдения), это повышает вероятность того, что мы получили репрезентативную выборку типичного КРР для популяции.

Выводы

1. В когорте 45-69 лет 15-летний риск развития КРР у мужчин был выше в сравнении с женщинами.
2. Риск КРР был положительно ассоциирован с возрастом у мужчин и женщин.
3. У мужчин, имеющих положительную семейную историю злока-

чественных новообразований любой локализации у родственников первой линии, риск КРП был увеличен.

4. Наличие сахарного диабета 2-го типа ассоциировалось с увеличением риска КРП у женщин.

Настоящая работа проведена по дизайну проспективного когортного исследования и поддержана фондом РФ (20-15-00371-П).

Авторы благодарны проекту НАРПЕЕ за доступ к когортному материалу и сотрудничеству при проведении анализа (WT; NIA). Принесим благодарность с.н.с., к.б.н. Верекину Е.Г. за подготовку базы когорты. Сбор конечных точек по вновь выявленному КРП поддержан Госзадачей РАН No. FWNR-2024-0002 и проведен в сотрудничестве с ГБУЗ НСО «НО-КОД».

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с
2. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. – Moscow: Herzen Moscow Research Oncology Institute - Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2021. – 252 p.
3. A literature review on prevalence of gender differences and intersections with other vulnerabilities to tobacco use in the United States, 2004-2014 / Higgins S.T. [et al] // *Prev Med*. 2015. No. 80. 89-100. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.06.009.
4. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer / Fuchs C.S. [et al] // *N Engl J Med*. 1994. No. 331(25). 1669-74. doi: 10.1056/NEJM199412223312501.
5. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study / Kontou N. [et al] // *Dis Colon Rectum*. 2012. No. 55(6). 703-10. doi: 10.1097/DCR.0b013e31824e612a.
6. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies / Fedirko V. [et al] // *Ann Oncol*. 2011. No. 22(9). 1958-1972. doi: 10.1093/annonc/mdq653.
7. Assessing gender differences in food preferences and physical activity: a population-based survey / Feraco A. [et al] // *Front Nutr*. 2024. No. 11. 1348456. doi: 10.3389/fnut.2024.1348456
8. Association between A Family History of Colorectal Cancer and the Risk of Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Study / Jung Y.S. [et al] // *J Pers Med*. 2022. No. 12(10). 1566. doi: 10.3390/jpm12101566.
9. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies / Seretis A. [et al] // *Sci Rep*. 2019. No. 9(1). 8565. doi: 10.1038/s41598-019-45014-4.
10. Association between cardiovascular risk factors and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Zhang C. [et al] // *EclinicalMedicine*. 2021. No. 34. 100794. doi: 10.1016/j.eclim.2021.100794.
11. Association between smoking and colorectal cancer in Eastern Mediterranean Regional Office (EMRO): A systematic review and meta-analysis / Keivanlou M.H. [et al] // *Saudi J Gastroenterol*. 2023. No. 29(4). 204-211. doi: 10.4103/sjg.sjg_163_23.
12. Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study / Park JY, [et al] // *Cancer Epidemiol*. 2009. No. 33(5). 347-54. doi: 10.1016/j.canep.2009.10.015.
13. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / Christakoudi S. [et al] // *Int J Cancer*. 2020. No. 146(10). 2680-2693. doi: 10.1002/ijc.32576.
14. Body size and incident colorectal cancer: a prospective study of older women / Oxentenko A.S. [et al] // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010. No. 3(12). 1608-20. doi: 10.1158/1940-6207
15. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) / Pischon T. [et al] // *J Natl Cancer Inst*. 2006. No. 98(13). 920-31. doi: 10.1093/jnci/djj246.
16. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies / Tsoi K.K. [et al] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. No. 7(6). 682-688.e1-5. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.016.
17. Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival / Benedix F. [et al] // *Dis Colon Rectum*. 2010. No. 53(1). 57-64. doi: 10.1007/DCR.0b013e318c703a4
18. CORI Research Project. Gender differences in colorectal polyps and tumors / McCashland T.M. [et al] // *Am J Gastroenterol*. 2001. No. 96(3). 882-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.3638.a.x.
19. David A.R., Zimmerman M.R. Cancer: an old disease, a new disease or something in between? // *Nat Rev Cancer*. 2010. No. 10(10). 728-33. doi: 10.1038/nrc2914.
20. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study / Peasey A. [et al] // *BMC Public Health*. 2006. No. 6. 255-264. doi: 10.1186/1471-2458-6-255.
21. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies / Luo W. [et al] // *Colorectal Dis*. 2012. No. 14(11). 1307-12. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.02875.x.
22. Educational level and colorectal cancer risk: the mediating roles of lifestyle and dietary factors / Li L. [et al] // *Eur J Cancer Prev*. 2022. No. 31(2). 137-144. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000697.
23. Educational level and risk of colorectal cancer in EPIC with specific reference to tumor location / Leufkens A.M. [et al] // *Int J Cancer*. 2012. No. 130(3). 622-30. doi: 10.1002/ijc.26030.
24. Family history of cancer as a potential risk factor for colorectal cancer in EMRO countries: a systematic review and meta-analysis / Keivanlou M.H. [et al] // *Sci Rep*. 2023. No. 13(1). 17457. doi: 10.1038/s41598-023-44487-8.
25. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin Chem*. 1972. No. 18(6). 499-502.
26. Gender and alcohol consumption: patterns from the multinational GENACIS project / Wilsnack R.W. [et al] // *Addiction*. 2009. No. 104(9). 1487-500. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02696.x.
27. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / Nguyen S.P. [et al] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. No. 7(6). 676-81.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2009.01.008.
28. Global Cancer Observatory 2022. <https://gco.iarc.fr/en>
29. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Rydén L. [et al] // *Eur Heart J*. 2007. No. 28. 88–136. doi: 10.1093/eurheartj/ehl260.
30. Guraya S.Y. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review // *World J Gastroenterol*. 2015. No. 21(19). 6026-31. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.6026.
31. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years / Vuik F.E. [et al] // *Gut*. 2019. No. 68(10). 1820-1826. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317592.
32. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies / Bu W.J. [et al] // *Br J Clin Pharmacol*. 2014. No. 78(2):301-9. doi: 10.1111/bcp.12350.
33. Is the association of overweight and obesity with colorectal cancer underestimated? An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / Mandic M. [et al] // *Eur J Epidemiol*. 2023. No. 38(2). 135-144. doi: 10.1007/s10654-022-00954-6.
34. Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk // *Am J Gastroenterol*. 2001. No. 96(10). 2992-3003. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x.
35. Loomans-Kropp H.A., Umar A. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults / *J Cancer Epidemiol*. 2019. No. 11. 2019. 9841295. doi: 10.1155/2019/9841295.
36. Meta analysis of risk factors for colorectal cancer / Chen K [et al] // *World J Gastroenterol*. 2003. No. 9(7). 1598-600. doi: 10.3748/wjg.v9.i7.1598.
37. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors / Johnson C.M. [et al] // *Cancer Causes Control*. 2013. No. 24(6). 1207-22. doi: 10.1007/s10552-013-0201-5.
38. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer / McNabb S. [et al] // *Int J Cancer*. 2020. No. 146(3). 861-873. doi: 10.1002/ijc.32377.
39. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) / Stocks T. [et al] // *Cancer*. 2011. No. 117(11). 2398-2407. doi: 10.1002/cncr.25772.
40. Metabolic Syndrome and Risks of Colon and Rectal Cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study / Aleksandrova K. [et al] // *Cancer Prevention Research*. 2011. No. 4(11). 1873-1883. doi: 10.1158/1940-6207.capr-11-0218.
41. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer / Barzi A. [et al] // *Clin Cancer Res*. 2013. No. 19(21). 5842-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325.
42. Nie Z., Zhu H., Gu M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis // *Pharm Biol*. 2016. No. 54(11). 2636-

2642. doi: 10.1080/13880209.2016.1176057.

42. Nilsen T.I., Vatten L.J. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis // *Br J Cancer*. 2001. No. 84(3). 417-22. doi: 10.1054/bjoc.2000.1582.

43. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. Ma Y. [et al] // *PLoS One*. 2013. No. 8(1). e53916. doi: 10.1371/journal.pone.0053916.

44. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach / Taylor D.P. [et al] // *Gastroenterology*. 2010. No. 138(3). 877-85. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.044.

45. Prospective study reveals associations between colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus or insulin use in men / Campbell P.T. [et al] // *Gastroenterology*. 2010. No. 139(4). 1138-46. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.072.

46. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer / Lewandowska A. [et al] // *Cancer Control*. 2022. No.29. 10732748211056692. doi: 10.1177/10732748211056692

47. Risk of colorectal cancer after breast

cancer / Newschaffer C.J. [et al] // *Lancet*. 2001. No. 357(9259). 837-40. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04197-0

48. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies / Key T.J. [et al] // *Lancet Oncol*. 2013. No. 14(10). 1009-19. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70301-2.

49. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study / Doubeni C.A. [et al] // *Cancer*. 2012. No. 118(14). 3636-44. doi: 10.1002/cncr.26677.

50. The Association between Hypertriglyceridemia and Colorectal Cancer: A Long-Term Community Cohort Study in Taiwan / Hsu S.H. [et al] // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. No. 19(13). 7804. doi: 10.3390/ijerph19137804.

51. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men / Parajuli R. [et al] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013. No. 22(5).862-71. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1351.

52. The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study of South Korea / Choi Y.J. [et al] // *PLoS One*. 2017. No.12(10). e0185778. doi: 10.1371/journal.pone.0185778.

53. The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: associations with treatment stage and obesity / Peeters P.J. [et al] // *Diabetes Care*. 2015. No. 38(3). 495-502. doi: 10.2337/dc14-1175.

54. Tobacco smoking and colorectal cancer: a population-based case-control study in Newfoundland and Labrador / Zhao J. [et al] // *Can J Public Health*. 2010. No. 101(4):281-9. doi: 10.1007/BF03405287.

55. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk / Lawler T. [et al] // *JAMA Netw Open*. 2023. No. 6(11). e2343333. doi: 10.1001/jamanetwopen.2023.43333.

56. Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. No. 3(6). 587-94. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00152-7.

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.03

УДК 612.11

В.П. Патракеева, Е.В. Контневская, О.Е. Карякина

СООТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ОЦЕНКА ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЩЕГО КРАТКОВРЕМЕННОГО ОХЛАЖДЕНИЯ

Проведен сравнительный анализ показателей капиллярной и венозной крови у практически здоровых людей до и после общего охлаждения. Установлено, что в капиллярной крови более высокий уровень лейкоцитов обеспечивается преимущественно за счет зрелых форм моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Значимых различий в уровне лимфоцитов не установлено. Реакцией на охлаждение, в зависимости от гематологической пробы, является повышение циркулирующего пула лейкоцитов в капиллярной крови за счет усиления миграции клеток и активации рециркуляции лимфоцитов, а венозной – повышение выхода из депо нейтрофилов. Эритроциты капиллярной крови имеют большую вариативность по размеру. После охлаждения эритроцитарные показатели капиллярной и венозной крови имеют одинаковую тенденцию к повышению, с более высоким темпом прироста в капиллярной пробе, что может отражать значимость их в регуляции гомеостаза мелких сосудов при охлаждении. В капиллярной крови уровень тромбоцитов ниже, но популяция их более гетерогенна и выше содержание крупных клеток. При общем охлаждении тромбоцитарные показатели вне зависимости от гематологической пробы значимо не изменились. Таким образом, изменения в составе венозной крови отражают классическую реакцию на стресс с повышением уровня сегментоядерных нейтрофилов. Изменения показателей капиллярной крови направлены на поддержание гомеостаза мелких сосудов, повышение пула функционально активных и рециркулирующих клеток, обеспечивающих эффективный ответ на антигенное воздействие.

Ключевые слова: капиллярная кровь, венозная кровь, лейкограмма, гемограмма, общее охлаждение, адаптация.

A comparative analysis of capillary and venous blood parameters in practically healthy people before and after general cooling was carried out. It has been established that in capillary blood a higher level of leukocytes is provided mainly by mature forms of monocytes, neutrophils, eosinophils and basophils. There were no significant differences in the level of lymphocytes. The response to cooling, depending on the hematological test, is an increase in the circulating pool of leukocytes in capillary blood due to increased cell migration and activation of lymphocyte recycling, and in venous blood - an increase in the output of neutrophils from the depot. Red blood cells in capillary blood have a large degree of variation in size. After cooling, erythrocyte indices of capillary and venous blood have the same tendency to increase, with a higher rate of increase in the capillary sample, which may reflect their importance in the regulation of the homeostasis of small vessels during cooling. In capillary blood the level of platelets

is lower, but their population is more heterogeneous and the content of large cells is higher. With general cooling, platelet parameters, regardless of the hematological test, did not change significantly. Thus, changes in the composition of venous blood reflect the classic response to stress with an increase in the level of segmented neutrophils. Changes in capillary blood parameters are aimed at maintaining the homeostasis of small vessels, increasing the pool of functionally active and recirculating cells that provide an effective response to antigenic influence.

Keywords: capillary blood, venous blood, leukogram, hemogram, general cooling, adaptation.

ФИЦ им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Ин-т физиологии природных адаптаций: ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., patrakeewa.veronika@yandex.ru, КОНТИЕВСКАЯ Елена Владимировна – м.н.с., КАРЯКИНА Ольга Евгеньевна – к.б.н., с.н.с.

Введение. Общий анализ крови является наиболее часто выполняемым исследованием, необходимым для оценки состояния пациента. Капиллярную кровь принято использовать в качестве альтернативы венозной крови при проведении общеклинического анализа на гематологических анализаторах. Тем не менее существует ряд отличий в определяемых показателях данных видов крови. У капиллярной крови выше средний индекс гемолиза, что необходимо учитывать, если анализ не проводится в течение 24 ч после забора крови [8, 26]. Кроме того, показано, что тонкая апертура гематологического анализатора (капилляр 75 микрон) может засоряться продуктами деструкции эпителия и другими фрагментами тканей при взятии капиллярной крови, которые автоматически просчитываются как клетки крови, искажая действительную картину [2]. Сыворотка венозной и капиллярной крови не может быть взаимозаменяемой при оценке концентрации липидов и липопротеинов, уровни которых в капиллярной крови достоверно ниже [12]. Сравнительные исследования содержания в сыворотке венозной и капиллярной крови калия, хлоридов, натрия, кальция, фосфора, креатинина, общего белка, мочевины, билирубина, АСАТ, АЛАТ, ЛД, инсулина, тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ), глюкозы неоднозначны и противоречивы [8, 13, 18, 21, 29]. Кроме того, данные показатели значительно изменяются под влиянием физических нагрузок, стресса и пр. [27, 28]. Оценка уровней эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных показателей венозной и капиллярной крови также весьма неоднозначна, хотя принято считать, что различия в показателях не имеют клинического значения [6, 11, 14, 15]. По данным большинства источников, количество тромбоцитов венозной крови превышает их содержание в капиллярной крови [1- 3, 5, 24]. Это может быть связано с активацией тканевых факторов агрегации тромбоцитов, выделяющихся при прокалывании тканей пальца. Кроме того, в тканевой жидкости имеется высокий титр антител, опосредующих связывание с поверхностными гликопротеинами тромбоцита в присутствии такого антикоагулянта, как ЭДТА [1, 2, 11]. Особенностью эндотелиальных клеток капилляров является высокая экспрессия молекул HLA-DRII и молекул адгезии, что позволяет им активно захватывать, адгезировать и инфильтрировать иммунные клетки [25]. Число

эритроцитов капиллярной крови выше по данным [1, 5, 24]. В других исследованиях показано, что содержание эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов, нейтрофилов и гематокрит венозной крови незначительно ниже или равно их числу в капиллярной крови [2, 10]. Уровень гемоглобина, гематокрита капиллярной крови выше, чем венозной, по данным [1, 2, 5, 24]. Оценка гемоглобина в капиллярной крови не рекомендуется при диагностике анемии, т.к. показатели часто бывают занижены по сравнению с венозной кровью, что приводит к постановке ложного диагноза [23]. Есть данные, что параметры крови, связанные с эритроцитами, более стабильны, чем параметры, относящиеся к лейкоцитам или тромбоцитам [10]. По некоторым данным, уровень лейкоцитов капиллярной крови выше [1, 2, 5, 24]. Выявляемые различия в содержании лейкоцитарных и эритроцитарных показателей в капиллярной и венозной крови могут быть результатом немедленного локального накопления лейкоцитов при стимуляции пункции кожи, а также за счет отсутствия в образцах капиллярной крови дополнительного количества тканевой жидкости, влияющей на соотношение жидкой и клеточной составляющих гематологических проб [2]. Уровень лейкоцитов в крови динамично изменяется под влиянием различных факторов, таких как физическая нагрузка, стресс, изменение рациона питания, влияние климатических условий и т.д. Ранее нами было показано, что после общего кратковременного охлаждения формируется 3 варианта реагирования со стороны лимфоцитов, что проявляется в сохранении их уровня, снижении, либо повышении их числа в циркуляции в венозной крови [4]. Воздействию низких температур подвергаются в первую очередь мелкие периферические сосуды, происходит их спазм, изменяется агрегация клеток, их миграционная и функциональная активность, что определяет динамические изменения показателей крови, направленные на сохранение гомеостаза организма. Оценка фонового уровня и изменений лейкоцитарных, эритроцитарных и тромбоцитарных показателей в разных гематологических пробах при кратковременном общем охлаждении позволит определить особенности и соотношение формирования адаптивных реакций, что необходимо при изучении влияния стрессовых факторов и интерпретации результатов при использовании разных гематологических проб. Знание соотношения реак-

ций в капиллярной и венозной крови в норме, при патологии или воздействии внешних факторов необходимо, т.к. капиллярный отбор проб в последнее время все чаще рассматривается как альтернатива венозному в связи с большей доступностью, меньшим дискомфортом для пациента, возможностью более частого и быстрого получения образца и его анализа.

Цель – провести сравнительный анализ адаптивных изменений со стороны лейкоцитарных, эритроцитарных и тромбоцитарных показателей капиллярной и венозной крови до и сразу после общего кратковременного охлаждения у практически здоровых людей.

Сокращения: WBC – лейкоциты, RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – насыщение эритроцитов гемоглобином, RDW-SD – индекс распределения эритроцитов, RDV-CV – степень отклонения размера эритроцитов от нормального, PLT – тромбоциты, PDW – ширина распределения тромбоцитов, MPV – средний объем тромбоцита, P-LCR – процент содержания крупных тромбоцитов, PCT – тромбокрит.

Материалы и методы исследования. Проведено изучение гематологических и иммунологических показателей у 212 практически здоровых человек трудоспособного возраста до и сразу после их общего охлаждения в течение 5 мин в холодильной камере (УШЗ-25Н, Россия) при -25°C. Волонтеры находились в хлопковой одежде под постоянным видеонаблюдением, не имели на период исследования острых и обостренных хронических заболеваний, ранее и в настоящее время не занимались закаливанием. Забор крови проводился квалифицированным медперсоналом до и сразу после нахождения в холодильной камере, из локтевой вены, в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА для получения плазмы и проведения гематологических исследований; с активатором свёртывания крови для получения сыворотки. Сыворотку и плазму отделяли центрифугированием. Образцы однократно замораживались при температуре минус 20°C. Лейкограмму и гемограмму определяли на гематологическом анализаторе XS-1000i («Sysmex», Япония). В мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, на микроскопе Nikon NemaVision при иммерсионном увеличении ×40 изучали лимфоцитограмму по мето-

ду Кассирского И.А., с определением содержания больших (более 12 мкм), средних (от 8 до 12 мкм) и малых (до 8 мкм) лимфоцитов; моноцитограмму по методу Григоровой О.П., с дифференцировкой мононуклеаров на промоноциты, моноциты и полиморфноядерные клетки; нейтрограмму с подсчетом до 100 нейтрофильных лейкоцитов, среди которых выделяли клетки с 1, 2, 3, 4, 5 и более сегментами ядра. Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Для проверки данных на нормальность распределения использовали критерий нормальности Шапиро – Уилка. Для описания данных использовали медиану (Me) и 25–75 перцентили. Статистическая значимость различий определялась с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для оценки скорости изменения уровней показателей были рассчитаны темпы прироста и убыли.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ показателей венозной и капиллярной крови до общего охлаждения представлен в табл.1. Не установлено достоверных различий в уровне эритроцитов, HGB, MCH, MCHC и лимфоцитов. При изучении лимфоцитограммы показано, что в венозной крови выше содержание больших форм лимфоцитов, уровни малых и средних лимфоцитов значимо не отличаются. В капиллярной крови выше такие показатели, как HCT, RDW-SD, RDW-CV, PDW, MPV, P-LCR. Средний уровень лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и нейтрофилов также выше в капиллярной крови. Более высокий уровень нейтрофилов в капиллярной крови обеспечивается за счет зрелых сегментоядерных клеток с двумя, тремя и четырьмя сегментами ядра. Для моноцитограммы капиллярной крови характерно более высокое содержание зрелых и полиморфноядерных моноцитов.

Проведен сравнительный анализ изменения показателей венозной и капиллярной крови после общего кратковременного охлаждения. Установлено, что количество лейкоцитов в венозной крови повышается с 5,13 (4,13 – 6,14) до 5,46 (4,06 – 6,52) × 10⁹/кл/л (р=0,006), в капиллярной – с 5,55 (4,74 – 6,57) до 6,07 (5,00 – 7,36) × 10⁹/кл/л (р=0,001). Для оценки динамики изменений показателей капиллярной и венозной крови были рассчитаны темпы прироста

и убыли лейкоцитов. Определено, что скорость прироста числа лейкоцитов в капиллярной крови выше фактически в 3 раза и составила 9,4% против 3,61% в венозной крови.

Изменение уровня нейтрофилов. В капиллярной крови возрастает общее число нейтрофилов с 2,86 (2,15 – 3,59) до 3,15 (2,34 – 4,09) × 10⁹/кл/л (р=0,001), без достоверного изменения уровня палочкоядерных клеток, концентрации которых до и после общего охлаждения составили соответственно 0,20 (0,09 – 0,28) и 0,18 (0,10 – 0,26) × 10⁹/кл/л. Регистрируется повышение содержания сегментоядерных нейтрофилов с 2,82 (2,14 – 3,45) до 3,06 (2,31 – 3,38) × 10⁹/кл/л (р=0,027). При изучении структуры сегментограммы установлено повышение числа клеток с двумя, тремя и четырьмя сегментами ядра (табл. 2). В венозной крови уровень нейтрофилов также значимо повышается с 2,46 (2,00 – 3,19) до 2,89 (2,09 – 3,72) × 10⁹/кл/л (р=0,001), без изменения уровня палочкоядерных клеток (0,18 (0,09 – 0,29) и 0,18 (0,10 – 0,32) × 10⁹/кл/л) и с повышением числа сегментоядерных нейтрофилов с 2,27 (1,78 – 2,98) до 2,62 (1,90 – 3,44) × 10⁹/кл/л (р=0,001). В структуре сегментограммы возрастает число клеток с двумя, тремя и четырьмя сегментами ядра.

Несмотря на одинаковую динамику изменения в циркуляции нейтрофилов, темпы прироста значительно различаются. В капиллярной крови темп прироста общего числа нейтрофилов составил 10,1%, сегментоядерных клеток – 9,65%; в венозной крови скорость прироста для нейтрофилов составила 17,8, для сегментоядерных форм – 15,4%. Более активное повышение числа нейтрофилов и их сегментоядерных форм в венозной крови является классической реакцией на раздражающий фактор и может быть связано с выходом клеток из депо в ответ на стрессовое воздействие, т.к. такой короткий период влияния негативного фактора исключает вероятность накопления клеток за счет активизации пролиферации. Однако хроническое воздействие стрессового фактора влияет на функциональную активность нейтрофилов, с активизацией образования ими нейтрофильных ловушек, что значительно изменяет микроокружение и повышает вероятность повреждения окружающих тканей, более явно проявляющегося при патологических состояниях [9, 20].

Изменение уровня моноцитов. В венозной крови не установлено из-

менения уровня моноцитов (0,43 (0,30 – 0,56) × 10⁹/кл/л – до общего охлаждения и 0,44 (0,28 – 0,58) × 10⁹/кл/л – после). В структуре моноцитограммы также не выявлено значимых различий. Число промоноцитов составило 0,14 (0,09 – 0,22) и 0,14 (0,08 – 0,25) × 10⁹/кл/л, соответственно до и после холодового воздействия; зрелых моноцитов – 0,14 (0,08 – 0,22) и 0,12 (0,07 – 0,23) × 10⁹/кл/л; полиморфноядерных – 0,05 (0,03 – 0,06) и 0,04 (0,02 – 0,06) × 10⁹/кл/л. В капиллярной крови содержание моноцитов значимо повышается с 0,57 (0,46 – 0,82) до 0,65 (0,49 – 0,88) × 10⁹/кл/л (р=0,001). Оценивая структуру моноцитограммы, можно сказать, что повышение общего уровня моноцитов происходит преимущественно за счет промоноцитов (0,14 (0,01 – 0,24) – до охлаждения и 0,16 (0,01 – 0,26) × 10⁹/кл/л – после охлаждения, р=0,021). Содержание зрелых моноцитов и полиморфноядерных форм фактически не изменяется и составляет соответственно 0,23 (0,16 – 0,34) и 0,25 (0,16 – 0,35) × 10⁹/кл/л; 0,07 (0,05 – 0,10) и 0,07 (0,05 – 0,10) × 10⁹/кл/л. Повышение числа моноцитов в капиллярной крови свидетельствует о необходимости поступления данных клеток в ткани для участия в адаптивных процессах. Учитывая отсутствие в динамике уровня моноцитов венозной крови, можно предположить, что повышение числа клеток происходит за счет активной миграции клеток в более мелкие сосуды из пристеночного пула более крупных сосудов, а не за счет циркулирующей части популяции. Длительное и хроническое воздействие стрессового фактора посредством повышенного уровня глюкокортикоидов активирует трафик моноцитов из селезенки, причем уровень их в циркуляции превышает скорость выхода в ткани [7].

Изменение уровня лимфоцитов. Как в капиллярной, так и в венозной крови абсолютное число лимфоцитов значимо не изменяется. В капиллярной крови содержание лимфоцитов составило 1,80 (1,21 – 2,15) – до охлаждения и 1,74 (1,32 – 2,19) × 10⁹/кл/л – после; в венозной – 2,02 (1,42 – 2,58) и 1,90 (1,46 – 2,47) × 10⁹/кл/л соответственно. Установлено снижение относительных уровней лимфоцитов: в венозной крови с 39 (32,5 – 46,0) до 36,0 (30,0 – 43,1)% (р=0,001); в капиллярной – 30,3 (24,2 – 35,3) до 28,2 (23,1 – 34,8) × 10⁹/кл/л (р= 0,001). Оценивая структуру лимфоцитограммы показано, что в капиллярной крови возрастает число малых форм лимфоцитов,

Таблица 1

Показатели венозной и капиллярной крови до общего охлаждения, Ме(25-75)

Показатель	Капиллярная кровь, n=212	Венозная кровь, n=212	Уровень значимости различий, p
WBC (лейкоциты), 10 ⁹ кл/л	5,55 (4,74 – 6,57)	5,13 (4,13 – 6,14)	0,002
RBC (эритроциты), 10 ¹² кл/л	4,61 (4,28 – 4,96)	4,58 (4,22 – 4,90)	-
HGB (гемоглобин), г/л	137 (126 – 150)	136 (124 – 143)	-
HCT (гематокрит), %	40,3 (38,0 – 44,5)	39,1 (36,8 – 42,3)	0,029
MCV (средний объем эритроцита), фл	88,1 (85,2 – 92,1)	86,3 (82,6 – 90,0)	-
MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), пг	29,8 (28,7 – 31,2)	29,3 (28,4 – 30,5)	-
MCHC (насыщение эритроцитов гемоглобином) г/л	338 (329 – 344)	340 (332 – 349)	-
RDW-SD (индекс распределения эритроцитов), фл	41,8 (39,5 – 44,4)	39,8 (37,5 – 42,3)	0,018
RDW-CV (степень отклонения размера эритроцитов от нормального), %	13,3 (12,6 – 14,1)	12,9 (12,4 – 13,6)	0,001
PLT (тромбоциты), 10 ⁹ кл/л	192 (161 – 239)	228 (181 – 266)	0,001
PDW (ширина распределения тромбоцитов), %	15,1 (13,5 – 16,6)	13,9 (12,7 – 15,7)	0,001
MPV (средний объем тромбоцита), фл	11,5 (10,7 – 12,2)	10,9 (10,3 – 11,6)	0,001
P-LCR (процент содержания крупных тромбоцитов), %	37,5 (31,3 – 42,9)	33,3 (29,0 – 39,0)	0,001
PCT (тромбоцитрит), %	0,22 (0,18 – 0,27)	0,25 (0,22 – 0,29)	0,001
Эозинофилы, 10 ⁹ кл/л	0,14 (0,09 – 0,20)	0,11 (0,06 – 0,17)	0,001
Базофилы, 10 ⁹ кл/л	0,04 (0,02 – 0,11)	0,02 (0,01 – 0,03)	0,001
Нейтрофилы и сегментограмма			
Нейтрофилы, 10 ⁹ кл/л	2,86 (2,15 – 3,59)	2,63 (2,04 – 3,34)	0,013
Палочкоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ кл/л	0,20 (0,09 – 0,28)	0,18 (0,09 – 0,29)	-
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ кл/л	2,82 (2,14 – 3,45)	2,27 (1,78 – 2,98)	0,005
Нейтрофилы с 2-мя сегментами ядра, 10 ⁹ кл/л	0,94 (0,59 – 1,23)	0,74 (0,55 – 1,03)	0,001
Нейтрофилы с 3-мя сегментами ядра, 10 ⁹ кл/л	1,27 (1,00 – 1,60)	0,95 (0,73 – 1,31)	0,031
Нейтрофилы с 4-мя сегментами ядра, 10 ⁹ кл/л	0,57 (0,37 – 0,81)	0,39 (0,25 – 0,56)	0,001
Нейтрофилы с 5-ю сегментами ядра, 10 ⁹ кл/л	0,07 (0,04 – 0,11)	0,06 (0,03 – 0,11)	-
Лимфоциты и лимфоцитограмма			
Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	1,79 (1,21 – 2,15)	1,80 (1,36 – 2,26)	-
Малые лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	1,10 (0,79 – 1,43)	1,10 (0,79 – 1,59)	-
Средние лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	0,54 (0,40 – 0,74)	0,56 (0,39 – 0,73)	-
Большие лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	0,14 (0,11 – 0,20)	0,18 (0,12 – 0,25)	0,005
Моноциты и моноцитограмма			
Моноциты, 10 ⁹ кл/л	0,53 (0,43 – 0,64)	0,43 (0,30 – 0,56)	<0,001
Промоноциты, 10 ⁹ кл/л	0,14 (0,01 – 0,24)	0,14 (0,09 – 0,22)	-
Моноциты, 10 ⁹ кл/л	0,230 (0,162 – 0,337)	0,135 (0,078 – 0,224)	<0,001
Полиморфноядерные моноциты, 10 ⁹ кл/л	0,07 (0,05 – 0,10)	0,04 (0,03 – 0,06)	<0,001

при снижении средних форм и больших (табл. 3). В венозной крови регистрируется такая же тенденция.

Темп снижения уровня лимфоцитов капиллярной крови ниже и составил -6,9%, в венозной крови этот показатель -7,7%. Несмотря на схожую динамику в структуре лимфоцитограмм, темпы прироста и снижения свиде-

тельствуют о более быстром повышении числа малых форм лимфоцитов в капиллярной крови (темпы прироста 11,9% против 5% в венозной крови) и более медленном снижении средних и больших форм лимфоцитов (темпы убыли -15,1% и -10,3% в капиллярной крови, -24,9% и -28,0% – в венозной крови). Малые лимфоциты представ-

ляют собой основную популяцию рециркулирующих долгоживущих клеток, т.е. повышение их уровня в капиллярной крови свидетельствует об участии этой части лимфоцитов в поддержании гомеостаза при воздействии низких температур с последующей миграцией их в лимфатические узлы и органы для антигенстимулированной диф-

ференцировки и пролиферации [16]. Снижение числа больших и средних лимфоцитов, вероятно, происходит за счет повышения их адгезии и перехода в пристеночный пул. Известно, что большие и средние лимфоциты в большей своей части не рециркулируют, а мигрируют в *lamina propria* тонкой кишки, где трансформируются в плазматические клетки.

Изменение уровня эозинофилов и базофилов. В капиллярной крови повышается содержание эозинофилов с 0,16 (0,10 – 0,25) до 0,32 (0,16 – 1,00) $\times 10^9$ кл/л ($p=0,019$), без достоверного изменения уровня базофилов (0,04 (0,02 – 0,11) и 0,04 (0,02 – 0,09) $\times 10^9$ кл/л). В венозной крови содержание эозинофилов снижается с 0,11 (0,06 – 0,17) до 0,10 (0,06 – 0,17) $\times 10^9$ кл/л ($p=0,002$), также без изменения в уровне базофилов (0,02 (0,01 – 0,03) и 0,02 (0,01 – 0,04) $\times 10^9$ кл/л). Таким образом, показано, что изменение численности популяции базофилов мало подвержено кратковременным холодным влияниям. Повышение уровня эозинофилов связано с необходимостью участия данных эффекторных клеток в формировании реакций врожденного иммунитета в ответ на адренергические стимулы [17, 19]. Однако чрезмерное повышение эозинофилов может привести к их агрегации, закупорке мелких сосудов и ишемии тканей.

Изменение уровня тромбоцитов и тромбоцитарных показателей. После общего кратковременного охлаждения не установлено значимого изменения уровня тромбоцитов и тромбоцитарных показателей, как в венозной, так и в капиллярной крови (табл. 4). Таким образом, можно предположить, что тромбоцитарные показатели у практически здоровых людей более стабильны и менее подвержены влиянию кратковременного воздействия низких температур.

Изменение уровня эритроцитов и эритроцитарных показателей. В капиллярной и венозной крови регистрируются схожие реакции со стороны эритроцитов и эритроцитарных показателей (табл. 5). Установлено повышение уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Темпы прироста показателей в капиллярной крови выше, чем в венозной, и составили для RBC – 2,80 и 1,74%, для HGB – 2,20 и 1,41%, для HCT – 1,70 и 1,29% соответственно. Эритроциты участвуют в регуляции эндотелиальной дисфункции посредством изменения баланса между уровнями оксида азота (NO) и активных

Таблица 2

Структура нейтрограммы до и сразу после кратковременного общего охлаждения, Me(25-75)

Показатель	До общего охлаждения	После общего охлаждения	Уровень значимости различий, p
Капиллярная кровь			
2 сегмента ядра, 10^9 кл/л	0,94 (0,59 – 1,23)	1,03 (0,75 – 1,58)	0,025
3 сегмента ядра, 10^9 кл/л	1,27 (0,99 – 1,61)	1,50 (1,18 – 2,03)	0,001
4 сегмента ядра, 10^9 кл/л	0,57 (0,37 – 0,81)	0,65 (0,41 – 0,920)	0,001
5+ сегментов ядра, 10^9 кл/л	0,07 (0,04-0,11)	0,09 (0,06-0,13)	0,060
Венозная кровь			
2 сегмента ядра, 10^9 кл/л	0,74 (0,55 – 1,03)	0,80 (0,54 – 1,18)	0,046
3 сегмента ядра, 10^9 кл/л	0,95 (0,73 – 1,32)	1,06 (0,72 – 1,44)	0,002
4 сегмента ядра, 10^9 кл/л	0,39 (0,25 – 0,56)	0,42 (0,27 – 0,67)	0,001
5+ сегментов ядра, 10^9 кл/л	0,06 (0,03-0,11)	0,06 (0,04-0,14)	0,146

Таблица 3

Структура лимфоцитогаммы до и сразу после кратковременного общего охлаждения, Me(25-75)

Показатель	До общего охлаждения	После общего охлаждения	Уровень значимости различий, p
Капиллярная кровь			
Малые лимфоциты, 10^9 кл/л	1,01 (0,79 – 1,43)	1,23 (0,86 – 1,54)	0,001
Средние лимфоциты, 10^9 кл/л	0,54 (0,41 – 0,73)	0,46 (0,34 – 0,64)	0,006
Большие лимфоциты, 10^9 кл/л	0,14 (0,11 – 0,20)	0,12 (0,07 – 0,20)	0,025
Венозная кровь			
Малые лимфоциты, 10^9 кл/л	1,10 (0,79 – 1,60)	1,15 (0,87 – 1,62)	0,036
Средние лимфоциты, 10^9 кл/л	0,56 (0,39 – 0,73)	0,42 (0,28 – 0,64)	0,001
Большие лимфоциты, 10^9 кл/л	0,18 (0,12 – 0,25)	0,13 (0,09 – 0,18)	0,001

Таблица 4

Изменение уровня тромбоцитов и тромбоцитарных показателей до и сразу после кратковременного общего охлаждения, Me(25-75)

Показатель	До общего охлаждения	После общего охлаждения	Уровень значимости различий, p
Капиллярная кровь			
PLT, 10^9 кл/л	192 (161,0 - 239,0)	208,5 (162,0 - 247,0)	0,133
PDW, %	15,10 (13,50 - 16,60)	15,3 (13,2 - 16,8)	0,340
PCT, %	0,22 (0,18 - 0,27)	0,230 (0,200 - 0,280)	0,368
MPV, фл	11,5 (10,7 – 12,2)	11,4 (10,7 – 12,1)	0,239
P-LCR, %	37,5 (31,3 – 42,9)	37,1 (30,8 – 42,5)	0,081
Венозная кровь			
PLT, 10^9 кл/л	228 (181 – 266)	230 (181 – 275)	0,488
PDW, %	13,9 (12,7 – 15,7)	14,1 (12,6 – 15,4)	0,324
PCT, %	0,25 (0,22 - 0,29)	0,260 (0,210 - 0,290)	0,132
MPV, фл	10,9 (10,3 – 11,6)	10,9 (10,3 – 11,5)	0,114
P-LCR, %	33,3 (29,0 – 39,0)	33,6 (28,7 – 38,5)	0,115

Таблица 5

Изменение уровня эритроцитов и эритроцитарных показателей до и сразу после кратковременного общего охлаждения, Ме(25-75)

Показатель	До общего охлаждения	После общего охлаждения	Уровень значимости различий, р
Капиллярная кровь			
RBC, 10 ¹² к/л	4,61(4,28-4,96)	4,74(4,28-5,10)	0,022
HGB, г/л	137(126-150)	140(126-153)	0,020
HCT, %	40,3(38-44,5)	41(38,6-45,4)	0,022
MCV, фл	88,1(85,2-92,1)	88,3(85,8-92,2)	0,042
MCH, пг	29,8(28,7-31,2)	29,7(28,7-31,1)	0,450
MCHC, г/л	338(329-344)	325(335-344)	0,065
RDW-SD, фл	41,8(39,5-44,4)	41,7(39,6-44,5)	0,937
RDW-CV, %	13,3(12,6-14,1)	13,2(12,6-14,1)	0,775
Венозная кровь			
RBC, 10 ¹² к/л	4,58 (4,22 – 4,90)	4,64 (4,35 – 5,02)	0,001
HGB, г/л	136 (124 – 143)	138 (127 – 146)	0,005
HCT, %	39,1 (36,8 – 42,3)	39,7 (37,6 – 42,2)	0,014
MCV, фл	86,3(82,6-90,0)	86,1(82,4-89,9)	0,007
MCH, пг	29,3(28,4-30,5)	29,3(28,3-30,5)	0,828
MCHC, г/л	340 (332 – 349)	341 (335 – 349)	0,153
RDW-SD, фл	39,8(37,5-42,3)	39,8(37,7-42,2)	0,367
RDW-CV, %	12,9(12,4-13,6)	12,9(12,4-13,7)	0,075

форм кислорода в предотвращении индукции сосудистого окислительного стресса [22]. Таким образом, повышение числа эритроцитов у практически здоровых лиц при кратковременном общем охлаждении можно рассматривать как положительную адаптивную реакцию, обеспечивающую поддержание сосудистого гомеостаза.

Заключение. Фоновые уровни показателей венозной и капиллярной крови у практически здоровых людей, проживающих на Севере, несколько различаются, но находятся в пределах физиологической нормы. Эритроциты капиллярной крови имеют большую вариативность по размеру и степени отклонения их размеров от нормального. После общего охлаждения такие эритроцитарные показатели, как RBC, HGB и HCT, имеют одинаковую тенденцию к повышению, но в капиллярной крови регистрируется выше темп прироста, что может свидетельствовать о значимости их в регуляции поддержания гомеостаза мелких сосудов при охлаждении. Общее количество тромбоцитов выше в венозной крови, при этом в капиллярной крови популяция тромбоцитов более гетерогенна и выше содержание крупных клеток. При охлаждении уровни тромбоцитов и тромбоцитарных показателей более стабильны и значимо не изменяются,

как в капиллярной, так и в венозной крови. Показано, что в капиллярной крови более высокий уровень лейкоцитов преимущественно за счет зрелых форм моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Такое распределение, вероятно, обусловлено тем, что основную функциональную активность данные клетки проявляют в тканях, и именно в капиллярном пуле находятся клетки, готовые к ответу на антигены. В ответ на общее кратковременное охлаждение вне зависимости от гематологической пробы регистрируются адаптивные реакции с повышением общего уровня лейкоцитов. При этом в капиллярной крови происходит более быстрое пополнение данного пула преимущественно за счет малых форм лимфоцитов, промоноцитов и эозинофилов, тогда как в венозной крови повышение числа лейкоцитов поддерживается за счет увеличения содержания сегментоядерных нейтрофилов. Таким образом, показано, что даже кратковременное стрессовое воздействие приводит к изменениям клеточного состава капиллярной и венозной крови, отражающим усиление реакций выхода клеток из депо, поддержания сосудистого гомеостаза, миграции лейкоцитов из более крупных сосудов в мелкие и активации рециркуляции лимфоцитов.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

Литература

1. Гематологические показатели клинически здоровых лиц / Мингачева А.А., Гергель Н.И., Косов А.И., Кудинова Е.В., Карслян Л.С., Косякова Ю.А. // Медицинский альманах. 2011. № 3(16). С. 175-176.
2. Hematological indicators of health of healthy people / Mingacheva A.A., Gergel N.I., Kosov A.I., Kudinova E.V., Karslyan L.S., Kosyakova Yu.A. // Medical almanac. 2011. No. 3(16). P. 175-176.
3. К вопросу об оптимизации работы КДЛ: сравнительная оценка показателей венозной и капиллярной крови / Мингачева А.А., Максимов А.Б., Зиманова О.Г., Бабичев А.В., Баишева Г.М., Первова Ю.В. // Ремедиум Приволжье. 2014. С. 33-35.
4. On the issue of optimizing the work of CDL: comparative assessment of venous and capillary blood parameters / Mingacheva A.A., Maksimov A.B., Zimanova O.G., Babichev A.V., Baisheva G.M., Pervova Yu. IN. // Remedium Volga region. 2014. P.33-35.
5. Мингачева А.А. Сравнительная оценка форменных элементов венозной и капиллярной крови // Аспирантский вестник Поволжья. 2011. № 1-2. С.193-194.
6. Mingacheva A.A. Comparative assessment of the formed elements of venous and capillary blood // Postgraduate Bulletin of the Volga region. 2011. No.1-2. P. 193-194.
7. Патракеева В.П., Самодова А.В. Влияние кратковременного общего охлаждения на миграцию, рециркуляцию и энергетический ресурс иммунокомпетентных клеток периферической крови человека // Вестн. Уральской медицин. академ. науки. 2017. Т. 14. № 4. С. 362-368. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-362-368
8. Patrakeeva V.P., Samodova A.V. The influence of short-term general cooling on the migration, recycling and energy resource of immunocompetent cells of human peripheral blood // Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2017. T. 14. No. 4. P. 362-368. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-362-368
9. A comparison between haematological parameters in 'capillary' and venous blood from healthy adults / Daee L.N., Halvorsen S., Mathisen P.M., Mironska K. // Scand J Clin Lab Invest. 1988. № 48(7). P. 723-6. doi:10.1080/00365518809085796.
10. A practical approach for complete blood count analysis following acute exercise: Capillary vs. venous blood sampling / L.C. Bates-Fraser, K.M. Moertl, C.K. Stopforth, D.B. Bartlett, K.S. Ondrak, B.C. Jensen, E.D. Hanson. // Advanced Exercise and Health Science. 2024. V. 1. No.1. P. 43-50. https://doi.org/10.1016/j.aehs.2024.01.002
11. Acute stress increases monocyte levels and modulates receptor expression in healthy females. / M. van de Wouw [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. 2021. V. 94. P. 463-468. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.005
12. Analysis of common biomarkers in capillary blood in routine clinical laboratory. Preanalytical and analytical comparison with venous blood / Maroto-García J., Deza S., Fuentes-Bullejos P.,

Fernández-Tomás P., Martínez-Espartosa D., Marcos-Jubilar M., Varo N., González Á. // *Diagnosis (Berl)*. 2023. No.10(3). P. 281-297. doi: 10.1515/dx-2022-0126.

9. Chronic stress increases metastasis via neutrophil-mediated changes to the microenvironment / He X.Y. [et al.] // *Cancer Cell*. 2024. V. 42(3). P. 474-486. e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.01.013>

10. Comparison of blood counts in venous, fingertip and arterial blood and their measurement variation / Yang Z. W., Yang S. H., Chen L., Qu J., Zhu J., Tang Z. // *Clin Lab Haematol*. 2001. No.23(3). P. 155-9. doi: 10.1046/j.1365-2257.2001.00388.x.

11. Comparison of complete blood count parameters between venous and capillary blood in oncology patients / Chavan P., Bhat V., Tiwari M., Gavhane U., Pal S.K. // *J Lab Physicians*. 2016. No. 8. P. 65-66. doi:10.4103/0974-2727.176238.

12. Differences in lipid and lipoprotein concentrations of capillary and venous blood samples / Kupke I. R., Zeugner S., Gottschalk A., Kather B. // *Clin Chim Acta*. 1979. No. 97(2-3). P. 279-83. doi: 10.1016/0009-8981(79)90426-1.

13. Falch D. K. Clinical chemical analyses of serum obtained from capillary versus venous blood, using Microtainers and Vacutainers // *Scand J Clin Lab Invest*. 1981. No. 41(1). P. 59-62. doi: 10.3109/00365518109092015.

14. Feasibility of home-based ELISA capillary blood self-testing for anti-SARS-CoV-2 antibodies / S. Baggio, G. Togni, I. Eckert, N. Vuillemier, L. Kaiser, L. Gétaz // *Practical Laboratory Medicine*. 2022. No.31(1). e00290. DOI:10.1016/j.plabm.2022.e00290.

15. Feasibility of microvolumetric capillary whole blood collections for usage in Athlete Biological Passport analysis / J.M. Goodrum, L.A.

Lewis, M.N. Fedoruk, D. Eichner, G.D. Miller // *Drug Test Anal*. 2022. No. 14(7). P. 1291-1299. doi: 10.1002/dta.3254.

16. Gowans J. L. The lymphocyte — a disgraceful gap in medical knowledge // *Immunology Today*. 1996. V. 17(6). P. 288-291. doi: 10.1016/0167-5699(96)80547-0.

17. Howell A., Arsic N., Griebel P. Resting and activated bovine neutrophils and eosinophils differ in their responses to adrenergic agonists // *Veterinary Immunology and Immunopathology* // 2024. V. 272. e110758. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2024.110758>.

18. Kupke I.R., Kather B., Zeugner S. On the composition of capillary and venous blood serum // *Clin Chim Acta*. 1981. No. 112(2). P.177-85. doi: 10.1016/0009-8981(81)90376-4.

19. Li R., Zeng J., Ren T. International Immunopharmacology. 2022. V. 110. e108961. Expression of DEL-1 in alveolar epithelial cells prevents lipopolysaccharide-induced inflammation, oxidative stress, and eosinophil recruitment in acute lung injury. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108961>

20. Low shear stress exacerbates atherosclerosis by inducing the generation of neutrophil extracellular traps via Piezo1-mediated mechanosensation / Y. Zhu [et al.] // *Atherosclerosis*. 2024. V. 391. e117473. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117473>

21. Macleod K., Katz L.B., Cameron H. Capillary and Venous Blood Glucose Accuracy in Blood Glucose Meters Versus Reference Standards: The Impact of Study Design on Accuracy Evaluations // *J Diabetes Sci Technol*. 2019. 13(3). P. 546-552. doi: 10.1177/1932296818790228.

22. Red blood cells from endothelial nitric oxide synthase-deficient mice induce vascular dysfunction involving oxidative stress and endothelial arginase I / Z. Zhuge [et al.] // *Redox Bi-*

ology. 2023. V. 60. e102612. doi.org/10.1016/j.redox.2023.102612

23. Shapiro K. E., Buhimschi I.A., Fleisher J. Accuracy of anemia screening by point-of-care hemoglobin testing in patients seeking abortion // *Contraception*. 2022. V. 105. P. 51-54. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.09.003>

24. Significant differences between capillary and venous complete blood counts in the neonatal period / Kayiran S.M., Ozbek N., Turan M., Gürakan B. // *Clin Lab Haematol*. 2003. No. 25(1). P. 9-16. doi: 10.1046/j.1365-2257.2003.00484.x.

25. Single-cell transcriptome profiling reveals vascular endothelial cell heterogeneity in human skin. / Q. Li, Z. Zhu, L. Wang, Y. Lin, H. Fang, J. Lei, T. Cao, G. Wang, E. Dang // *Theranostics*. 2021. No. 11(13). P. 6461-6476. doi: 10.7150/thno.54917. eCollection 2021

26. Stability and comparison of complete blood count parameters between capillary and venous blood samples / M.J.H. Doeleman, A. Es-seveld, A. Huisman, S. de Roock, W.M.T. Groenestege // *Int J Lab Hematol*. 2023. No. 45(5). P. 659-667. doi: 10.1111/ijlh.14080.

27. The relationship between interleukin-6 in saliva, venous and capillary plasma, at rest and in response to exercise / T. Cullen, A.W. Thomas, R. Webb, M.G. Hughes // *Cytokine*. 71(2). 2015. P. 397-400. doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.011.

28. Venous versus capillary sampling for total creatine kinase assay: Effects of a simulated football match / D.C.X. de Oliveira, A. Frisselli, E.G. de Souza, L.C.R. Stanganelli, R. Deminice // *PLoS One*. 2018. No. 13(9). e0204238. doi: 10.1371/journal.pone.0204238.

29. Woolley T., Rutter E., Staudenmaier M. Comparability and stability of serum creatinine concentration in capillary and venous blood // *Br J Biomed Sci*. 2023. No. 80. P. 11402. doi: 10.3389/bjbs.2023.11402.

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.04

УДК 57.022:612.31

В.А. Штаборов, В.П. Патракеева

СОРБЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА У ЖИТЕЛЕЙ Г. АРХАНГЕЛЬСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Цель исследования: изучить особенности сорбционной активности эпителия слизистых полости рта в зависимости от индекса массы тела. Результаты: у обследуемых с ИМТ > 25 ниже сорбционная активность эпителия слизистых ротовой полости, в два раза выше уровень IL-1 β в супернатанте ротовой жидкости, а также выше, но в пределах нормы, количество лейкоцитов в периферической крови, чем у лиц с нормальным весом.

Ключевые слова: сорбция, эпителий, ожирение.

The purpose of the study: to study features of the sorption activity of the epithelium of the oral mucosa, depending on the body mass index. Results: in subjects with a BMI > 25, the sorption activity of the epithelium of the oral mucosa is lower, the level of IL-1 β in the supernatant of the oral fluid is twice as high, and the number of leukocytes in the peripheral blood is higher, but within normal limits, than in persons with normal weight.

Keywords: Sorption, epithelium, obesity.

Ин-т природных адаптаций ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова Уральского отд. РАН, г. Архангельск: **ШТАБОРОВ Вячеслав Анатольевич** – к.б.н., с.н.с., schtaborov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1142-4410>, **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., зав. лаб., <https://orcid.org/0000-0001-6219-5964>.

Введение. Врожденная иммунная система ротовой полости функционирует как первая линия защиты от инфекции, обеспечивает иммунную толерантность к бактериям-комменсалам и антигенам пищи. Эпителиальные клетки слизистых оболочек

ротовой полости являются основным компонентом врожденной иммунной системы, обеспечивая относительную непроницаемость эпителиального барьера для микроорганизмов. Микробиота полости рта играет важную роль в поддержании здоровья организма

человека. Отклонение от симбиотического баланса между хозяином и микробиотой может привести к оральным и системным заболеваниям. Эпидемиологические исследования подтверждают связь между дисбиозом полости рта и нарушением регуляции обмена веществ. Дисбиоз микробиома полости рта может способствовать воспалительным изменениям и нарушению регуляции обмена веществ при ожирении. Выявлены значительные различия в составе микробиома полости рта между людьми с нормальным весом и ожирением [3, 7, 8].

Повышенная проницаемость стенки кишечника при ожирении связана с изменением состава белков плотных соединений и истончением слизистого слоя эпителиального барьера, что приводит к транслокации пищевых и бактериальных антигенов в кровяное русло. Микрофлора полости рта инициирует иммунные реакции и способствует усилению метаболического воспаления жировой ткани. В литературе обсуждаются два подхода, связывающие бактерии полости рта с воспалительными и метаболическими эффектами в отдаленных органах. Транслокация бактерий полости рта в кишечник и воздействие на состав микробиома кишечника является одним из подходов. Транслокация бактерий полости рта и молекул воспаления в кровотоке приводит к бактериемии, системному повреждению и различным иммунным реакциям. Это вызывает системное воспаление и локальное воспаление в отдаленных участках [6]. Местное повышение уровней провоспалительных цитокинов и ремоделирование белков плотных соединений играют ключевую роль в проявлении дисфункции эпителиального барьера при ожирении [2].

Существуют принципиальные ограничения на захват бактерий эпителиальными клетками в желудочно-кишечном тракте и других полостях. В основе эндоцитоза как следствия фундаментальных основ биологии лежит молекулярное и клеточное распознавание, играющее важную роль в бактериальной адгезии к клеточным рецепторам хозяина. Адсорбционный и рецепторно-опосредованный эндоцитоз белков является универсальным свойством клеток, и особенно в эпителии слизистых. Некоторые поглощенные белки транспортируются неповрежденными по клеткам и таким образом обеспечивают выполнение специализированных функций, таких как передача иммунитета от матери к ребенку. Однако в основном поглощен-

ные белки транспортируются в лизосомы, где они подвергаются полному гидролизу до аминокислот. Этот процесс важен для гомеостаза циркулирующих белков [9].

Сорбционная активность эпителия зависит от размера сорбируемых частиц. Исследования сорбционной способности эпителиоцитов слизистых оболочек пищевода показывают, что латексные микросферы размером более 1 мкм адгезировались к эпителиальным клеткам, но не подвергались фагоцитозу [4]. Микросферы диаметром 0,01 и 0,1 мкм были поглощены в результате эндоцитоза, а не просто прикреплены к внешней поверхности клетки как более крупные частицы размером 1,0 мкм [5].

Исследования, моделирующие следствие сахарного диабета в полости рта, продемонстрировали снижение сорбционной способности эпителиоцитов полости рта на фоне увеличения количества гетерогенной микрофлоры и низкой активности лейкоцитов. Также отмечались тенденции к значительному снижению индекса клеточной дифференцировки и увеличению ядерно-цитоплазматического соотношения на фоне интенсивных процессов десквамации эпителия слизистой, усугубляя местные воспалительные реакции [10].

На местном уровне цитокины обеспечивают развитие всех этапов иммунного ответа на влияние патогенного фактора: ограничивают его распространение, удаление и восстановление поврежденной ткани. Низкие концентрации цитокинов формируют адекватное местное воспаление, более высокие вызывают системную воспалительную реакцию, носящую защитный характер, крайне высокие приводят к развитию патологических состояний. Источником цитокинов в ротовой жидкости является сывороточный транссудат и слюнные железы, а также они вырабатываются эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта при контакте с микроорганизмами. Помимо этого цитокины активно продуцируются лимфоцитами и макрофагами, встроенными в слой эпителия слизистой оболочки. Отдельно следует отметить, что содержание цитокинов в ротовой жидкости коррелирует с их уровнем в крови, что указывает на автономность относительную местного иммунитета. Диагностическое значение определения цитокинов возрастает при их исследовании непосредственно в очаге воспаления.

Начальная реакция слизистой

оболочки вызывается активацией toll-подобных рецепторов, которые действуют как важнейшие медиаторы воспаления в рамках врожденной иммунной системы. Активация иммунных клеток, таких как макрофаги и Т-клетки, способствует созданию провоспалительной среды, что приводит к повышению уровня воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-13 и IL-1 β . Более того, воспалительные цитокины могут влиять на основной регулятор функции белков плотных соединений.

Исследования доказывают, что метаболическое воспаление жировой ткани у лиц с высоким индексом массы тела оказывает негативное влияние на эпителиальный слой слизистых оболочек, ослабляя секрецию белков плотных соединений, повышая проницаемость эпителиального слоя за счет парацеллюлярного транспорта. Степень проницаемости эпителиального барьера регулируется белками межклеточных плотных контактов как в физиологических условиях, так и в условиях патологического процесса [1].

Цель работы - изучить особенности сорбционной активности эпителия слизистых полости рта в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы исследования. На базе лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА УрО РАН проведено обследование 61 практически здоровой женщины, проживающей в г. Архангельск, в возрасте от 19 до 45 лет. Средний возраст обследуемых составил $33,52 \pm 8,17$ года. Обследование было проведено в период отсутствия обострения хронических заболеваний. Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований. На проведение исследования получено разрешение этической комиссии Института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА УрО РАН (протокол №8 от 30 марта 2022 г.).

У всех обследуемых измеряли рост и массу тела, индекс массы тела рассчитан по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Забор ротовой жидкости проводили утром, натощак, в пластиковые пробирки, которые немедленно замораживали в течение 72 ч, затем открывали на центрифуге. Из осадка изготавливали мазок, окрашивали по Романовскому-Гимзе. В мазке производили под-

Таблица 1

Средние уровни показателей индекса массы тела и липидного обмена периферической крови в зависимости от ИМТ

Показатель	ИМТ >25, М±m	ИМТ <25, М±m
Индекс массы тела	31,59±3,65*	21,84±2,25
Общий холестерин, ммоль/л	3,54±0,47	3,98±0,74
Триглицериды, ммоль/л	0,83±0,33	0,96±0,20
Фосфолипиды, ммоль/л	2,08±0,60	2,48±0,70
Глюкоза, ммоль/л	5,02±0,43	5,26±0,41
АСТ, Е/л	21,42±6,14	20,77±3,07
АЛТ, Е/л	12,71±4,78	15,16±3,70
ГГТ, Е/л	20,37±21,22	20,72±14,22
Амилаза, Е/л	49,25±18,07	49,23±19,84

* - p<0,05.

Таблица 2

Сорбционная активность эпителия в ротовой жидкости у обследуемых в зависимости от ИМТ

Показатель	ИМТ > 25	ИМТ < 25
Средняя сорбционная активность эпителия, м.т./кл.	69,66±3,92*	86,29±2,25
% лиц с сорбционной активностью эпителия <100 м.т./кл.	55,17	32,29
% лиц с сорбционной активностью эпителия <50 м.т./кл.	27,59	0

* - p<0,05

счёт среднего количества микробных тел на 100 эпителиальных клеток. Надосадочная жидкость использовалась для определения IL-1 β методом иммуноферментного анализа.

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы венозной крови, взятой утром натощак (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограммы), на автоматическом гематологическом анализаторе XS-500i («Systex», Япония). Цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 («Вектор Бест», Россия) в периферической крови и супернатанте ротовой жидкости определяли на иммуноферментном анализаторе Multiskan FC («Thermo Scientific», США).

Исследование липидного профиля включало определение общего холестерина, глюкозы, триглицеридов, фосфолипидов, инсулина с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800 (Япония) и реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

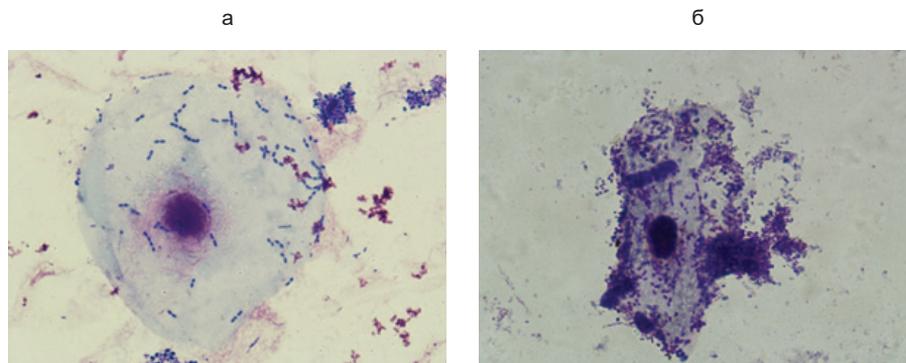
Статистическую обработку с определением среднего арифметического и стандартной ошибки (М±m) проводили с использованием пакета программы «Microsoft Excel». Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при проведении статистического анализа с применением пакета прикладных программ «Statistica». Достоверность различий учитывалась при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. По результатам распределения в зависимости от ИМТ были сформированы две группы: ИМТ>25 (30 чел.) и ИМТ < 25 (31 чел.). Для исключения метаболического синдрома было проведено исследование основных показателей липидного профиля (табл. 1).

Основные показатели липидного профиля у всех обследуемых не выходили за пределы физиологической нормы.

Нами было установлено, что высокий индекс массы тела ассоциирован с понижением сорбционной активности эпителиоцитов слизистых оболочек ротовой полости. Средние уровни сорбционной активности эпителиоцитов ротовой жидкости, а также процент лиц с пониженными уровнями сорбции показаны в табл. 2.

Сорбционная активность эпителия в отделяемом слизистой ротовой полости у лиц группы с ИМТ >25 была ниже по сравнению с группой обследуемых с нормальным весом (рисунок, а-б). При этом средний уровень сорбцион-



Эпителиальная клетка ротовой полости с низким количеством (а) и большим количеством (б) сорбированных микроорганизмов. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 1000$

ной способности эпителиоцитов не достигал 100 м.т./кл у половины обследуемых группы ИМТ>25, и 50 м.т./кл у трети волонтеров этой группы. Снижение уровней сорбционной способности эпителиоцитов может свидетельствовать об ослаблении защитных свойств эпителиоцитов слизистых оболочек ротовой полости у лиц с высоким ИМТ вследствие негативного влияния факторов метаболического воспаления жировой ткани.

Для выяснения характера метаболических воспалительных процес-

сов представляло интерес изучение показателей периферической крови (табл. 3).

Показатели эритроцитарной и тромбоцитарной составляющих периферической крови у лиц обеих групп обследуемых не имели достоверных различий и находились в пределах физиологической нормы.

Среднее количество лейкоцитов периферической крови обследуемых группы с ИМТ>25 было статистически достоверно выше ($6,67\pm 0,88 \times 10^9$ кл/л в сравнении с $4,94\pm 0,06 \times 10^9$ кл/л) за

Таблица 3

Эритроцитарные и лейкоцитарные показатели периферической крови в зависимости от ИМТ

Показатель	ИМТ >25, М±m	ИМТ <25, М±m
Эритроциты, 10 ⁶ кл/мкл	4,81±0,49	4,79±0,39
Гемоглобин, г/л	132,40±18,64	131,06±14,93
Гематокрит, %	37,11±4,34	37,11±3,33
Объем эритроцита, fL	77,25±5,91	77,59±4,32
Объем гемоглобина в эритроцитах, пг	27,53±2,74	27,38±2,15
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	355,83±13,74	352,42±11,86
Тромбоциты, 10 ³ кл/мкл	281,67±64,97	256,00±53,53
Расчетная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение, fL	38,63±3,06	36,80±2,18
Расчетная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации, %	14,21±2,00	13,36±1,26
Расчетная ширина распределения тромбоцитов, fL	14,40±2,48	13,90±2,19
Объем тромбоцитов, fL	11,03±1,04	10,79±0,89
Коэффициент крупных тромбоцитов, %	34,17±8,30	32,31±7,15
Тромбокрит, %	0,31±0,06	0,27±0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	6,67±0,88*	4,94±0,06
Нейтрофилы, 10 ⁹ кл/л	3,75±0,27*	2,50±0,18
Нейтрофилы, %	55,86±0,90	50,39±0,51
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,12±0,79	1,82±0,62
Лимфоциты, %	32,10±0,50	36,82±1,18
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,56±0,15	0,45±0,11
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)	1,87±0,07*	1,55±0,07
Моноциты, %	8,60±0,60	9,26±0,87
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,19±0,14	0,16±0,11
Эозинофилы, %	2,98±0,01	3,15±0,05
Базофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,03±0,02	0,02±0,01
Базофилы, %	0,44±0,06	0,41±0,02

* - p<0,05

счёт нейтрофильных гранулоцитов (3,75±0,27 ×10⁹ кл/л против 2,50±0,18 ×10⁹ кл/л). Уровни содержания их не выходили за рамки референтных значений. Для оценки вероятного системного воспаления были рассчитаны средние значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у обследуемых, который, оказалось, у лиц с высоким ИМТ был выше, чем у добровольцев с нормальной массой тела (1,87±0,07 в сравнении с 1,55±0,07).

Средние концентрации изученных в работе медиаторов воспалительных реакций периферической крови и супернатанте ротовой жидкости у лиц с различными уровнями ИМТ представлены в табл. 4.

Изученные уровни содержания цитокинов периферической крови у обследуемых в обеих группах не имели статистически достоверных различий. Однако средний уровень содержания

провоспалительного цитокина Ил-1β в супернатанте ротовой жидкости у лиц с ИМТ >25 был в два раза выше (20,19±2,95 пг/мл по сравнению с 10,95±1,80 пг/мл). Повышенные уров-

ни медиатора воспаления Ил-1β в ротовой жидкости свидетельствуют о местной иммунной реакции, играют важную роль в развитии воспаления и снижении эффективности защитной

Таблица 4

Средние уровни цитокинов в периферической крови и супернатанте ротовой жидкости

Цитокин	ИМТ >25, М±m	ИМТ <25, М±m
IL-17F, пг/мл	26,54±23,93	28,47±13,62
IL-1β, пг/мл	4,75±1,92	4,63±3,65
IL-1β (слюна), пг/мл	20,19±2,95*	10,95±1,80
IL-4, пг/мл	11,88±1,85	10,17±2,71
IL-6, пг/мл	2,72±2,06	3,2±2,47
TNF-α, пг/мл	6,21±6,9	7,04±6,2
IL-10, пг/мл	4,53±4,1	5,03±6,44

* - p<0,05

функции эпителиального барьера при ожирении. Поскольку средние уровни Ил-1 β периферической крови у лиц обеих обследуемых групп не выходят за рамки физиологической нормы, а средние уровни данного провоспалительного цитокина в супернатанте ротовой жидкости в 2-4 раза выше, чем в крови, можно предположить о местном синтезе данного цитокина. Важно учитывать, что средние значения могут меняться в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

Относительно повышенный уровень С-реактивного белка ($2,46 \pm 0,17$ мкг/мл в сравнении с $1,97 \pm 0,19$ мкг/мл) даже при нормальном уровне холестерина у практически здоровых лиц позволяет прогнозировать риск возникновения метаболических нарушений, которые могут привести к развитию метаболического синдрома, поскольку у лиц с ИМТ > 30 средние концентрации С-реактивного белка имеют тенденцию к нарастанию ($4,20 \pm 1,86$ мкг/мл).

Заключение. Таким образом, у лиц с ИМТ > 25 было выявлено снижение уровней сорбционной активности эпителия ротовой полости, а также двукратное увеличение средних уровней Ил-1 β в супернатанте ротовой жидкости, что позволяет предположить о более интенсивной воспалительной реакции слизистых ротовой полости,

хронизация которой может привести к метаболическим изменениям, и, в итоге, способствовать развитию метаболического синдрома. При этом средние уровни Ил-1 β в периферической крови не изменяются, что подчёркивает относительную автономность местного иммунного ответа. Концентрации провоспалительного цитокина Ил-1 β в ротовой жидкости,кратно превышающие средние уровни Ил-1 β в периферической крови, свидетельствуют о преимущественно местном синтезе данного медиатора воспаления.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, № гос. регистрации 122011300377-5.

Литература

1. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2023. 7(7). 424-431. doi:10.32364/2587-6821-2023-7-7-4
2. Fedorin M.M., Livzan M.A., Gauss O.V. Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity. // Medical Review. 2023. 7(7). 424-431.

2. Deciphering the complex interplay of obesity, epithelial barrier dysfunction, and tight junction remodeling: Unraveling potential therapeutic avenues. / AlMarzooqi S.K. [et al] // Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2024. e13766. doi:10.1111/obr.13766

3. Experimental Periodontitis Induces Gene Expression of Proinflammatory Cytokines in Liver and White Adipose Tissues in Obesity. / Endo Y. [et al] // J Periodontol. 2010. 81(4). 520-6. doi:10.1902/jop.2009.090574

4. Endocytosis of fluorescent microspheres by human oesophageal epithelial cells: comparison between normal and inflamed tissue. / Hopwood D. [et al] // Gut. 1995. 37(5). 598-602. doi:10.1136/gut.37.5.598

5. Innes N.P., Ogdan G.R. A technique for the study of endocytosis in human oral epithelial cells. // Archives of oral biology. 1999. 44(6). 519-523. doi:10.1016/s0003-9969(99)00027-8

6. Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: An update. / Lee Y.H. [et al] // Diagnostics. 2021. 11(7). 1283. doi:10.3390/diagnostics11071283

7. The Relationship between the Oral Microbiota and Metabolic Syndrome. / Prince Y. [et al] // Biomedicine. 2023. 11(1). 3. doi:10.3390/biomedicine11010003

8. Differences in compositions of oral and fecal microbiota between patients with obesity and controls. / Stefura T. [et al] // Medicina (Lithuania). 2021. 57(7). 678. doi:10.3390/medicina57070678

9. Wall, D.A., Maack, T. Endocytic uptake, transport, and catabolism of proteins by epithelial cells. The American journal of physiology. 1985. 248(1 Pt 1). C12-C20. doi:10.1152/ajpcell.1985.248.1.C12

10. Zhurakivska O.Y., Atamanchuk O.V. Morphological characteristics of diabetic glossitis. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland): 1960). 2022. 75(3). 619-623.

DOI 10.25789/УМЖ.2024.87.05

УДК 577.161.22

О.А. Сенькевич, З.А. Плотоненко, М.А. Чебаргина,
Т.В. Бабух, М.В. Гороховский

ЭСКАЛАЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D ОТ РОЖДЕНИЯ ДО РАННЕГО ВОЗРАСТА

Проанализирована обеспеченность витамином D здоровых новорожденных и детей раннего возраста, проживающих в Хабаровском крае. Методом случайной выборки в исследование включены дети двух возрастных групп: новорожденные и матери этих детей и дети в возрасте 1-3 лет, проходящие обследование в медицинских организациях Министерства здравоохранения Хабаровского края. Полученные в результате исследования данные демонстрируют высокую распространенность низкого статуса витамина D среди детского населения г. Хабаровска, при этом отмечается рост дефицитного состояния по мере взросления и, как следствие, наиболее уязвимой группой являются подростки.

Ключевые слова: витамин D, новорожденные, дети раннего возраста, подростки.

The vitamin D supply of healthy newborns and young children living in the Khabarovsk Territory was analyzed. Using a random sampling method, the study included children of two age groups: newborns with their mothers and children aged 1-3 years old, undergoing examination in medical organizations of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk. The data obtained as a result of the study demonstrate the high prevalence of low vitamin D status among the child population of Khabarovsk, while there is an increase in the deficiency state as they grow older and, as a consequence, the most vulnerable group is adolescents.

Keywords: vitamin D, newborns, young children, teenagers.

Дальневосточный ГМУ: **СЕНЬКЕВИЧ Ольга Александровна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, senkevicholga@ya.ru, **ПЛОТОНЕНКО Зинаида Анатольевна** – к.м.н., доцент, **ЧЕБАРГИНА Мария Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры; **БАБУХ Татьяна Викторовна** – зав. отделением клинико-диагностич. лаб. Перинатального центра им. проф. Г.С. Постола МЗ Хабаровского края; **ГОРОХОВСКИЙ Михаил Вадимович** - ассистент кафедры Ин-та непрерывного проф. образования и аккредитации Дальневосточного ГМУ.

Введение. В последнее время происходит накопление и переосмысление научных исследований об уровне витамина D в организме в разных возрастных категориях во всем мире, так как обеспеченность витамином D стала ключевым фактором, определяющим состояние здоровья как взрослых, так и детей. Дефицит витамина D является всемирной признанной проблемой мирового здравоохранения, имеющей особое значение в определенных географических регионах, а также в определенных социальных и демографических слоях населения. В настоящее время имеются данные о том, что дефицитом витамина D страдают от 24 до 49% людей, недостаточная обеспеченность колеблется в диапазоне от 5 до 18%, в зависимости от региона мира [8]. Многочисленные исследования свидетельствуют о многообразии биологического значения витамина D, уже давно не ограничиваются «классическими» и выходят далеко за рамки просто «профилактики рахита» и «метаболизма кости». Признаны его современная неоспоримая роль в развитии и функционировании центральной нервной системы у детей, влияние на развитие хронической соматической патологии и реализацию репродуктивной функции.

Современная научная идея исследований в данной области состоит в обобщении имеющихся данных и формировании единой концепции по профилактике и лечению дефицита витамина D в детской популяции с учетом возрастной периодизации. На территории Хабаровского края с 2019 г. ведется планомерная работа по формированию базы обеспеченности витамином D в зависимости от возраста ребенка от 0 до 18 лет [5, 6], так как исследование обеспеченности витамином D детей разных возрастных групп Хабаровского края, в соответствии с современными критериями диагностики, ранее не проводились, что служит основанием для проведения настоящего исследования. Поддержание адекватного уровня витамина D важно в течение всего детского возраста, потому что дефицит витамина D негативно сказывается на здоровье детей.

Самое крупное масштабное исследование содержания витамина D у детей включало 1230 исследований в 7 регионах РФ [2]. По итогам исследования низкие показатели витамина D выявлены у детей от 0 до 3 лет в городах Дальневосточного федерального округа – Хабаровск, Владивосток и Благовещенск (73,3%, 87,9 и 62,8%

соответственно) [2]. Также низкие показатели витамина D у детей дошкольного и подросткового возраста выявлены в Амурской области (80,0 и 88,3% соответственно) [1].

Анализ обеспеченности витамином D детского населения различных стран выявил некоторые возрастные особенности. Европейские подростки в возрасте 15-18 лет демонстрируют более высокую распространенность дефицита витамина D (12-40%) по сравнению с детьми 1-14 лет (4-7%) [9]. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди детей материкового Китая составила 7% и 16% соответственно, при этом наиболее низкие уровни обеспеченности выявлены у новорожденных (дефицит 55%, недостаточность 33%), подростки имели низкий статус витамина D в 18 и 35% случаев соответственно [11].

Разрозненность результатов ранее проведенных исследований в отношении распространенности дефицита витамина D в зависимости от возраста ребенка требует дальнейшего изучения с акцентом внимания на детях младшей возрастной группы, так как именно в данном периоде жизни закладывается программа здоровья и развития ребенка в последующие годы.

Цель исследования: определить особенности обеспеченности витамином D здоровых новорожденных и детей раннего возраста, проживающих в Хабаровском крае.

Материалы и методы исследования. Проведено обсервационное, аналитическое, поперечное исследование, в которое методом случайной выборки были включены дети в возрасте от 0 до 3 лет (n=125), проходящие обследование в медицинских организациях Министерства здравоохранения Хабаровского края - в консультативно-диагностическом отделении Детской городской клинической больницы им. В.М. Истомина и Перинатальном центре им. профессора Г.С. Постола. Дети были разделены на группы исследования согласно возрастной периодизации: новорожденные (n=67) и дети раннего возраста (1-3 лет, n=58). Контрольную группу составили дети подросткового возраста (10-18 лет, n=30). Кроме того, проведен анализ обеспеченности витамином D 67 матерей новорожденных детей, включенных в исследование.

Критерии включения: условно здоровые дети в возрасте 0-3 лет, рожденные со средними показателями физического развития от одноплод-

ной физиологически протекающей беременности, и матери этих детей, у которых в рамках общеклинического обследования брали пуповинную (новорожденные дети) и венозную кровь (матери в раннем послеродовом периоде и дети 1-15 лет), проживающие в г. Хабаровске, проходящие обследование в выбранных медицинских организациях на момент проведения исследования, от законных представителей которых было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Количественное определение уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на принципе конкурентного связывания, с использованием набора реагентов 25-OH-Vitamin D ELISA (DRG Instruments GmbH, Германия). Диапазон определяемых концентраций 25(OH)D составлял (согласно инструкции производителя теста) 2,89–130 нг/мл. Результаты, выходящих за пределы указанных значений, в настоящем исследовании не выявлены. Исследование выполнено на фотометре Model 680 Microplate Reader («Bio-Rad», США). Набор биоматериала был проведен в осенне-зимний период 2021-2022 гг. Уровень обеспеченности витамином D определяли согласно рекомендациям, изложенным в Национальной программе [7].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России (протокол No. 10 от 10.06.2020 г.), проведено согласно этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинки, 1964; пересмотр - Шотландия, октябрь 2000).

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью статистических программ Statistica 12.0 («StatSoft Inc.», США) и IBM SPSS Statistics 20. Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего значения (M), ошибки средней арифметической (m), медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий в группах исследования оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением данных. Сравнение количественных показателей в группах сравнения с распределением данных,

Таблица 1

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови обследуемых детей групп сравнения

	Возрастная группа		p
	новорожденные	1-3 года	
Концентрация 25(OH)D, нг/мл (Me (25%; 75%))	49,1 (39,3; 60,0)	34,5 (22,0; 53,0)	0,001
Обеспеченность витамином D, абс. (%): дефицит	4 (6,0)	14 (24,1)	0,005
тяжелый дефицит	3 (4,5)	2 (3,4)	1,000
недостаточность	6 (8,9)	13 (22,4)	0,066
оптимальный уровень	57 (85,1)	31 (53,4)	< 0,001

не имеющих нормальное распределение, проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий относительных показателей оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для определения степени взаимосвязи показателей был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При количественной оценке связи между определенным исходом и фактором риска при сравнении двух групп использовали статистический показатель отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным исследования, низкий статус витамина D был выявлен у каждого третьего ребенка в возрасте от 0 до 3 лет ($29,6 \pm 4,1\%$). При этом дефицит и недостаточность витамина D диагностировались в равной степени у $14,4 \pm 3,1\%$ и $15,0 \pm 3,2\%$ детей соответственно, тяжелый дефицит определялся в $4,0 \pm 1,8\%$ случаев, оптимальный уровень витамина D имели $70,4 \pm 4,1\%$ обследуемых детей.

Анализ концентраций 25(OH)D в сыворотке крови детей в группах сравнения показал достоверные различия обеспеченности витамином D в зависимости от возраста ($p < 0,001$) (табл. 1). Наиболее высокие показатели содержания витамина D в организме ребенка, соответствующие достаточному уровню обеспеченности, выявлены в группе новорожденных. Медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови составляла $49,1$ нг/мл и была больше по сравнению с концентрациями кальцидиола у детей раннего возраста ($34,5$ нг/мл, $p = 0,001$).

В результате исследования было установлено, что дефицит и недостаточность витамина D встречались у детей раннего возраста в $46,4 \pm 6,6\%$ случаев, значительно реже у новорожденных – в $14,9 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$). Статистически значимых различий распространенности недостаточности витамина D у детей групп сравнения обнаружено не было ($p = 0,066$) (табл. 1).

При определении взаимосвязи уровня обеспеченности витамином D и возрастной группы детей в результате корреляционных отношений была установлена статистически значимая отрицательная связь ($r = -0,349$, $p < 0,001$). Таким образом, определено снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови при увеличении возраста ребенка.

Интересно отметить, что проведенное около 10 лет назад мультицентровое, проспективное, когортное фармакоэпидемиологическое исследование «Родничок» по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы Российской Федерации витамином D выявило у детей г. Хабаровска высокую распространенность дефицита ($42,9 \pm 6,6\%$) и недостаточности витамина D ($30,4 \pm 6,1\%$) [2]. Дефицит витамина D у детей раннего возраста по результатам настоящего исследования составил $24,1 \pm 5,6\%$, что почти в 2 раза меньше по сравнению с показателями исследования «Родничок» ($p = 0,035$), при этом отмечено увеличение количества детей с достаточным уровнем обеспеченности витамином D с $26,8 \pm 5,9\%$ до $53,4 \pm 6,6\%$ ($p = 0,004$). Улучшение уровня обеспеченности витамином D, вероятно, связано с выполнением врачами-педиатрами рекомендаций по дотации холекальциферола, изложенных в Национальной программе ликвидации дефицита витамина D, большей осведомленностью и приверженностью родителей к алиментарной коррекции дефицитного состояния с использованием витамин-

но-минеральных комплексов, содержащих холекальциферол.

При попарном сравнении концентраций 25(OH)D в сыворотке крови, а также относительных показателей разной степени обеспеченности витамином D у детей в возрасте 0-3 лет (основной группы) и подростков (контрольной группы) были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так, медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови детей первых трех лет жизни была выше в 2,5 раза по сравнению с группой контроля ($46,0$ и $18,2$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$), распространенность низкого статуса витамина D меньше в 3 раза ($29,6 \pm 4,1$ и $80,0 \pm 7,3\%$ соответственно, $p = 0,049$) (табл. 2).

При расчете отношения шансов установлено, что распространенность дефицита витамина D у детей подросткового возраста была почти в 8 раз выше (ОШ = $7,774$; 95% ДИ $3,231-18,703$) в сравнении с детьми от 0 до 3 лет. Обнаружено, что подростки были подвержены дефициту витамина D в 4 и 20,5 раза чаще, чем дети раннего возраста и новорожденные (соответственно ОШ = $4,110$; 95% ДИ $1,606-$

Таблица 2

Сравнительный анализ обеспеченности витамином D обследуемых детей раннего возраста с контрольной группой (подростки)

	Возрастная группа		p
	0-3 года	подростки	
Концентрация 25(OH)D, нг/мл (Me (25%; 75%))	46,0 (27,0; 59,0)	18,2 (12,0; 28,0)	< 0,001
Обеспеченность витамином D, абс. (%): дефицит	18 (14,4)	17 (56,7)	< 0,001
тяжелый дефицит	5 (4,0)	7 (23,3)	0,002
недостаточность	19 (15,0)	7 (23,3)	0,425
оптимальный уровень	88 (70,4)	6 (20,0)	< 0,001

Таблица 3

Сравнительный анализ обеспеченности витамином D детей исследуемых возрастных групп, проживающих в г. Хабаровске и г. Москве

Обеспеченность витамином D, абс. (%)	Возрастная группа					
	0–3 лет	0–3 лет	p	подростки	подростки	p
Дефицит	18 (14,4)	45 (17,5)	0,014	17 (56,7)	496 (65,0)	0,041
Тяжелый дефицит	5 (4,0)	4 (1,6)		7 (23,3)	75 (9,8)	
Недостаточность	19 (15,0)	69 (27,0)		7 (23,3)	211 (27,7)	
Оптимальный уровень	88 (70,4)	142 (55,5)		6 (20,0)	56 (7,3)	

Примечание. Жирным шрифтом выделены данные, опубликованные Кондратьевой Е.И. и соавт. [4]

10,519 и ОШ = 20,596; 95% ДИ 5,948–71,323). Полученные данные сравнительного анализа указывают на, вероятно, большую приверженность к дотации холекальциферола у детей первых трех лет жизни и её отсутствие в более старших возрастных группах.

Полученные в ходе нашего исследования данные согласуются с результатами Кондратьевой Е.И. и соавт. в сплешном исследовании групп в 2021 г. в г. Москва (дети менее 3 лет до взрослых 76 лет и старше), показавшими, что содержание 25(OH)D находится на достаточном уровне лишь в младшем возрасте, сразу после достижения ребенком возраста 3 лет наблюдается биохимическая манифестация дефицита 25(OH)D, а далее недостаточность и дефицит 25(OH)D сохраняются в течение всей последующей жизни, причем самая минимальная концентрация 25(OH)D отмечена именно в период активного роста организма (с 11 до 21–22 лет) и в старческом возрасте [4] (табл. 3).

При сравнении обеспеченности витамином D обследуемых детей в возрасте 0–3 лет и подростков г. Хабаровска и г. Москвы была отмечена односторонняя тенденция распространенности низкого статуса и оптимальной обеспеченности витамином D, однако выявлены статистически значимые различия ($p = 0,014$ и $p = 0,041$ соответственно). Различия главным образом заключаются в более высоких показателях адекватного уровня витамина D в организме детей г. Хабаровска, который в 1,5 раза чаще встречался в группе детей 0–3 лет (70,4% и 55,5% соответственно, $p = 0,006$) и в 3 раза чаще у подростков (20,0% и 7,3% соответственно, $p = 0,029$). Кроме того, недостаточность витамина D в младшей возрастной группе преобладала у детей, проживающих в Москве (27,0% и 15,0% соответственно, $p = 0,011$), а

тяжелый дефицит был наиболее распространен у подростков Хабаровска (23,3% и 9,8% соответственно, $p = 0,038$). Следует ещё раз подчеркнуть, что выявленные различия не исключают схожей динамики распространенности низкого статуса витамина D у детей, проживающих в разных регионах России, а только обращают внимание на климатогеографические особенности сравняемых территорий, а именно, географическую широту и годовое количество часов солнечного сияния, определяющих уровень инсоляции, а также образ жизни и особенности рационов питания детей – факторы, которые необходимо учитывать при коррекции дефицита и недостаточности витамина D врачами педиатрического профиля.

Заключение. В результате проведенного исследования низкий статус витамина D был выявлен у каждого третьего ребенка в возрасте от 0 до 3 лет (29,6%). Дефицит и недостаточность витамина D у детей в возрасте от 0 до 3 лет диагностированы в 14,4 и 15,0% случаев соответственно.

Сравнительный анализ обеспеченности витамином D показал снижение концентрации 25(OH)D в организме детей и, соответственно, увеличение показателей распространенности его низкого статуса по мере взросления, при этом наиболее уязвимой группой являются подростки.

Для реализации костных и внекостных эффектов витамина D необходимо поддержание концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне 40–70 нг/мл [10], что невозможно при имеющемся типе питания и проживании детей в относительно высоких широтах [6], и, следовательно, требует назначения с профилактической и лечебной целью холекальциферола в виде моновитамина или в составе витаминно-минеральных комплексов [3]. Коррекция де-

фицита витамина D – это управляемый фактор улучшения здоровья детского населения, снижения показателей заболеваемости инфекционной и неинфекционной патологией, повышения репродуктивного потенциала страны, и, в дальнейшем, оптимизации социально-демографических показателей системы здравоохранения, таких как рождаемость, смертность, продолжительность жизни населения.

Литература

1. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2016. №. 60. С. 57–61.
2. Борисенко Е.П., Romantsova E.B., Babtseva A.F. Vitamin D provision for children and adults of the Amur region // Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2016. No. 60. P. 57–61.
3. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / Захарова И.Н. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т.94, №. 1. С. 62–67.
4. Results of the multicenter study "RODNICHOK" on the study of vitamin D deficiency in young children in Russia / Zakharova I.N. [et al.] // Pediatrics. G. Sperans Journal. 2015. Vol. 94, No.1. P. 62–67.
5. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витамин D – алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом // Медицинский совет. 2022. Т.16, №6. С. 181–191. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191.
6. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin D is an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency // Medical advice. 2022. Vol.16, No. 6. P. 181–191. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191.
7. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды / Кондратьева Е.И. [и др.] // Медицинский совет. 2021. №12. С. 294–303. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-294-303.
8. Assessment of vitamin D availability in different age periods / Kondratieva E.I. [et al.] // Medical Council. 2021. No.12. P. 294–303. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-294-303.
9. Усугубление дефицита витамина D от рождения до старшего школьного возраста в г. Хабаровска в осенне-зимний сезон / Сенькевич О.А. [и др.] // Вопросы практич. педиатрии. 2023. Т.18, №. 6. С. 84–88.
10. Aggravation of vitamin D deficiency from birth to high school age in Khabarovsk in the autumn-winter season / Senkevich O.A. [et al.] // Questions of practical pediatrics. 2023. Vol.18, No. 6. P. 84–88.
11. Сенькевич Ю.Г., Чернобровкина М.А., Ковальский Ю.Г. Обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в разных географических зонах (48–52° северной широты): одномоментное исследование // Вопросы современ. педиатрии. 2022. Т.21, №. 6. С. 487–492. DOI: 10.15690/vsp.v21i6.2461.
12. Senkevich O.A., Chernobrovkina M.A., Kovalsky Yu.G. Vitamin D provision for children aged 7–8 years living in different geographical zones (48–52° north latitude): simultaneous research // Issues of modern pediatrics. 2022. Vol.21, No. 6. P. 487–492. DOI: 10.15690/vsp.v21i6.2461.

7. Союз педиатров России [и др.]. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ. 2021. 116 с.

Union of Pediatricians of Russia [et al.]. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". M.: Pediatrician. 2021. 116 p.

8. Cashman K.D. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data // *Endocr Connect*. 2022. Vol. 11(1). e210282. DOI: 10.1530/EC-21-0282.

9. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / Cashman K.D. [et al.] // *Am J Clin Nutr*. 2016. Vol. 103. P. 1033–44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873.

10. Chen Z., Lv X., Hu W., Qian X., Wu T., Zhu Y. Vitamin D Status and Its Influence on

the Health of Preschool Children in Hangzhou // *Front Public Health*. 2021. Vol. 9. 675403. DOI: 10.3389/fpubh.2021.675403.

11. Yang C., Mao M., Ping L., Yu D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among 460,537 children in 825 hospitals from 18 provinces in mainland China // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99(44). e22463. DOI: 10.1097/MD.00000000000022463. DOI:10.1186/s40824-019-0179-5

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А.К. Оконешникова, А.А. Калинин, В.А. Бывальцев

ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

DOI 10.25789/УМЖ.2024.87.06

УДК 616–082

Проведен систематический обзор литературы, основанный на результатах использования интервенционных методов лечения хронического болевого синдрома ХБС в онкологической практике. По результатам систематического обзора выявлено, что существует необходимость в разработке специализированных критериев выбора интервенционного метода и создания алгоритма лечения фармакорезистентного ХБС у пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкологическая боль, нейролизис чревного сплетения, нейродеструкция, нейромодуляция, паллиативная помощь

A systematic review of the literature was conducted based on the results of the use of interventional methods for the treatment of chronic pain syndrome in oncological practice. The results of the systematic review revealed that there is a need to develop specialized criteria for the selection of an interventional method and to create an algorithm for the treatment of drug-resistant chronic pain syndrome in oncological patients.

Keywords: chronic pain syndrome, cancer pain, celiac plexus neurolysis, neurodestruction, neuromodulation, palliative care

Введение. В последнее десятилетие отмечается тенденция к повышению заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) [7, 8]. По данным базы данных Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), к 2040 г. ожидается увеличение впервые выявленных случаев ЗНО на 47% (28,4 млн), и следовательно, прогнозируется неуклонный рост пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС), обусловленным опухолевым процессом [19].

ОКОНЕШНИКОВА Алена Константиновна – к.м.н., доцент Медицин. ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, alena-okoneshnikova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1556-3095>; **КАЛИНИН Андрей Андреевич** – к.м.н., доцент Иркутского гос. медицин. ун-та, <http://orcid.org/0000-0002-6059-4344>; **БЫВАЛЬЦЕВ Вадим Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Иркутского ГМУ; проф. Иркутской ГМА ПО, byval75vadim@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>.

ХБС в онкологической практике является одним из основных симптомов, причиняющих эмоциональные и физические страдания при ЗНО. Установлено, что у 78–90% пациентов с генерализованными формами ЗНО боль является ведущим симптомом основного заболевания, что в значительной степени снижает качество жизни пациентов, представляя серьезную медицинскую и социальную проблему [7, 23].

В настоящий момент Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) разработана новая классификация, которая предусматривает этиологию и патогенез ХБС при ЗНО [9].

В лечении болевого синдрома используют наркотические и ненаркотические анальгетики по трехступенчатой схеме ВОЗ [1, 2]. Данные исследований, посвященных эффективности противоболевой терапии, свидетельствуют, что ее результативность достигает 35–80%. При недостаточной

эффективности «анальгетической лестницы» ВОЗ рекомендовано применять в лечении ХБС интервенционные методики [1, 3, 5, 21]. Такие способы лечения ХБС можно разделить на две категории: нейромодуляция и нейродеструкция [1–3, 8]. Систематизация и анализ информации применения основных методов нейромодуляции и нейродеструкции при ХБС у пациентов онкологического профиля легли в основу проведенного исследования.

Цель исследования – провести систематический обзор литературы, основанный на результатах использования интервенционных методов лечения ХБС в онкологической практике.

Материалы и методы исследования. Стратегия поиска и отбора литературных данных. Проведен систематический поиск специализированной литературы на русском и на английском языках в базах данных Medline, Cochrane Library и eLibrary, опубликованной в период с января

1970 по декабрь 2023 г., посвященной интервенционным методам лечения ХБС у пациентов онкологического профиля. Поиск произведен с использованием ключевых слов для англоязычных баз данных «neurolysis of the celiac plexus», «intrathecal opioid administration in the treatment of pain in cancer patients», «peripheral nerve blocks for oncology», и для системы eLibrary «нейролизис чревного сплетения», «морфиновые помпы в онкологии», «периферические блокады в онкологии». Полученные данные оценивались двумя независимыми экспертами, любые возникающие разногласия между специалистами регулировались путем группового обсуждения. На втором и третьем этапах производились анализ абстрактов, исключение статей, не соответствующих критериям включения, и изучение полнотекстовых публикаций (рисунок).

Данное исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и мета-анализов PRISMA [28].

Критерии отбора в исследование литературных источников:

Включены: 1) ретроспективные и проспективные когортные исследования, исследования случай-контроль, систематические обзоры, клинические случаи, изучающие способы малоинвазивных хирургических

вмешательств при лечении ХБС в онкологической практике;

2) виды оперативных вмешательств: чрескожный и трансгастральный нейролизис чревного сплетения, имплантируемые программируемые морфиновые помпы, периферические блокады нервных сплетений;

3) дизайн исследований: все типы исследований, описывающих использование интервенционных методов лечения ХБС у пациентов онкологического профиля.

Оценка риска предвзятости и систематической ошибки исследований. Риск систематических ошибок определен с помощью шкалы Newcastle-Ottawa [30].

Результаты. Поиск литературных данных. В настоящий систематический обзор вошло 15 публикаций, в которых применялись интервенционные методы лечения ХБС в онкологической практике [1, 4-6, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 20, 22-24, 26] (таблица).

В систематическом обзоре представлены наиболее часто используемые методы лечения ХБС в онкологической практике.

Нейромодулирующие методы лечения ХБС. Интратекальное и интраспинальное введение опиоидных средств. К нейромодулирующим методам лечения относят интратекальное и эпидуральное введение опиоидных средств [23, 27, 29]. Впер-

вые в 1979 г. Wang с соавт. применили и доказали эффективность интратекальных инъекций морфина в лечении ХБС у онкологических пациентов. Основным преимуществом таких способов введения является адекватное обезболивание при низких дозах опиоидов и длительном периоде их действия, что существенно снижает вероятность развития побочных лекарственных последствий [25]. Механизм действия такой терапии связан с воздействием на вещество желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга [5, 20, 23].

При выборе способа интервенционного лечения ХБС необходимым является детальный отбор пациентов, который включает в себя определение общесоматического и психического статуса, этиологию и патогенез ХБС, а также прогнозируемую продолжительность жизни [11, 14].

Чрескожные имплантируемые эпидуральные катетеры на сегодняшний день в большинстве случаев применяют в раннем послеоперационном периоде, для облегчения острого болевого синдрома, а также используют для тестового исследования перед установкой длительной интратекальной терапии морфиновой помпой, особенно при относительно неблагоприятном прогнозе для жизни (менее 3 мес.) [20, 23]. К недостаткам этих устройств следует отнести развитие локальной и ге-



Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в систематический обзор

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Авторы	Количество пациентов	Средний возраст пациентов	Дизайн исследования	Уровень доказательности	Балл по шкале Newcastle-Ottawa	Метод интервенционного лечения	Продолжительность наблюдения (мес.)
Carvajal с соавт., 2018 [5]	93	61,1	Ретроспективное	3	2	Имплантируемые программируемые морфиновые помпы	3
Stearns с соавт., 2020 [20]	1403	59	Проспективное, когортное	3	6	Имплантируемые программируемые морфиновые помпы	12
Pacheco-Feijóо с соавт., 2023 [17]	-	-	Мета-анализ	1	6	Трансгастральный нейролизис чревного сплетения	-
Геворкян Т. Г. с соавт., 2023 [1]	12	-	Ретроспективное, когортное	3	2	Трансгастральный нейролизис чревного сплетения	2
Koulouris с соавт., 2021 [15]	727	-	Систематический обзор и мета-анализ	1	6	Трансгастральный нейролизис чревного сплетения	-
Wong с соавт., 2007 [22]	25	55	Ретроспективное, когортное	3	3	Межреберные блокады	1
Darabad с соавт., 2020 [10]	3	65	Клинический случай	3	-	Селективная блокада звездчатого ганглия	3
Luo с соавт., 2022 [26]	-	-	Обзор литературы	5	-	Пункционные вмешательства на звездчатом ганглии	-
Motoyama с соавт., 2023 [24]	1	55	Клинический случай	3	-	Трансгастральный нейролизис чревного сплетения	-
Sakamoto с соавт., 2010 [18]	67	-	Ретроспективное, когортное	3	2	Трансгастральный нейролизис чревного сплетения	1
Carozza с соавт., 2021 [23]	-	-	Обзор литературы	5	-	Имплантируемые программируемые морфиновые помпы	-
Bentley с соавт., 2014 [4]	5	64	Ретроспективное, когортное	3	2	Имплантируемые программируемые морфиновые помпы	3
Candido с соавт., 2017 [6]	-	-	Обзор литературы	1	-	Нейролизис чревного сплетения, селективные блокады	-
Zheng с соавт. [11]	54	66.40±18.52	Проспективное, когортное	3	3	Имплантируемые программируемые морфиновые помпы	3
Duarte с соавт. [14]	3043	-	Мета-анализ	1	6	Имплантируемые программируемые морфиновые помпы	16

нерализованной инфекции, миграцию, перекручивание и обструкцию катетеров [5, 14]. В опубликованной работе Hsieh с соавт. оценили эффективность и безопасность эпидурального введения опиоидов у онкологических пациентов в терминальной стадии заболевания. Систематический обзор включал 9 рандомизированных исследований (n=340) и 15 обсервационных исследований (n=926). Авторами установлено, что эпидуральное введение опиоидов в сочетании с местными анестетиками или адъювантами оказывали лучший анальгетический эффект. Также выявлено отсутствие значимой разницы по динамике болевого синдрома между болюсным введением и не-

прерывной эпидуральной инфузией морфина [13].

На сегодняшний день успешно применяется метод дозированного интратекального введения опиоидных анальгетиков с помощью программируемых помп. Одним из преимуществ данных систем является эффективное поддержание более низкой концентрации морфина в цереброспинальной жидкости [13, 16, 20, 25].

Механизм действия наркотических анальгетиков, введенных интратекально, связан с ингибированием высвобождения нейротрансмиттеров опиоидными рецепторами, расположенными во II пластинке заднего рога спинного мозга. Помпы с про-

граммным управлением подходят для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 мес. [21, 23]. Из осложнений такой анальгезии встречаются задержка мочеиспускания, потливость, тошнота, рвота, эйфория, центральная депрессия, ортостатическая гипотензия и тахифилаксия [4, 13, 14].

В исследовании Carvajal с соавт. изучены результаты хирургического лечения 93 пациентов с ЗНО поджелудочной железы: в 70 случаях выполнялась имплантация морфиновой программируемой помпы и в 23 – имплантация портов и внешних насосов. Все пациенты получали смесь морфина и анальгетиков – ропивакаина (n=89), зиконотида (n=75),

клонидина ($n=25$). Медиана выживаемости составила 91 день. Авторами установлено, что снижение болевого синдрома вдвое отметили 78,8% пациентов с имплантированной системой и 44,4% пациентов с внешними насосами и портами [5].

В мультицентровом проспективном исследовании на 1403 респондентах онкологического профиля с ХБС проведена оценка эффективности и безопасности интратекальной терапии опиоидными анальгетиками. Наиболее распространенными локализациями ЗНО являлись легкие, молочная железа, толстая/прямая кишка, поджелудочная железа, предстательная железа. Авторы оценили продолжительность жизни после имплантации помпы: полугодовая продолжительность жизни составила 39%, годовая – 24, двухлетняя – 16, трехлетняя – 11, десятилетняя – 5%. Информацию о динамике выраженности болевого синдрома авторам удалось собрать у 283 пациентов. Установлено, что интратекальное введение опиоидов снизило уровень боли и сохранило эффект через 6 ($n=103$) и 12 ($n=55$) мес. Также выявлено улучшение качества жизни по опроснику EuroQoL-5 D ($n=41$) через 6 мес. после процедуры. У 3,2% пациентов зарегистрированы осложнения, связанные с эксплуатацией помпы и потребовавшие ее замены [20].

Мета-анализ, включающий 22 исследования, показал, что интратекальное использование опиоидных анальгетиков и стимуляция спинного мозга являются эффективными и безопасными методами при лечении ХБС онкологического генеза [17].

Нейродеструктивные методы лечения хронического болевого синдрома. Чрескожный и трансгастральный нейролизис чревного сплетения. Нейродеструктивные методы лечения ХБС у онкологических пациентов применяются при неэффективности «анальгетической лестницы», у пациентов с неконтролируемым болевым синдромом [2, 20]. Наиболее часто из группы нейро-деструктивных методов применяются нейролизис чревного сплетения, периферические и плексусные блокады, лазерные и радиочастотные деструкции корешков спинномозговых нервов [3, 12, 17, 24].

Нейролизис (невролиз, нейроабляция) – это процесс стойкого разрушения афферентных волокон периферической нервной системы (хирургическое, химическое, термическое),

в основе которого лежит введение в чревное сплетение 96%-ного раствора этилового спирта [12]. Наиболее характерными осложнениями манипуляции являются: ортостатическая гипотензия, диарея, постинъекционная гематома, пневмоторакс, абсцесс и перитонит [3, 17]. Нейролизис чревного сплетения показан пациентам при ЗНО верхних отделов желудочно-кишечного тракта, преимущественно при неоперабельном поражении поджелудочной железы [18, 24].

В проведенном метаанализе Pacheco-Feijó с соавт. сравнили эффект чрескожного эндоскопического нейролизиса и традиционного фармакологического лечения пациентов с ХБС при ЗНО, локализованных в верхнем этаже брюшной полости. Всего исследовано 744 публикации в период 2000–2021 гг., в базах данных PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Из них 13 рукописей отобраны для качественного анализа, 3 из которых соответствовали критериям количественного синтеза и эффективности процедуры. Установлено, что болевой синдром значительно уменьшился в группе нейролизиса по сравнению с группой, которая использовала только фармакологическое лечение. Среди побочных последствий манипуляции в 21-37% случаев регистрировались ортостатическая гипотензия, диарея и боль в месте пункции [20].

В исследовании Геворкян с соавт. ретроспективно изучены результаты нейролизиса у 12 пациентов с неоперабельным ЗНО поджелудочной железы, сопряженным с ХБС. Авторы сообщили, что в 9 (75%) случаях отмечено стойкое снижение болевого синдрома, а в 3 (25%) - в связи с сохраняющимся болевым синдромом потребовался повторный нейролизис [1].

Трансгастральный нейролизис чревного сплетения под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-НЛ) на сегодняшний день является одним из наиболее востребованных способов лечения ХБС верхних отделов ЖКТ, который внедрили в 1966 г. Wiersema M.J. и Wiersema L.M [1].

В метаанализе Koulouris с соавт. исследована эффективность и безопасность эндоскопического нейролизиса при ЗНО поджелудочной железы в зависимости от точки доступа иглы: центральный, двусторонний или невролиз чревных ганглиев. Из 136 публикаций, посвященных данной те-

матике, 26 использованы для полнотекстового качественного анализа. Авторы сообщили об отсутствии значительной разницы по динамике снижения болевого синдрома между тремя методиками, общее уменьшение болевого синдрома после ЭУС-НЛ составило 68% (61-74%) на 2-й нед. после манипуляции и 53% (45-62%) на 4-й нед. [15].

Периферические блокады нервных сплетений. Периферические и плексусные блокады в онкологической практике используются в качестве дополнительного метода обезболивания в комбинации с «анальгетической лестницей» и сочетаются с мультимодальным подходом [3]. Такие методики применяются при ХБС, возникающем в области иннервации одного или нескольких нервов [3, 22, 26].

Блокада межреберных нервов является частым методом для купирования ХБС, возникающего в области деструкции ребер метастатическим очагом поражения при ЗНО молочной железы, легких, грудины, и сопряжена с высокой вероятностью развития пневмоторакса. В специализированной литературе практически нет сведений о результатах использования данной процедуры. В 2007 г. опубликована клиническая серия из 25 пациентов, перенесших нейрוליтическую межреберную блокаду. Установлено, что у 80% пациентов наблюдалось уменьшение боли более чем на 50% [22].

Пациенты с ЗНО в области головы и шеи представляют собой наиболее уязвимую группу с частым риском развития опиоидной зависимости вследствие высокой потребности в наркотических препаратах. На сегодняшний день для купирования болевого синдрома у данной группы пациентов эффективно используют блокаду звездчатого ганглия под УЗ-контролем [3, 26]. Эта невральная структура расположена вдоль латеральной границы тел C_{VII} , Th_1 позвонков, в некоторых случаях – на нижнем крае тела C_{VI} позвонка. Противоположанием к выполнению блокады является контралатеральная пневмомонэктомия, сопровождающаяся риском развития пневмоторакса [26]. В исследовании Darabad с соавт. представлены данные 3 пациентов с ЗНО головы и шеи, которым выполнялась блокада звездчатого ганглия с использованием 0,25% Бупивакаина. В результате авторы сообщили о снижении болевого синдрома в среднем

на 5,33±4,16 см, эффективность которого сохранялась в срок до 3 мес. Авторы заявили об отсутствии осложнений после процедуры [10].

Обсуждение. В 15–30% случаев ХБС, обусловленного онкологическим процессом, применение «анальгетической лестницы» не обеспечивает достаточного обезболивающего эффекта [1-3, 7, 22, 25]. Целью проведенного систематического обзора являлся поиск и анализ результатов эффективности использования интервенционных методов лечения ХБС в онкологической практике. Основываясь на изучении опубликованной специализированной литературы, наиболее часто используемыми методиками в онкологии являются нейрлизис чревного сплетения и имплантация программируемых морфиновых помп. В отношении использования селективных блокад у пациентов онкологического профиля в современной литературе информации представлено крайне мало. Найдено только одно исследование, посвященное серии случаев применения межреберных нейролитических блокад, где эффективность метода составила 80% [22].

По данным проведенного систематического обзора выявлено отсутствие научно обоснованных рекомендаций по использованию интервенционной хирургии онкологической боли в клинической практике.

На сегодняшний день ведутся активные дискуссии о сроках проведения интервенционных процедур, при этом недостаточная систематизация результатов их использования сопряжена с отсутствием единого лечебно-алгоритма.

Ограничения исследования.

Проведенный систематический обзор имеет ряд ограничений, которые необходимо учесть при интерпретации его результатов. Большинство работ выполнены на основе нерандомизированных исследований, а также не все исследования имеют высокое или среднее методологическое качество. Также одним из недостатков является то, что некоторые авторы не учитывали показатели функционального статуса, качества и продолжительности жизни исследуемых пациентов. В анализируемых источниках не представлена информация об эффективности интервенционных методов в зависимости от стадии опухолевого процесса, распространенности онкологического субстрата, общего соматического состояния пациента.

Заключение. По результатам проведенного систематического обзора установлено, что интервенционные методы лечения хронического болевого синдрома являются высокоэффективными у пациентов онкологического профиля и обеспечивают дополнительную возможность обезболивания помимо традиционной «анальгетической лестницы». Кроме лечения рефрактерной боли интервенционные методы могут быть использованы в тех случаях, когда побочные эффекты опиоидных анальгетиков не позволяют в оптимальном объеме контролировать болевой синдром.

Имеется необходимость в разработке критериев и единого объективного алгоритма использования интервенционных методов лечения хронического болевого синдрома у онкологических пациентов, что будет способствовать дальнейшему их развитию и интенсификации внедрения в клиническую рутинную практику.

Литература

1. Геворкян Т.Г., Файнштейн И.А., Стилиди И.С. Нейрлизис чревного сплетения в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы // Тазовая хирургия и онкология. 2023. Т. 13, №2. С. 11–16.
2. Gevorkyan T.G., Fainshtein I.A., Stilidi I.S. Neurolysis of the celiac plexus in the treatment of chronic pain syndrome in patients with unresectable pancreatic cancer // Pelvic surgery and oncology. 2023. Т. 13, No. 2. P. 11–16.
3. Пункционные методы лечения в нейрохирургической практике: учебное пособие / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, А.К. Окoneshnikova, Э.И. Сатардинова. Иркутск: ИГМУ, 2023. 97 с.
4. Puncture methods of treatment in neurosurgical practice: textbook / V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, A.K. Okoneshnikova, E.I. Sataridinova // Irkutsk - IGMU, 2023. 97 p.
5. A standardized anesthetic/analgesic regimen compared to standard anesthetic/analgesic regimen for patients with high-risk factors undergoing open lumbar spine surgery: a prospective comparative single-center study/ V. A. Byvaltsev, V.Yu. Goloborodko, A.A. Kalinin, V.V. Shepelev, Yu.Ya. Pestryakov, K.D. Riew / Neurosurgical Review.2023.46. 95. DOI: 10.1007/s10143-023-02005-4
6. Bentley J.N., Viswanathan A., Rosenberg W.S., Patil P.G. Treatment of medically refractory cancer pain with a combination of intrathecal neuromodulation and neurosurgical ablation: case series and literature review // Pain Med. 2014. Vol. 15(9). P. 1488–1495. DOI: 10.1111/pme.12481.
7. Carvajal G, Dupoiron D, Seegers V. Intrathecal Drug Delivery Systems for Refractory Pancreatic Cancer Pain: Observational Follow-up Study Over an 11-Year Period in a Comprehensive Cancer Center// Anesth Analg. 2018. Vol. 126(6). P.2038–2046. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002903
8. Candido K.D., Kuser T.M., Knezevic N.N. New Cancer Pain Treatment Options // Curr Pain

Headache Rep. 2017. Vol. 21(2). P. 12. DOI: 10.1007/s11916-017-0613-0.

7. Cancer Pain and Quality of Life/ C. Rodriguez, M. Ji., H.L. Wang., T. Padhya., S.C. McMillan // J Hosp Palliat Nurs. 2019. 21(2). P. 16–123. DOI: 10.1097/NJH.0000000000000507.

8. Cancer- and Non-cancer Related Chronic Pain: From the Physiopathological Basics to Management/ A. Sica., B. Casale., MTD. Dato., A. Calogero., A. Spada., C. Sagnelli., M. Santagata., P. Buonavolontà., A. Fiorelli., A. Salzano., C.A. Dodaro., E. Martinelli., E.Saracco., T.Troiani., D.Tammaro., F.Ciardello., A.Papa // Open Med (Wars). 2019. Vol. 7(14). P. 761–766. DOI: 10.1515/med-2019-0088.

9. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) / R.D. Treede, W. Rief., A. Barke., Q. Aziz, M.I. Bennett., R. Benoliel., M. Cohen., S. Evers., N.B. Finnerup., M.B. First, M.A. Giambardino., S. Kaasa., B. Korwisi., E. Kosek., P.Lavand'homme., M. Nicholas., S.Perrot., J.Scholz., S. Schug., B.H. Smith, P. Svensson., JWS.Vlaeyen., S.J.Wang // Pain. 2019. Vol. 160(1). P. 19–27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.

10. Darabad R.R., Kalangara J.P, Woodbury A. Case Series: Cancer-Related Facial Pain Treated with Stellate Ganglion Block // Palliat Med Rep. 2020. Vol. 2(1). P. 290–295. DOI: 10.1089/pmr.2020.0042.

11. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study/ S. Zheng, L. He., X. Yang., X. Li., Z. Yang // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96(11). P. 6354. DOI: 10.1097/MD.00000000000006354.

12. Endoscopic ultrasonography-guided celiac plexus neurolysis in patients with unresectable pancreatic cancer: An update / G. Pérez-Agüedo, D.M. de la Mata., C.M. Valenciano., I.F. Sainz // World J Gastrointest Endosc. 2021. Vol. 16 (10). P. 460–472. DOI: 10.4253/wjge.v13.i10.460.

13. Efficacy of epidural analgesia for intractable cancer pain: A systematic review / Y.L. Hsieh., H.Y. Chen., C.R. Lin., C.F. Wang C.F // Pain Pract. 2023. Vol. 23(8). P. 956–969. DOI: 10.1111/papr.13273.

14. Effectiveness and Safety of Intrathecal Drug Delivery Systems for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Duarte., S. Copley., S. Nevitt., M. Maden., A.M. Al-Ali, D. Dupoiron., S. Eldabe // Neuromodulation. 2023. Vol. 26 (6). P. 126–1141. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.03.003. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35422368.

15. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis (EUS-CPN) technique and analgesic efficacy in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis/ A.I. Koulouris., L. Alexandre., A.R. Hart., A.Clark // Pancreatolgy. 2021. Vol. 21(2). P. 434–442. DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.016.

16. Epidural Steroid Injections for the Management of Spinal Malignancy-Related Pain: A Pragmatic Review and Retrospective Study/ D.C. Oh., L. Rispoli., P. Ghosh., A.Gulati// Pain Pract. 2021. Vol. 21(3). P. 85–298. DOI: 10.1111/papr.12957.

17. Efficacy and Safety of Celiac Plexus Neurolysis in the Treatment of Chronic Pain Secondary to Oncological Pathology of the Upper Hemibelly: A Systematic Review and Meta-Analysis / G.M. Pacheco-Feijóo., J.P. Amado-Tineo., R. Plancarte-Sánchez., C.C. Valdivia., J.M. López-Millán // Indian J Palliat Care. 2023. 29(4). P.394–406. DOI 10.25259/IJPC_203_2022.

18. EUS-guided broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25-gauge

needle / H. Sakamoto., M. Kitano., K. Kamata., T. Komaki., H. Imai, T. Chikugo., Y. Takeyama., M. Kudo // *Am J Gastroenterol.* 2010. Vol. 105(12). P. 2599–2606. DOI: 10.1038/ajg.2010.339.

19. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries/ H. Sung., J. Ferlay, R.L. Siegel., M. Laversanne., I. Soerjomataram., A. Jemal, F. Bray // *CA Cancer J Clin.* 2021. 71(3). P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338

20. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry/ L.M. Stearns., A. Abd-Elseyed, C. Perruchoud., R. Spencer., K. Hammond., K. Stromberg., T. Weaver // *Anesth Analg.* 2021. Vol. 30(2). P. 289–297. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004425. PMID: 31567325

21. Interventional pain management in cancer patients—a scoping review/ M.H. Habib., M. Schlögl., S. Raza., M. Chwistek, A. Gulati // *Ann Palliat Med.* 2023. Vol. 12(6). P. 1198–1214. DOI: 10.21037/apm-23-433.

22. Intercostal nerve blockade for cancer pain: effectiveness and selection of patients / F.C.

Wong., T.W. Lee., K.K. Yuen., S.H. Lo, W.K. Sze, S.Y. Tung // *Hong Kong Med J.* 2007. Vol. 13. P. 266–270.

23. Narrative review of intrathecal drug delivery (IDD): indications, devices and potential complications / M.A. Capozza., S. Triarico., S. Mastrangelo., G. Attinà., P. Maurizi., A. Ruggiero // *Ann Transl Med.* 2021. Vol. 9(2). P. 186. DOI: 10.21037/atm-20-3814.

24. Percutaneous retrocral versus ultrasound-guided coeliac plexus neurolysis for refractory pancreatic cancer pain / Y. Motoyama., H. Sato., Y. Nomura., N. Obata, S. Mizobuchi // *BMJ Support Palliat Care.* 2023. Vol. 13. P. 81–83. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002246.

25. Pain relief by intrathecally applied morphine in man / J.K. Wang., L.A. Naus., J.E. Thomas // *Anesthesiology.* 1979. Vol. 50(2). P. 149–151. DOI: 10.1097/0000542-197902000-00013. PMID: 373503.

26. Stellate ganglion intervention for chronic pain: A review / Q. Luo., S. Wen., X. Tan., X. Yi., S. Cao // *Ibrain.* 2022. Vol. 28:8(2). P. 210–218. DOI: 10.1002/ibra.12047.

27. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action/

J. Caylor., R. Reddy., S. Yin., C. Cui., M. Huang., C. Huang., R. Ramesh., D.G. Baker, A. Simmons., D. Souza., S. Narouze., R. Vallejo., I. Lerman // *Bioelectron Med.* 2019. Vol. 28. P. 5–25 DOI: 10.1186/s42234-019-0023-1.

28. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration / A. Liberati., D.G. Altman., J. Tetzlaff., C. Mulrow., P.C. Gøtzsche., J.P. Ioannidis., M. Clarke., P.J. Devereaux., J. Kleijnen., D. Moher // *J. Clin. Epidemiol.* 2009. Vol. 62(10). P. 34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.

29. The Rate of Infectious Complications After Intrathecal Drug Delivery System Implant for Cancer-Related Pain Is Low Despite Frequent Concurrent Anticancer Treatment or Leukopenia/ J. E. Sindt., S.D. Larsen., A.P. Dalley., W.H. Collier., S.E. Brogan // *Anesth Analg.* 2020. Vol. 131(1). P. 280–287. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004639

30. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses / G.A. Wells, B. Shea., D. O'Connell, J. Peterson., V. Welch., M. Losos., P. Tugwell // URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.07

УДК 616.37.-002-06:616.342-06

В.В. Савельев, М.Н. Маркова, М.М. Винокуров

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ В ПЕРВОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Целью исследования явилась клиническая оценка эффективности разработанной нами лечебной тактики с применением коллоидного раствора Декстран-40 у больных с нарушениями моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки при остром деструктивном панкреатите в первой фазе течения заболевания. Использование методики с применением коллоидного раствора Декстран-40 показало большую эффективность в отношении скорости снижения интрадуоденального давления по сравнению со стандартной для этой цели используемой методики продленной назогастроюанальной декомпрессии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В том числе это позволило улучшить непосредственные результаты лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит, моторно-эвакуаторная функция, дуоденостаз

The purpose of the study was clinical evaluation of the effectiveness of the treatment tactics developed by us using a Dextran-40 colloidal solution in patients with duodenal MEF disorders with ADP in the first phase of the disease. The use of the technique using the colloidal solution of Dextran-40 showed greater effectiveness in terms of the rate of reduction in intraduodenal pressure compared to the standard method of prolonged nasogastrjejunal decompression of the upper gastrointestinal tract used for this purpose. Among other things, this made it possible to improve the immediate results of treatment.

Keywords: acute pancreatitis, motor-evacuation function, duodenostasis.

Медицинский ин-т Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова: **САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич** – д.м.н., доцент, проф., vvsaveliev@mail.ru, **МАРКОВА Мария Николаевна** – ст. препод., **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Введение. В настоящее время проблема острого деструктивного панкреатита (ОДП) и его осложнений является одной из самых сложных в современной неотложной хирургии органов брюшной полости. Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании разных методов диагностики, тактики интенсивной терапии, хирургического

лечения с применением малоинвазивных технологий, летальность при деструктивном панкреатите на протяжении последнего десятилетия сохраняется на достаточно высоком уровне и составляет 15–40% [9], при инфицированных формах и развитии панкреатогенного сепсиса может достигать 65% [3].

В патогенезе многих заболеваний органов панкреатобилиарной системы, в том числе острого панкреатита, особое место занимает проблема нарушения моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) двенадцатиперстной кишки [8]. В медицинской литературе данная патология может описываться под разными названиями: дуоденальный стаз, мегадуоденум, хроническая дуоденальная непроходимость, дискинезия двенадцатиперстной кишки и т.д. Однако при ОДП, в отличие от многих других ситуаций, дуоденальный стаз (ДС) носит острый характер [4]. Кроме того ДС является составной частью более значимого процесса, развивающегося на фоне ОДП, - синдрома кишечной недостаточности (СКН). В свою очередь СКН, как считают некоторые исследователи [1, 2, 4, 10], является причиной развития широкого спектра инфекционных осложнений при ОДП. Нетривиальной задачей является и то, что коррекция МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП может осуществляться довольно продолжительный период времени, учитывая фазность заболевания, наличие или отсутствие тех или иных форм осложнений заболевания, необходимость в проведении оперативных вмешательств, что также может сказаться на эффективности проводимых корригирующих мероприятий. Все это создает предпосылки к более углубленному изучению данной проблемы современной неотложной панкреатологией, поиску путей скорейшего решения этого вопроса.

Несмотря на то, что в наше время достигнут существенный прогресс в понимании общих принципов лечения ОДП и части его осложнений, остаются нерешенными, как мы указывали выше, вопросы коррекции нарушений МЭФ двенадцатиперстной кишки. В разные периоды времени разные авторы предлагали те или иные методы коррекции нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП [4, 6, 8, 11, 12]. В особенности указывалась на то, что самые тяжелые нарушения МЭФ диагностируются в начальных периодах заболевания (I A-B фаза). Однако и по настоящее время, несмотря на регулярные пересмотры клинических рекомендаций по лечению острого панкреатита и его осложнений, нет протоколов, посвященных коррекции нарушений МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП. Именно по этой причине мы постарались оценить клиническую эффективность применяемой в клинике лечебной тактики в отношении

больных, у которых были диагностированы симптомы нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки в первой фазе заболевания. Именно в этом периоде происходит выраженная патоморфологическая трансформация панкреонекроза, начиная от ферментативного перитонита и парапанкреатита до формирования отграниченных скопленных жидкости.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность разработанной лечебной тактики у больных с нарушениями МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП в первой фазе заболевания.

Материал и методы исследования. Исследование было проведено в многопрофильной хирургической клинике г. Якутска – Республиканской больнице №2–Центре экстренной медицинской помощи (РБ№2-ЦЭМП) в период с 2022 по 2024 г. В нерандомизированное, одноцентровое, ретроспективно-проспективное исследование были включены 61 больной с ОДП и с нарушениями МЭФ двенадцатиперстной кишки. Средний возраст пациентов составил $38,1 \pm 5,4$ года, мужчин было – 35 (57,4%), женщин – 26 (42,6%). Диагноз ОДП установлен на основании стандартного обследования. В представленный период мы руководствовались классификацией острого панкреатита, принятой 30 октября 2014 г. в Санкт-Петербурге на заседании Российского общества хирургов и Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ [5]. Критериями включения в исследование были: острый панкреатит средней и тяжелой степени тяжести; возраст исследуемых пациентов от 18 до 74 лет; больные, которые не подвергались оперативному лечению в других ЛПУ, в случае их эвакуации в многопрофильный хирургический стационар; отсутствие операционных или панкреатогенных нарушений целостности ДПК на момент поступления в клинику, отсутствие летального исхода в первые 72 ч с момента начала оказания хирургической помощи. Принимая во внимание, что на сегодняшний день отсутствует стандартизированная схема коррекции нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП, все больные были разделены на две группы в зависимости от применяемой лечебной тактики. В первую группу, контрольную, вошли 34 (55,7%) больных, у которых с целью купирования гастростаза и кишечного пареза проводили продленную назогастральную

и, при возможности, назогастроинтестинальную декомпрессию с установкой зонда на 30 см дистальнее связки Трейца, как рекомендуется в актуальных клинических рекомендациях по лечению острого панкреатита [7]. Во вторую группу, основную, вошли 27 (44,3%) больных, у которых применялась разработанная нами в клинике и предложенная схема коррекции нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП. Схема коррекции МЭФ осуществлялась следующим образом. На фоне проведения инфузионно-дезинтоксикационной терапии, вне зависимости от необходимости хирургического вмешательства, в течение 3-5 дней 4 раза в день в двенадцатиперстную кишку по двухканальному зонду вводят 200 мл 10%-ного коллоидного раствора Декстран-40 молекулярной массы 35-45 кДа. Процедуру введения раствора продолжают до достижения нормальных значений интрадуоденального давления (100-130 мм вод. ст.). При необходимости процедуру повторяют по ходу лечебного процесса. Непременным условием перед введением раствора являлось промывание просвета кишки до «чистых вод» через ранее установленный двухканальный дуоденальный зонд заранее подогретым на водяной бане до 37 °С физиологическим раствором. Для определения формы (степени тяжести) дуоденостаза и уровня интрадуоденального давления методом открытого катетера нами использовался метод, предложенный Куриш Р.В. [6]. Так, при уровне интрадуоденального давления 180-190 мм вод. ст. и дебите жидкости 20-25 мл ДС считали компенсированным, при уровне 220-230 мм вод. ст. и дебите жидкости 30-35 мл – субкомпенсированным, при уровне интрадуоденального давления 260-270 мм вод. ст. и дебите жидкости более 40 мл - декомпенсированным, что согласуется с другими авторами, изучавшими с помощью этого метода ДС [4,8]. Выбор раствора с целью коррекции нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки был обусловлен тем, что коллоидный раствор Декстран-40 по сравнению с другими известными и применяемыми с этой целью растворами является препаратом, прошедшим государственную регистрацию и аккредитацию с известными характеристиками, широко используется в практической медицине, не требует создания лабораторий, обучения персонала, обладает минимумом зафиксированных побочных эффектов.

Статистическая обработка полу-

ченного материала произведена с использованием современной компьютерной программы «Stat Plus 2021» for Microsoft office. Для определения гипотезы и определения вида распределения значений изучаемых признаков использовали количественный тест Шапиро-Уилка. В группах, подлежащих сравнению, определяли среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное (σ) отклонение. Параметрические данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Коэффициент достоверности отличий p групп при нормальном распределении определялся по t -критерию. Критическое значение принималось равным $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Хорошо известно, что сложности диагностики нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП и ряда других патологических состояний возникают вследствие превалирования симптоматики самого деструктивного панкреатита. Кроме того, имеются серьезные ограничения в возможности использования информативных методов исследования (рентгенологического, многоканальной поэтажной манометрии, определения биоэлектрической активности различных отделов кишечника, ангиографии верхнебрыжечной артерии и т.д.), которые хорошо зарекомендовали себя в определении степени выраженности нарушений при хронических процессах. В первую очередь это обусловлено тяжестью состояния пациентов с ОДП, а также наличием болевого синдрома, присутствием энцефалопатии, которая не позволяет пациенту поддерживать контакт с исследователем и выполнять его рекомендации, ограничением в использовании контрастных веществ при наличии органных дисфункций и т.д. В связи с имеющимися особенностями диагностики, симптоматику, связанную с нарушением МЭФ двенадцатиперстной кишки при остром деструктивном панкреатите, мы подкрепляли данными, полученными в ходе проведения дуоденоманометрии и дуоденодебитометрии. Вышеуказанные методы исследования являются простыми, информативными и доступными при нарушениях МЭФ желудочно-кишечного тракта и идеально подходят для больных с ОДП.

По нашим наблюдениям, при поступлении в клинику у всех больных с ОДП (61 или 100%) были обнаружены различные по выраженности нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки. Наиболее выраженные изменения наблюдались в первые трое суток у

больных в IA фазе заболевания и на протяжении всего периода в IB фазе патологического процесса (табл. 1).

Необходимо отметить, что в течение первых суток от начала лечения ОДП значимых отличий в группах по результатам коррекции ДС с использованием как рекомендованной Российской обществу хирургов схемы, так и предложенной нами, не наблюдалось. В то же время, начиная со вторых суток терапии у больных, находящихся в IA фазе заболевания, и начиная со вторых-третьих суток у больных в IB фазе можно было наблюдать отчетливую тенденцию к более быстрому снижению интрадуоденального давления во 2-й группе, где с этой целью применялась разработанная нами схема лечения.

По нашему мнению, во многом положительный клинический эффект от введения 10%-ного Декстран-40, в отличие от продленной назогастроинтестинальной декомпрессии или введения солевых гипертонических растворов, обеспечивается самой природой высокомолекулярных соединений. В частности, требуется небольшое по объему введение раствора, содержащего декстран, – 100-200 мл. Растворы декстранов обеспечивают вязкость растворов, повышают пролонгирующий эффект другого вещества (если они используются совместно), входящего в раствор, способны снижать токсический уровень действующего веще-

ства, за счет устранения резких колебаний концентрации, оказывают выраженное противоотечное действие, обеспечивают дезинтоксикационный эффект за счет способности адсорбировать на своей поверхности различные эндо- и экзотоксины. Кроме того, при гидролизе декстрана образуются α -олигосахариды, которые хорошо всасываются в кровь и улучшают микроциркуляцию тканей за счет снижения агрегации форменных элементов, препятствуя тем самым тромбообразованию. В нашем случае положительный эффект от введения коллоидного раствора Декстран-40 в просвет двенадцатиперстной кишки был обусловлен способностью высокомолекулярных соединений повышать онкотическое давление – коллоидно-осмотическое давление. В связи с этим из интерстициального пространства стенки и просвета кишки удалялось избыточное содержание молекул воды, тем самым обеспечивая довольно быстрое и эффективное снижение интрадуоденального давления и восстановление моторно-эвакуаторной функции.

Параллельно со снижением интрадуоденального давления и восстановлением функции двенадцатиперстной кишки менялась и симптоматика заболевания. При этом более выраженные и проявляющиеся в ранние сроки изменения происходили у больных 2-й группы наблюдений. Так, ослабление основных симптомов нарушения МЭФ

Таблица 1

Сравнительная динамика показателей дуоденоманометрии и дуоденодебитометрии при коррекции МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП в 1-й и во 2-й группах

Показатель	Группа	Сроки от момента начала терапии			
		1-е сут (M \pm σ)	3-и сут (M \pm σ)	5-е сут (M \pm σ)	7-е сут (M \pm σ)
IA-фаза заболевания					
Базальное интрадуоденальное давление	1-я	228,1 \pm 3,2*	200,7 \pm 3,0*	180,1 \pm 3,0*	164,1 \pm 3,3*
	2-я	200,3 \pm 3,3	160,4 \pm 4,1	151,1 \pm 2,4	129,7 \pm 1,8
Остаточное интрадуоденальное давление	1-я	231,1 \pm 4,4*	215,1 \pm 3,3*	192,3 \pm 3,5*	174,1 \pm 1,5*
	2-я	225,1 \pm 3,1	183,1 \pm 5,6	158,4 \pm 3,3	141,1 \pm 2,0
Дебит дуоденального содержимого	1-я	40,3 \pm 1,1	31,3 \pm 1,2*	26,3 \pm 2,1*	20,3 \pm 1,3*
	2-я	38,6 \pm 2,2	24,1 \pm 1,7	20,1 \pm 2,2	15,0 \pm 4,1
IB-фаза заболевания					
Базальное интрадуоденальное давление	1-я	312,2 \pm 2,3*	286,4 \pm 3,1*	262,1 \pm 3,0*	178,1 \pm 1,2*
	2-я	291,3 \pm 1,1	272,1 \pm 2,3	232,0 \pm 1,3	146,3 \pm 2,1
Остаточное интрадуоденальное давление	1-я	325,2 \pm 1,3*	287,4 \pm 2,3*	257,0 \pm 1,2*	236,4 \pm 1,6*
	2-я	310,2 \pm 1,2	247,1 \pm 1,6	239,0 \pm 2,2	219,0 \pm 1,1
Дебит дуоденального содержимого	1-я	49,1 \pm 2,2	43,0 \pm 1,3*	37,1 \pm 2,1*	26,0 \pm 1,3
	2-я	43,5 \pm 1,1	34,1 \pm 2,5	24,0 \pm 1,3	20,2 \pm 3,3

Примечание. В табл. 1-2: *Статистически достоверные различия между группами ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Сравнительная динамика купирования диспепсических расстройств при коррекции МЭФ двенадцатиперстной кишки при ОДП в 1-й и во 2-й группах

Клинический признак	Группа	Сроки от момента начала терапии			
		1-е сут (M±σ)	3-и сут (M±σ)	5-е сут (M±σ)	7-е сут (M±σ)
IA-фаза заболевания					
Чувство горечи во рту, %	1-я	70,1±4,4	63,4±1,1*	44,1±3,2*	25,5±3,3*
	2-я	65,1±2,2	55,3±3,3	35,1±2,2	15,2±2,4
Изжога, %	1-я	81,4±3,1*	69,3±4,2	56,1±3,0*	30,1±2,2*
	2-я	71,3±3,5	65,4±3,3	35,0±3,3	17,0±4,2
Тошнота, %	1-я	91,2±4,8*	82,3±4,2*	60,0±1,5*	40,2±4,1*
	2-я	78,5±3,1	35,2±2,4	28,7±3,1	12,1±1,1
Рвота, %	1-я	79,3±1,5*	60,1±1,3*	30,1±2,3*	16,2±3,2
	2-я	70,2±2,2	50,3±4,2	18,7±3,2	12,0±1,3
IB-фаза заболевания					
	Группа	8-е сут (M±σ)	10-и сут (M±σ)	12-е сут (M±σ)	14-е сут (M±σ)
Чувство горечи во рту, %	1-я	85,3±1,5*	72,2±1,3	63,2±1,4*	49,3±1,5*
	2-я	77,2±1,2	66,1±3,3	52,4±1,2	39,2±1,3
Изжога, %	1-я	89,2±2,2*	78,3±1,2*	72,1±1,0	70,0±1,0*
	2-я	83,3±1,2	68,6±2,2	69,3±1,4	46,2±1,2
Тошнота, %	1-я	99,3±3,1	92,0±1,5*	74,2±1,2*	56,5±3,3*
	2-я	95,2±2,2	77,1±3,3	55,0±1,4	23,2±2,2
Рвота, %	1-я	95,0±2,2*	72,3±3,3*	56,0±2,2*	36,4±3,3*
	2-я	83,0±3,2	56,0±5,2	42,3±1,5	26,0±1,3

Таблица 3

Сравнительная характеристика хирургических вмешательств при ОДП в первой фазе течения заболевания у больных 1-й и 2-й групп наблюдения

Вид оперативного вмешательства	Количество больных			
	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=27)	
	абс.	%±σ	абс.	%±σ
IA-фаза заболевания				
Лечебно-диагностическая лапароскопия	3	8,8±4,9	1	3,7±3,6
Чрескожное дренирование брюшной полости под УЗ-наведением	3	8,8±4,9	2	7,4±5,0
Проекционные вмешательства с применением мини-ассистента (минилапаротомия)	1	2,9±2,9	1	3,7±3,6
IB-фаза заболевания				
Лечебно-диагностическая лапароскопия	2	5,9±4,0	1	3,7±3,6
Чрескожное дренирование брюшной полости под УЗ-наведением	5	14,7±6,1	2	7,4±5,0
Проекционные вмешательства с применением мини-ассистента (минилапаротомия)	5	14,7±6,1	1	3,7±3,6

двенадцатиперстной кишки (тошнота и рвота) во 2-й группе исследования у 78,5% больных наблюдалось уже ко вторым-третьим суткам от начала терапии, тогда как в 1-й группе эти симптомы сохранялись более длительное время, а чувство горечи во рту и изжога могли наблюдаться и в более поздние сроки контроля (табл. 2).

Неотъемлемой частью лечебного процесса при ОДП является хирургическая коррекция при возникающих осложнениях течения заболевания. В свою очередь, своевременная хирургическая коррекция по показаниям (они должны быть строго выверены) будет являться залогом успешного купирования, в том числе и нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Как правило, в первой фазе течения ОДП (в 1-м-2-м периодах) показаний для проведения традиционных «открытых» вмешательств не возникает. Вызвано это тяжестью состояния пациентов, наличием панкреатогенного шока, транзиторной или персистирующей органной недостаточности, малой вероятностью развития в этот период времени инфекционного процесса. В этот период, как правило, хирургическая коррекция проводится с применением малоинвазивных технологий (выполнение лапароскопии, чрескожных дренирований брюшной полости под УЗ-наведением, проекционных вмешательств с применением мини-ассистентов (минилапаротомия) и т.д.). В подтверждение наших слов приводим сравнительную таблицу по видам оперативного вмешательства (все они имеют характер малоинвазивных), которые были применены у больных в 1-й и во 2-й группах наблюдения в первой фазе заболевания (табл. 3).

Необходимо прокомментировать, что, как правило, в IA фазе заболевания, когда речь идет о наличии в брюшной полости ферментативной жидкости (ферментативный перитонит), предпочтение отдавалось чрескожному дренированию брюшной полости в отлогих местах под УЗ-наведением: в 1-й группе – 8,8% больных, во 2-й группе – 7,4% больных. Несколько реже выполнялась лечебно-диагностическая лапароскопия. В большинстве случаев она имела именно диагностический характер (подозрение на сочетанный характер заболевания или развитие внутрибрюшного осложнения). В 1-й группе – 8,8% больных, во 2-й – 3,7%. В IB фазе доля чрескожных дренирующих вмешательств и проекционных минилапаротомных существенно

возрастала, в 1-й группе она составила 29,4% больных, во 2-й – 11,1%. Данное обстоятельство вполне можно объяснить отсутствием клинко-лабораторной и инструментально подтвержденной динамики купирования воспалительного процесса, выражающейся в сохранении и/или нарастании

свободной жидкости (преимущественно в проекции сальниковой сумки) и началом секвестрации. При тяжелых формах ОДП в этот период может начаться инфицирование острых некротических и перипанкреатических жидкостных скоплений, зон некротической деструкции, что побуждает хирурга к

действию. При этом в конце I фазы заболевания (конец 2-й–начало 3-й недели от начала заболевания) в 5 (14,7%) случаях в 1-й группе при проведении пункционно-дренирующих и минипаротомных вмешательств и в 1 (3,7%) случае во 2-й группе наблюдения при проведении в послеоперационном периоде микробиологического исследования экссудата была обнаружена микрофлора. Этот факт еще раз подтверждает, что по возможности более раннее купирование нарушений МЭФ проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта предотвращает развитие панкреатогенных инфекционных осложнений. Также нами отмечено снижение уровня летальности в группе больных, которым проводилась коррекция нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки по предложенной нами методике, что, по-видимому, связано с более ранним устранением источника эндотоксемии. Летальность в 1-й группе наблюдений составила – 15,5%, во 2-й группе – 9,8%.

Таким образом, можно сделать следующие важные **выводы**.

Во-первых, применение в комплексной терапии ОДП методики коррекции нарушения МЭФ двенадцатиперстной кишки, заключающейся в интрадуоденальном введении 10%-ного коллоидного раствора Декстран-40, показало большую клиническую эффективность по сравнению с продленной декомпрессией верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью зондовых конструкций.

Во-вторых, более быстрое восстановление МЭФ верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволило обеспечить ранний беззондовый прием полноценной пищи, что в условиях избыточного катаболизма, который присутствует при ОДП, является критическим моментом всей терапии.

В-третьих, раннее и эффективное восстановление МЭФ верхних отделов

желудочно-кишечного тракта обеспечило снижение частоты хирургических и парахирургических вмешательств с 55,9% до 29,6, уровня эндогенной микробной контаминации брюшной полости с 14,7% до 3,7 и величины летальности с 15,5 до 9,8%.

Литература

1. Баймаков С.Р., Аширметов А.Х., Расулов Х.К. Синдром энтеральной недостаточности при остром панкреатите, механизмы развития и пути выявления // Вестник экстренной медицины. 2021. № 1. С. 65-76.
2. Baymakov S.R., Ashirmetov A.Kh., Rasulov Kh.K. Enteral insufficiency syndrome in acute pancreatitis, mechanisms of development and ways of detection // Bulletin of emergency medicine. 2021. No. 1. P. 65-76.
3. Восстановление пропульсивной функции кишечника у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / В.В. Киселев, С.С. Петриков, М.С. Жигалова [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023. № 2. С. 210-216.
4. Restoration of intestinal propulsive function in patients with severe acute pancreatitis in the intensive care unit / V.V. Kiselev, S.S. Petrikov, M.S. Zhigalova [et al.] // Journal named after. N.V. Sklifosovsky "Emergency medical care". 2023. No. 2. P. 210-216.
5. Гуликян Г.Н. Острый панкреатит в хирургической патологии // Московский хирургический журнал. 2022. № 2. С. 20-27.
6. Gulikyan G.N. Acute pancreatitis in surgical pathology // Moscow surgical journal. 2022. No. 2. P. 20-27. doi: 10.17238/2072-3180-2022-2-20-27.
7. Евдокименко В.В. Особенности моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки при панкреатите: Дисс. ...канд. мед. наук. Красноярск, 2006. 112 с.
8. Evdokimenko V.V. Features of the motor-evacuation function of the duodenum in pancreatitis: Diss. ...cand. med. sciences. Krasnoyarsk, 2006. 112 p.
9. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко, В.П. Гольцов, В.Е. Савелло [и др.] // Вестник хирургии. 2015. № 5. С. 86-92.
10. Classification of acute pancreatitis: current state of the problem / S.F. Bagnenko, V.R. Goltsov, V.E. Savello [et al.] // Bulletin of surgery. 2015. No. 5. P. 86-92.
11. Куриш Р.В. Хирургическая тактика и

прогнозирование результатов лечения хронического холецистита с учетом состояния проходимости желчных путей и двенадцатиперстной кишки: Дисс. ...канд. мед. наук. Ивано-Франковск, 1990. 169 с.

Kurish R.V. Surgical tactics and prediction of treatment results for chronic cholecystitis, taking into account the state of patency of the bile ducts and duodenum: Diss. ...cand. med. sciences. Ivano-Frankovsk, 1990. 169 p.

7. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита / Д.В. Куликов, А.Ю. Корольков, В.П. Морозов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. № 2. С. 134-140.

Unresolved issues in the treatment of acute destructive pancreatitis / D.V. Kulikov, A.Yu. Korolkov, V.P. Morozov [et al.] // Bulletin of experimental and clinical surgery. 2019. No. 2. P. 134-140.

8. Применение озонотерапии в лечении дуоденостаза при отечных и деструктивных формах острого панкреатита / Ю.С. Винник, С.И. Петрушко, С.В. Якимов [и др.] // Байкальский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 41-44.

The use of ozone therapy in the treatment of duodenostasis in edematous and destructive forms of acute pancreatitis / Yu.S. Vinnik, S.I. Petrushko, S.V. Yakimov [et al.] // Baikal Medical Journal. 2003. No. 4. P. 41-44.

9. Проценко Д.Н., Цветков Д.С., Шифман Е.М. Тактика инфузионной терапии у больных с острым деструктивным панкреатитом: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024. № 2. С. 94-106.

Protsenko D.N., Tsvetkov D.S., Shifman E.M. Tactics of infusion therapy in patients with acute destructive pancreatitis: a review of the literature // Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova. 2024. No. 2. P. 94-106. doi: 10.21320/1818-474X-2024-2-94-106.

10. Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения // Вестник Смоленской государственной академии. 2016. № 2. С. 78-84.

Skutova V.A. A.I. Danilov, Feoktistova Zh.A. Acute pancreatitis: current issues of diagnosis and complex treatment // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2016. No. 2. P. 78-84.

11. Tsuchiya T., A. Sofuni, T. Itoi. Successful EUS-guided gastrojejunostomy with very long-term patency for duodenal obstruction after severe acute pancreatitis // J. Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022. Vol. 29. (6). P. 59-60. doi: 10.1002/jhbp.936.

12. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (38). P. 13879-13892. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко, О.Л. Москаленко

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМЫХ ПОДРОСТКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.08

УДК 616-0727

С целью выявить основные изменения показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и их взаимосвязь с психо-эмоциональным состоянием у детей с интернет-зависимостью (ИЗ) были обследованы дети 11-18 лет. У детей с неадаптированным использованием интернета установлена склонность к повышенной вариабельности показателей АД с увеличением показателей гипотонии днем и гипертонии в ночное время, что является фактором риска для развития артериальной гипертензии. При этом у детей с отклонениями показателей СМАД отмечалось более частое, чем в контрольной группе, наличие проблем с поведением, гиперактивности и проблем общения со сверстниками, а также более низкие показатели ситуативной тревожности при высоких показателях личностной тревожности.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, подростки, интернет-зависимость, вариабельность артериального давления, вопросник Р. Гудмана «Сильные стороны и трудности».

In order to identify the main changes in 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) indicators and their relationship with the psycho-emotional state in children with Internet addiction (IA), children aged 11-18 years were examined. As a result, children with unadapted Internet use have a tendency to increased variability in blood pressure with increased rates of hypotension during the day and hypertension at night, which is a risk factor for the development of arterial hypertension (AH). At the same time, children with deviations in ABPM indicators were more likely than in the control group to have problems with behavior, hyperactivity and problems communicating with peers, as well as higher rates of personal anxiety with low levels of situational anxiety.

Keywords: daily blood pressure monitoring; adolescents; Internet addiction; blood pressure variability; R. Goodman questionnaire "Strengths and difficulties".

Введение. В настоящее время интернет интенсивно внедряется во все сферы жизни. Вместе с этим постоянно растет проблема распространения интернет-зависимости (ИЗ) среди подростков, наименее устойчивой в мотивационно-эмоциональной сфере категории населения [1, 6]. В связи с этим исследования в плане влияния ИЗ на состояние здоровья приобретают особую актуальность. При этом наибольшее внимание уделяется изучению риска развития сердечно-сосудистой патологии как наиболее частой и серьезной проблеме в современном обществе [2-5, 7, 9, 14]. Рассматриваются всевозможные пути и механизмы, способствующие развитию данной патологии при ИЗ. Установлено, что чрезмерное время, проводимое перед экраном, связано с плохим сном [11] и факторами риска сердечно-сосуди-

стых заболеваний, такими как высокое кровяное давление, ожирение, низкий уровень холестерина ЛПВП, плохое регулирование стресса (высокое симпатическое возбуждение и дисрегуляция кортизола) и резистентность к инсулину [12]. Тревожно-депрессивные симптомы и суицидальные настроения, связанные с плохим сном, также способствуют развитию артериальной гипертензии (АГ) [9]. Кроме того, раннее и длительное воздействие жестокого и динамичного контента, который активирует дофамин и пути вознаграждения, связано с СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности), риском антиобщественного поведения и снижением просоциального поведения [12]. Все эти психоэмоциональные отклонения снижают способность справляться с социальными проблемами, что повышает уровень стресса, а следовательно, и степень риска для развития сердечно-сосудистой патологии [9]. Учитывая это, большинство работ посвящено изучению вегетативной регуляции сердечного ритма при ИЗ [2, 13].

Однако несмотря на особую значимость проблемы раннего выявления сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте, когда еще возможна ее профилактика, исследований на эту

тему крайне недостаточно. До сих пор не разработано четких критериев для факторов риска развития АГ у детей. При этом многие авторы обращают внимание на важную роль суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в доклиническом выявлении ранних признаков гипертонии у детей [4, 7]. Тем не менее исследований, посвященных изучению показателей СМАД у детей с ИЗ, в доступной литературе не найдено. Учитывая это, **целью** нашего исследования было: выявить основные изменения показателей СМАД и их взаимосвязь с психо-эмоциональным состоянием детей с ИЗ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 69 детей (37 мальчиков и 32 девочки) от 11 до 18 лет (44 в возрасте 11-14 лет и 25 в возрасте 15-18 лет) с помощью прибора суточного мониторирования артериального давления МДП-НС-02с «Восход» на базе Педиатрического отделения стационара в г. Красноярске. ИЗ определялась путем анализа самостоятельно заполняемой анкеты Чен (CIAS), по результатам которого все дети были распределены на 3 группы:

1 – адаптивные пользователи интернета (АПИ) при сумме до 42 баллов по анкете (30 чел. / 17 мальчиков, 13 девочек),

ФИЦ Красноярский НЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера: **ШУБИНА Маргарита Валерьевна** – м.н.с., marg-shubina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>, **ТЕРЕЩЕНКО Сергей Юрьевич** – д.м.н., проф., руковод. Клинич. отд., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, **МОСКАЛЕНКО Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>.

2 – неадаптивные пользователи интернета (НПИ) при сумме от 43 до 64 баллов (31 чел. / 18 мальчиков, 13 девочек),

3 – патологические пользователи интернета (ППИ) при сумме 65 баллов и больше (8 чел. / 3 мальчика, 5 девочек).

Учитывая небольшой объем 3-й группы, было решено объединить ее со 2-й группой:

1 – АПИ (30 чел. / 17 мальчиков, 13 девочек),

2 – НПИ (39 чел. / 21 мальчик, 18 девочек).

По результатам суммы набранных баллов по анкете Чен (по шкале CIAS) все дети были также разделены на 3 группы в соответствии с центильным распределением:

1 – до 25 % включительно (от 26 до 38 баллов – 19 чел. / 10 мальчиков, 9 девочек);

2 – до 75 % включительно (от 39 до 55 баллов) – 34 чел. / 19 мальчиков, 15 девочек);

3 – более 75 % (более 55 баллов) – 16 чел. / 8 мальчиков, 8 девочек.

Для установления психологических проблем использовались вопросник Р. Гудмана «Сильные стороны и трудности», а также ранее апробированные анкеты с вопросами о наличии нарушений сна, дневной сонливости, астенического синдрома (автор Терещенко С.Ю., д.м.н., профессор, руководитель Клинического отделения соматического и психического здоровья детей, ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ МПС, г. Красноярск), Торонтская шкала алекситимии, вопросник Спилберга-Ханина (для выявления уровней личностной и ситуативной тревожности).

Статистическая обработка результатов осуществлялась в компьютерной программе STATISTICA 10 с использованием критерия Манна-Уитни (М-У) для сравнения двух независимых групп, Краскела-Уоллиса (К-У) и медианного теста (МТ) для сравнения нескольких независимых групп, а также Пирсона Хи-квадрат (ПХК) для сравнения качественных признаков. 95%-доверительный интервал рассчитывался на калькуляторе Exact Confidence Interval for a Proportion. Качественные результаты представлены в виде средних значений со стандартным отклонением и в виде медиан с интервалом 25-75%; качественные признаки представлены в виде процентных долей с 95%-доверительным интервалом. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$; тенденция к достоверности различий определялась при $p < 0,1$.

Согласно полученным параметрам СМАД у детей с ИЗ (табл. 1): средние и максимальные показатели САД и ДАД у детей с НПИ не отличаются от таковых в контрольной группе, а минимальные имеют тенденцию к более низким значениям; СНС САД не отличается от контрольной группы, а СНС ДАД имеет тенденцию к увеличению. Кроме того, отмечается повышенная вариабельность показателей СрАД, особенно ночью, и тенденция к повышению вариабельности ДАД. Соответствующие изменения (снижение минимальных значений, повышение вариабельности и более низкое снижение ночью) наблюдаются также с показателями

СрАД и ПАД. Компенсаторно этому отмечается повышение значений PS в дневное время.

Утренняя динамика показателей АД у детей с НПИ достоверных отличий от контрольной группы не имела. Показатели гипертонии для САД также в нашей выборке не отличались от результатов измерений в контрольной группе, в то время как показатели гипотонии для САД были значительно повышены, особенно утром и днем. Для ДАД, наоборот, показатели гипертонии имели тенденцию к более высоким значениям днем, а показатели гипотонии не отличались от соответствующих в контрольной группе. Это

Таблица 1

Параметры СМАД у детей с ИЗ / Медиана (25%-27%)

Параметр СМАД	АПИ, n=30	НПИ, n=39	p (М-У)
Min_САД	81 (75-88)	78 (74-85)	0,074
Вариабельность_ДАД	12,7 (10,8-14,5)	14 (12-15,4)	0,056
СНС_ДАД	12,8 (7,8-18,9)	16,5 (11,7-22,1)	0,078
Min_СрАД	64 (61-69)	61 (57-66)	0,061
Min_СрАД_ночь	70 (64-74)	66 (60-70)	0,041
Вариабельность_СрАД	10,4 (9,1-11,8)	11,9 (10,1-13,3)	0,074
Вариабельность_СрАД_ночь	8,5 (7,3-9,5)	10,1 (7,2-12,3)	0,022
Вариабельность_СрАД_утро	9,5 (8,2-12,4)	12,2 (10,5-14,0)	0,071
Ср_ПАД	46,9 (41,5-48,8)	43,4 (39,9-46,4)	0,072
Min_ПАД_утро	28 (23-32)	25 (20-28)	0,089
Ср_PS	76,4 (70,6-84,7)	83,1 (75,7-88)	0,055
Ср_PS_день	82,1 (76,2-89,5)	88,5 (79,8-93,3)	0,042
ИИГ_САД_утро	8,6 (0-24)	0 (0-10)	0,084
ИИГипо_САД	5,3 (2,7-14,5)	10,5 (5,9-20)	0,022
ИИГипо_САД_день	7,1 (3,6-16,3)	12,3 (6,3-22,9)	0,031
ИИГипо_САД_утро	0 (0-6,0)	7,7 (5,6-16,7)	0,009
ИВГипо_САД	3,9 (1,5-10,4)	7,6 (4,1-20,1)	0,029
ИВГипо_САД_день	5,7 (2,8-13,8)	10,8 (6,1-23,4)	0,058
ИВГипо_САД_утро	0 (0-4,9)	4,6 (1,1-21,3)	0,023
ИПГипо_САД	4,3 (1,2-15,8)	10,4 (4,7-34,3)	0,030
ИПГипо_САД_день	4,3 (1,2-14,2)	9,6 (4,6-33,7)	0,058
ИПГипо_САД_утро	0 (0-1,7)	1,1 (0-5,7)	0,033
НИПГипо_САД	0,2 (0,1-0,7)	0,4 (0,2-1,5)	0,038
НИПГипо_САД_день	0,3 (0,1-1,0)	0,6 (0,3-2,1)	0,072
НИПГипо_САД_утро	0 (0-0,3)	0,2 (0-0,9)	0,031
ИПГ_ДАД_день	2,4 (0,8-9,5)	6,1 (1,4-24,1)	0,082

Примечание. Приведены только данные, имеющие уровень значимости различий между исследуемыми группами $p < 0,1$. В табл. 1-4: САД – систолическое артериальное давление, мм рт.ст., ДАД – диастолическое АД, мм рт.ст., СрАД – среднее АД, мм рт.ст., ПАД – пульсовое АД, мм рт.ст., PS – пульс, уд/мин, Ср – среднееинтегральное, Max – наибольшее, Min – наименьшее, СНС – степень ночного снижения, %, ИИГ – индекс измерений гипертонии, %, ИИГипо – индекс измерений гипотонии, %, ИВГипо – индекс времени гипотонии, %, ИПГипо – индекс площади гипотонии мм рт.ст.*час, НИПГипо – нормированный индекс площади гипотонии, мм рт.ст.

Таблица 2

Параметры СМАД у детей в зависимости от центильного распределения суммы баллов по CIAS
/ Среднее значение - М (+/- стандартное отклонение); Медиана - Ме (25%-27%)

Параметр СМАД*	АПИ, n=18	НПИ, n=34	ППИ, n=16	P(К-У, МТ)**
Ср САД_день, Ме	116,2 (112-120,7)	114,1 (109,3-120,8)	113,2 (110-118,6)	0,088
Min САД, Ме	82 (78-88)	78 (74-87)	77,5 (72,5-82,5)	0,088
Min САД_день, М	86,4 (76,9-95,9)	83,1 (73,3-92,8)	78 (71,8-84,2)	0,038
Вариабельность САД, М	12,1 (9,0-15,2)	13,2 (9,9-16,4)	14,1 (11,3-17,0)	0,089
Вариабельность САД_день, М	11,9 (8,5-15,3)	12,6 (9,7-15,5)	14,2 (11,5-17,0)	0,057
Вариабельность САД_ночь, Ме	9,8 (8,1-11,6)	9,6 (7,2-11,3)	11,1 (7,5-15,1)	0,083
СНС САД, М	5,0 (-0,9-10,9)	9,0 (3,5-14,5)	4,6 (-2,0-11,3)	0,017
Min ДАД_ночь, Ме	47,5 (44-50)	43 (40-47)	43,5 (38,5-49,5)	0,030
Вариабельность ДАД, М	12,8 (9,7-15,8)	13,6 (10,9-16,3)	14,6 (11,6-17,6)	0,081
Вариабельность ДАД_день, М	11,2 (8,9-12,9)	12,3 (10,2-14,7)	14,3 (11,6-16,0)	0,062
Min СрАД, Ме	64 (62-69)	61 (57-65)	62 (58-66,5)	0,040
Min СрАД_утро, Ме	73 (69-76)	68 (63-75)	68 (63-74,5)	0,060
Вариабельность СрАД, Ме	10,1 (8,4-11,5)	11,3 (9,9-13,2)	12,3 (10,6-13,5)	0,052
Вариабельность СрАД_утро, М	9,5 (5,8-13,1)	12,1 (7,4-16,8)	13,1 (8,8-17,5)	0,090
СНС СрАД, М	6,9 (1,4-12,3)	10,4 (4,9-15,8)	7,4 (1,4-13,5)	0,072
Ср ПАД, Ме	47,5 (43,0-48,8)	43,8 (40,2-48,1)	43,3 (40,2-44,4)	0,023
Min ПАД, М	20,8 (17,1-24,6)	21,0 (17,7-24,3)	18,3 (15,3-21,3)	0,029
Min ПАД_день, М	21,6 (17,2-26,1)	22,4 (17,9-26,8)	18,6 (15,6-21,6)	0,008
СНС ПАД, М	-6,1 (-16,1-4,0)	-2,5 (-9,4-4,5)	-11,8 (-23,1-0,5)	0,015
Ср PS, Ме	74,5 (68,2-87,3)	80,3 (74,3-85,3)	83,3 (79-88,5)	0,047
Ср PS_утро, Ме	68,9 (64,6-87,4)	76,7 (67,8-84,0)	82,3 (78,3-90,8)	0,032
Min PS, Ме	53 (50-61)	57 (50-63)	60 (55,5-64,5)	0,022
Min PS_ночь, Ме	53 (50-61)	57 (50-63)	60 (55,5-65,5)	0,022
Min PS_утро, Ме	54 (52-61)	58 (51-66)	63,5 (59-68,5)	0,047
ВУП PS, Ме	48 (34-69)	53,5 (40-73)	42 (34,5-51,5)	0,083
ИВГ САД_ночь, Ме	11 (1,5-22,9)	3,3 (0-10,4)	13,5 (0,5-35,9)	0,059
ИПГ САД_ночь, Ме	4,8 (0,1-16,0)	1,2 (0-3,8)	4,3 (0-17,7)	0,020
НИПГ САД_ночь, Ме	0,4 (0,0-1,7)	0,1 (0,0-0,4)	0,7 (0,0-3,7)	0,020
ИИГипо САД, М	9,8 (-2,2-21,7)	15,2 (-1,7-32,1)	16,3 (4,6-27,9)	0,029
ИИГипо САД_день, М	12,1 (-3,1-27,3)	18,0 (-2,5-38,5)	19,7 (5,6-33,9)	0,037
ИИГипо САД_утро, Ме	0 (0-5,3)	5,6 (0-16,7)	9,7 (5,9-16,7)	0,009
ИВГипо САД, М	7,9 (-3,5-19,3)	13,2 (-2,5-28,8)	12,9 (1,4-24,3)	0,061
ИВГипо САД_день, М	11,6 (-5,6-28,8)	17,0 (-3,3-37,2)	17,7 (3,2-32,2)	0,064
ИВГипо САД_утро, М	4,2 (-6,8-15,1)	12,3 (-5,2-29,8)	8,4 (-1,3-18,1)	0,060
ИПГипо САД, М	10,7 (-6,8-28,2)	19,9 (-6,6-46,4)	21,1 (-0,3-42,5)	0,029
ИПГипо САД_день, М	10,3 (-7,1-27,7)	18,2 (-6,8-43,3)	20,6 (-0,3-41,6)	0,035
ИПГипо САД_утро, М	1,8 (-3,2-6,8)	3,7 (-1,3-8,6)	2,8 (-1,4-6,9)	0,060
НИПГипо САД, М	0,5 (-0,3-1,2)	0,8 (-0,3-1,9)	0,9 (-0,0-1,8)	0,038
НИПГипо САД_день, М	0,7 (-0,4-1,9)	1,2 (-0,4-2,7)	1,3 (0,0-2,6)	0,044
НИПГипо САД_утро, М	0,3 (-0,6-1,1)	0,6 (-0,2-1,4)	0,5 (-0,2-1,2)	0,061
ИВГ ДАД, Ме	8,0 (5,7-13,2)	10,4 (4,1-22)	13,4 (6,4-21,8)	0,057
ИИГипо ДАД_утро, Ме	5,3 (0-8,3)	22,2 (0-30,8)	12,2 (0-17,6)	0,088

Примечание. * для каждого параметра представлены среднее значение (М) или медиана (Ме); ** для среднего значения представлены р по критерию Краскела-Уоллиса (К-У), для медианы – р для медианного теста (МТ). ВУП – величина утреннего подъема, мм рт.ст., ИВГ – индекс времени гипертонии, %, ИПГ – индекс площади гипертонии мм рт.ст.*час, НИПГ – нормированный индекс площади гипертонии, мм рт.ст.

также отражается в снижении средне-интегральных показателей ПАД.

При анализе результатов, полученных при делении детей на 3 группы в соответствии с центильным распределением по сумме баллов CIAS, получились схожие результаты (табл. 2).

Кроме того, теперь для 3-й группы отмечается тенденция к повышению variability САД. Также заметно повышена СНС САД и СрАД, но только во 2-й группе, в 3-й группе она не отличается от контрольной. При этом для 2-й группы регистрируются более низкие показатели гипертонии (ИИГ САД, ИВГ САД, ИПГ САД), особенно в ночное время. Однако утром у них отмечается более быстрое восстановление (подъем) САД, что выражается в увеличении СИ САД, по сравнению с другими группами. В этом отношении 2-я группа представляется как более адаптивная. Возможно, это связано с тем, что у детей еще нет ИЗ, и они используют интернет как способ снятия напряжения и решения психологических проблем, чего может быть лишены дети из контрольной группы, которые в меньшей степени пользуются интернетом и больше переживают или подавляют стресс в себе, что проявляется в нарушении сна и различных вегетативных симптомах.

Что касается показателей гипотонии, то они значительно выше (в основном днем и утром) как во 2-й, так и в 3-й группе, по сравнению с контрольной.

При анализе частоты встречаемости отклонений от нормальных показателей СМАД у детей с НПИ (табл.3), по сравнению с контрольной группой, отмечается нестабильность АД. У них чаще регистрируются отклонения САД, отмечается тенденция к повышению variability ДАД днем с увеличением ИВГ ДАД и чаще наблюдается повышенное снижение ДАД ночью (Over-Dipper).

При анализе частоты отклонений от нормальных значений показателей СМАД у детей 2-й и 3-й групп, распределенных по центильным интервалам (табл. 4), также выявлена заметная тенденция к более частому повышению variability ДАД днем. Кроме того, у них наблюдается также повышение variability САД в ночное время. И как уже отмечалось выше, во 2-й группе достоверно реже регистрируется повышение ИВГ САД и ДАД в ночное время.

Таким образом, у детей с НПИ и ППИ отмечается склонность к повышенной variability показателей

АД с увеличением показателей гипотонии днем и гипертонии в ночное время. Повышенная variability АД рассматривается как фактор риска развития АГ [3, 10]. Полученные данные соответствуют ожидаемым результатам, так как литературные источники и наши предыдущие исследования свидетельствуют о нарушении сна у детей с ИЗ (за счет снижения выработки мелатонина под действием синего излучения от экранов гаджетов), которое сопровождается недостаточным снижением АД в ночное время и тем самым способствует увеличению риска гипертонии [11, 12]. Однако хотя в нашем исследовании у детей в 3-й группе (с высокими показателями по CIAS) в ночное время от-

мечается преобладание повышенного ИВГ САД и ДАД, такая же тенденция отмечается и в контрольной группе. Вероятно, это связано с тем, что в настоящее время почти все дети проводят время перед сном за экранами гаджетов, что подтверждается одинаковой у всех детей частотой (60-70%) недостаточной степени ночного снижения показателей САД (табл. 3). Возможно, это также связано с тем, что у них днем имеет место склонность к гипотонии. В нашем исследовании это можно также объяснить и тем, что дети находились на стационарном лечении и большую часть дня проводили в состоянии гиподинамии. Кроме того, сама контрольная группа состояла из детей, страдающих соматической

Таблица 3

Частота встречаемости отклонений от нормальных показателей СМАД у детей с ИЗ, % (95%-ДИ)

Параметр СМАД	АПИ, n=30	НПИ, n=39	P
Ср САД			
норма	100 (88,8-100)	87,2 (73,2-94,3)	0,042
пониженное	0	5,1 (1,6-16,9)	0,209
повышенное	0	7,7 (2,8-20,4)	0,120
Вариабельность САД			
норма	83,3 (66,3-92,5)	71,8 (56,1-83,4)	0,262
повышенная	16,7 (7,5-33,7)	28,2 (16,6-43,9)	0,262
СНС САД			
Dipper	13,3 (5,5-29,8)	25,6 (14,6-41,2)	0,208
Non-dipper	73,3 (55,4-85,8)	64,1 (48,3-77,3)	0,416
Over-Dipper	0	2,6 (0,6-13,2)	0,374
Night-Peaker	13,3 (5,5-29,8)	7,7 (2,8-20,4)	0,445
Вариабельность ДАД			
норма	43,3 (27,3-60,9)	30,8 (18,6-46,5)	0,284
повышенная	56,7 (39,1-72,7)	69,2 (53,5-81,4)	0,284
Вариабельность ДАД_день			
норма	70,0 (52,0-83,3)	48,7 (33,8-63,8)	0,076
повышенная	30,0 (16,7-48,0)	51,3 (36,1-66,2)	0,076
Вариабельность ДАД_ночь			
норма	56,7 (39,1-72,7)	41,0 (27,0-56,7)	0,196
повышенная	43,3 (27,3-60,9)	59,0 (43,3-73)	0,196
СНС ДАД			
Dipper	60,0 (42,2-75,5)	53,8 (38,5-68,5)	0,607
Non-dipper	23,3 (11,9-41,1)	17,9 (9,1-32,8)	0,580
Over-Dipper	6,7 (2,0-21,4)	25,6 (14,6-41,2)	0,040
Night-Peaker	10,0 (3,6-25,8)	2,6 (0,6-13,2)	0,193
ИВГ ДАД_день			
норма	93,3 (78,6-98)	76,9 (61,5-87,3)	0,065
повышенная	6,7 (2,0-21,4)	23,1 (12,7-38,5)	0,065

Таблица 4

Частота встречаемости отклонений от нормальных показателей СМАД у детей с ИЗ, %

Параметр СМАД	АПИ, n=18	НПИ, n=34	ППИ, n=16	p (ПХК)
Вариабельность САД				
норма	83,3	79,4	62,5	0,306
повышенная	16,7	20,6	37,5	
Вариабельность САД_день				
норма	88,9	85,3	75	0,519
повышенная	11,1	14,7	25	
Вариабельность САД_ночь				
норма	88,9	97,1	68,8	0,015
повышенная	11,1	2,9	31,3	
Вариабельность ДАД_день				
норма	77,8	55,9	37,5	0,058
повышенная	22,2	44,1	62,5	
Вариабельность ДАД_ночь				
норма	55,6	47,1	37,5	0,575
повышенная	44,4	52,9	62,5	
СНС ДАД				
Dipper	61,1	55,9	50	0,224
Non-dipper	16,7	23,5	18,8	
Over-Dipper	5,6	20,6	25	
Night-Peaker	16,7	0	6,3	
ИВГ САД_ночь				
норма	47,4	73,5	37,5	0,030
повышенная	52,6	26,5	62,5	
ИВГ ДАД_ночь				
норма	26,3	47,1	25	0,182
повышенная	73,7	52,9	75	

патологией (бронхиальная астма, обструктивный бронхит, аллергический ринит, головные боли). Тем не менее выявленное нами преобладание детей с пониженной СНС САД имеет неблагоприятное значение, так как по результатам многих исследователей является серьезным фактором риска для развития патологии сердечно-сосудистой системы. Так, у детей в группе non-dippers (с недостаточным снижением АД в период ночного отдыха – менее 10% от АД в период бодрствования) по сравнению с dippers (с оптимальным снижением АД в период ночного отдыха – на 10-20% от АД в период бодрствования) были выявлены более высокая концентрация общего холестерина в крови, достоверно более низкие средние значения конечного диастолического размера левого желудочка, более частое обнаружение белка в моче [4].

Также неблагоприятное прогностическое значение в плане развития АГ имеет повышение ИВГ АД в ночное время, даже при нормальных значениях других показателей АД [3]. По данным О.В. Кожевниковой с соавт., в 21% случаев у таких детей в дневное время даже отмечалась гипотензия [7], что наблюдается и в нашем исследовании (табл. 1-2). Такая ситуация наблюдалась авторами у детей с хронической патологией ЛОР-органов [7], что также характерно для нашей выборки детей.

С другой стороны, есть исследования, которые подтверждают расстройство вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у детей с ИЗ [2, 13, 14], что, возможно, также связано с повышением variability АД и склонностью к гипотонии в нашем исследовании. У детей с лабильностью вегетативной нервной системы, как правило, отмечается и лабильность эмоциональной сферы, которая также характерна для детей с ИЗ [6, 8] и через дисрегуляцию вегетативной нервной системы (ВНС) может способствовать развитию повышенной variability АД.

Также вызывает интерес тот факт, что у детей с риском ИЗ (2-я группа), по сравнению с другими детьми, чаще регистрируются нормальные показатели АД, в частности, у них нет тенденции к гипертонии в ночное время. Возможно, как уже было сказано выше, они легче адаптируются к стрессу и переживают проблемы, используя интернет как способ психотерапии, в отличие от контрольной группы (с низкими показателями по CIAS), которые возможно

более сдержаны и подавляют эмоции в себе, или группы с явной ИЗ, у которых, возможно, более выражены психологические проблемы.

Некоторое объяснение данной ситуации можно найти в исследовании variability сердечного ритма (BCP) у подростков с разной степенью ИЗ [2], согласно которому у детей с тяжелыми абстинентными симптомами при отказе от интернета была установлена симпатикотония и снижение вагусной регуляции сердечного ритма, в то время как у лиц с минимальными симптомами абстиненции общая BCP и активность блуждающего нерва оставались выше, а их временная оценка эффективной. О преобладании симпатикотонии при ИЗ свидетельствуют и другие исследователи [13].

Таким образом, склонность к развитию АГ у детей с ИЗ можно объяс-

нить наличием общих психологических факторов риска, таких как воздействие стресса и тревожно-депрессивные расстройства [5, 8, 9].

В нашем исследовании у детей с повышенной variability ДАД (табл. 5) отмечалась тенденция к увеличению проблем с поведением, по вопроснику Р. Гудмана «Сильные стороны и трудности», а также значительное преобладание гиперактивности, которая, по данным ряда авторов, также характерна для детей с ИЗ [1, 12]. Данные психологические черты личности соответствуют гипертимности, проявляющейся «гипертрофированным духом противоречия», то есть чрезмерной активностью, придирчивостью, раздражительностью и гневливостью, которая в свою очередь является основной чертой характера у подростков со стабильной АГ [5]. Кро-

Таблица 5

Частота встречаемости психологических проблем у детей с отклонениями показателей СМАД, характерных для ИЗ, % (95%-ДИ)

Проблема	Вариабельность ДАД		ИВГ_САД_ночь		ИВГ_ДАД_ночь	
	норма	повышена	норма	повышена	норма	повышена
Шкала Гудмана:	N=22	N=32	N=31	N=23	N=20	N=34
Общий балл, отклонение	9,1 (2,8-28)	21,9 (11,1-38,9)	16,1 (7,2-32,8)	17,4 (7,1-37,4)	20 (8,2-41,9)	14,7 (6,6-30,3)
Просоциальная шкала, отклонение	9,1 (2,8-28)	0 (0-10,6)*	6,5 (2,0-20,8)	0 (0,1-14,2)	5 (1,2-23,8)	2,9 (0,7-14,9)
Проблемы с поведением	0 (0,1-14,8)	12,5 (5,1-28,2)*	6,5 (2,0-20,8)	6,7 (2,7-27)	10 (3-30,4)	5,9 (1,8-19,2)
Эмоциональная шкала, отклонение	9,1 (2,8-28)	12,5 (5,1-28,2)	12,9 (5,3-29,0)	6,7 (2,7-27)	15 (5,4-36,3)	8,8 (3,2-23,1)
Гиперактивность	4,5 (1,1-21,9)	25,0 (13,3-42,3)**	19,4 (9,3-36,4)	13,0 (4,7-32,4)	25,0 (11,3-47,2)	11,8 (4,8-26,7)
Проблемы общения со сверстниками	4,5 (1,1-21,9)	12,5 (5,1-28,2)	3,2 (0,8-16,2)	17,4 (7,1-37,4)*	5 (1,2-23,8)	11,8 (4,8-26,7)
Алекситимия	54,5 (34,5-73,2)	46,3 (32,0-61,3)	48,6 (32,9-64,5)	50,0 (32,5-67,5)	52,4 (32,2-71,8)	47,6 (33,3-62,3)
Ситуативная тревожность	40,9 (23,2-61,5)	31,4 (18,6-48,1)	55,2 (37,4-71,7)	14,3 (5,8-31,7)**	45,0 (25,7-66)	29,7 (17,5-45,9)
Личностная тревожность	77,3 (56,3-89,8)	88,6 (73,9-95,3)	82,8 (65,3-92,3)	85,7 (68,3-94,2)	75 (52,8-88,7)	89,2 (75,2-95,6)
Астенический синдром	13,6 (5,0-33,6)	16,7 (8-32)	15,6 (7-31,9)	15,4 (6,3-33,7)	19,0 (7,8-40,3)	13,2 (5,9-27,4)
Дневная сонливость	9,0 (2,8-28)	20,0 (10,1-36)	18,8 (9-35,5)	12,0 (4,4-30,2)	14,3 (5,2-34,9)	16,7 (8-32)
Бессонница	5,0 (1,2-23,8)	24,2 (12,9-41,2)*	17,2 (7,7-34,7)	16,7 (6,8-36,1)	31,6 (15,4-54,3)	8,8 (3,2-23,1)

* p<0,1; ** p<0,05.

ме того, у них чаще регистрировалась бессонница (трудность засыпания, 30 мин и более). У детей с повышением ИВГ_САД в ночное время отмечалась склонность к проблемам в общении со сверстниками, а также более низкая ситуационная тревожность при высокой личностной тревожности, возможно это свидетельствует о сдерживании эмоций в себе при стрессовых ситуациях, что является также ведущим фактором риска для развития стабильной АГ [5]. При этом обращает на себя внимание высокий уровень алекситимии (у каждого второго ребенка), но он имеет такие же значения, как и в контрольной группе, возможно, тем самым отражая общепринятый поведенческий подход к воспитанию, когда родители запрещают детям проявлять нежелательные эмоции гнева, раздражения, обиды, слезы.

Таким образом, при анализе психологических отклонений у детей с недостаточной степенью ночного снижения АД достоверных различий (возможно, из-за небольших размеров групп) вы-

явлено не было. Однако также отмечались некоторая тенденция к более частым проблемам в общении со сверстниками и менее выраженная ситуативная тревожность на фоне высокой личностной тревожности и частой алекситимии.

Выводы

1. У детей с ИЗ определяется повышенная вариабельность показателей САД и ДАД с преобладанием показателей гипотонии (ИИГипо и ИВГипо) днем и гипертонии ночью (ИВГ), что является фактором риска для развития АГ.

Таблица 6

Частота встречаемости психологических проблем у детей с недостаточным ночным снижением САД, % (95%-ДИ)

Шкала Гудмана	Dipper N=12	Non-dipper N=37	P
Общий балл, отклонение	25,0 (9,1-53,8)	13,5 (6,0-28,1)	0,349
Просоциальная шкала, отклонение	0 (0,2-24,7)	5,4 (1,7-17,7)	0,411
Проблемы с поведением	8,3 (1,9-36)	8,1 (2,9-21,4)	0,983
Эмоциональная шкала, отклонение	16,7 (5,0-45,4)	10,8 (4,4-24,8)	0,588
Гиперактивность	16,7 (5,0-45,4)	16,2 (7,7-31,3)	0,968
Проблемы общения со сверстниками	0 (0,2-24,7)	10,8 (4,4-24,8)	0,235
Алекситимия	41,7 (19,2-68,4)	54,5 (40,0-68,3)	0,441
Ситуативная тревожность	50,0 (25,1-74,9)	33,3 (20,6-49,1)	0,299
Личностная тревожность	83,3 (54,6-95)	86,8 (72,6-94,1)	0,762

2. Более половины детей, как в группе с ИЗ, так и в контрольной группе, имеют недостаточную степень ночного снижения САД - non-dippers, что также служит фактором риска для развития АГ.

3. У детей с риском развития ИЗ, но без явной ИЗ, не отмечается повышения ИВГ в ночное время, характерного для контрольной группы и группы с ИЗ, что, возможно, связано с меньшим количеством психологических проблем, а также способностью снимать напряжение в интернете, в то время как дети без ИЗ, возможно, более сдержанны, ответственны и дисциплинированы, что откладывает отпечаток на их психологическом состоянии.

4. У детей с отклонениями показателей СМАД чаще отмечаются наличие проблем с поведением, гиперактивности и проблем общения со сверстниками, а также более низкие показатели ситуативной тревожности при высоких показателях личностной тревожности, что, согласно нашим предыдущим исследованиям, а также исследованиям других авторов, также характерно и для лиц с ИЗ [6].

Таким образом, можно сделать вывод, что имеющиеся у детей с ИЗ психологические особенности и отклонения через расстройство регуляции ВНС воздействуют на системную гемодинамику, приводят к развитию АГ. Кроме того, этому способствуют имеющиеся у детей с ИЗ нарушения сна из-за недостаточной выработки мелатонина под действием синего излучения от мониторов гаджетов. Это подтверждается понижением степени ночного снижения САД.

Необходимо рекомендовать детям не использовать гаджеты перед сном с обязательным контролем со стороны родителей; всем детям с явной ИЗ рекомендовать проведение СМАД с целью раннего выявления установленных факторов риска для развития АГ и ее профилактики с обязательным психотерапевтическим компонентом.

Литература

1. Кибитов А.О., Трусова А.В., Егоров А.Ю. Интернет-зависимость: клинические,

биологические, генетические и психологические аспекты // Вопросы наркологии. 2019. № 3(174). С. 22-47. DOI 10.47877/0234-0623_2019_3_22.

Kibitov A.O., Trusova A.V., Egorov A.Yu. Internet addiction: medical, biological, genetic and psychological aspects // Questions of Narcology. 2019. Vol. 3(174). P. 22-47.

2. Кривоногова О., Кривоногова Е., Поскотнинова Л. Вариабельность сердечного ритма, оценка времени и интернет-зависимое поведение подростков 16-17 лет: исследование в российской Арктике // Жизнь (Базель). 2021. № 11 (6). С. 497. doi: 10.3390/life11060497

Krivoногоva O., Krivoногоva E., Poskotinova L. Heart rate variability, time estimation and Internet-dependent behavior of adolescents 16-17 years old: a study in the Russian Arctic // Life (Basel). 2021. Vol. 11 (6), P. 497.

3. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков при эссенциальной артериальной гипертензии / И.В. Плотникова, В.В. Безляк, И.В. Трушкина, В.О. Чурилова, И.А. Ковалев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 3. С. 45-51.

Features of 24-hour blood pressure monitoring indicators in adolescents with essential arterial hypertension / I.V. Plotnikova, V.V. Bezlyak, I.V. Trushkina, V.O. Churilova, I.A. Kovalev // Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2010. Vol. 89 (3). P. 45-51.

4. Оценка информативности степени ночного снижения артериального давления у детей для выявления факторов риска по результатам проведения суточного мониторирования артериального давления / А.В. Королёв, В.М. Делягин, А. Уразбагамбетов, В.В. Киликовский, С.П. Олимпиева // Медицинский Совет. 2013. № 8. С. 99-101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-8-99-101>

Assessing the information content of the degree of nocturnal decrease in blood pressure in children to identify risk factors based on the results of 24-hour blood pressure monitoring / A.V. Korolev, V.M. Delyagin, A. Urazbagambetov, V.V. Kiliковский, S.P. Olimpиеva // Medical advice. 2013. Vol. 8. P. 99-101.

5. Психологические особенности подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / А.С. Косовцева, Л.И. Колесникова, Л.В. Рычкова, В.М. Поляков, Т.А. Байрова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018. Т. 3. № 2. С. 56-62. DOI 10.29413/ABS.2018-3.2.10.

Psychological characteristics of adolescents with essential arterial hypertension / A.S. Kosovtseva, L.I. Kolesnikova, L.V. Rychkova, V.M. Polyakov, T.A. Bairova // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018. Vol. 3(2). P. 56-62.

6. Характеристика психического статуса интернет-зависимых подростков: гендерные и возрастные особенности / Н.Б. Семенова, С.Ю. Терещенко, Л.С. Эверт, М.В. Шубина // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25(8). С. 83-89. <https://doi.org/10.17116/profmed20222508183>

Characteristics of the mental status of Internet-addicted adolescents: gender and age characteristics / N.B. Semenova, S.Ju. Tereshchenko, L.S. Jevert, M.V. Shubina // Preventive medicine. 2022. Vol. 25(8). P.83-89. <https://doi.org/10.17116/profmed20222508183>

7. Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонализированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей / О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, Э.А. Абашидзе, А.С. Балабанов // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 3. С. 156-164 DOI: 10.15690/pf.v14i3.1739

Risk factors and markers of nocturnal hemodynamics for personalized prevention of cardiovascular diseases in children / O.V. Kozhevnikova, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Margieva, Je.A. Abashidze, A.S. Balabanov // Pediatric pharmacology. 2017. Vol. 14(3) P. 156-164.

8. Generalized and Specific Problematic Internet Use in Central Siberia Adolescents: A School-Based Study of Prevalence, Age-Sex Depending Content Structure, and Comorbidity with Psychosocial Problems / S. Tereshchenko, E. Kasparov, N. Semenova, M. Shubina, N. Gorbacheva, I. Novitskii, O. Moskalenko, L. Lapteva // Int J Environ Res Public Health. 2022. Т. 19(13) P. 7593. doi: 10.3390/ijerph19137593.

9. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease // Am J Hypertens. 2015. Т. 28(11). P. 1295-302. doi: 10.1093/ajh/hpv047.

10. HOPE Asia Network. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network / G.P. Sogunuru, K. Kario, J. Shin, C.H. Chen, P. Buranakitjaroen, Y.C. Chia, R. Divinagracia, J. Nailes, S. Park, S. Siddique, J. Sison, A.A. Soenarta, J.C. Tay, Y. Turana, Y. Zhang, S. Hoshide, J.G. Wang // J Clin Hypertens (Greenwich). 2019. Т. 21(2). P. 324-334. doi: 10.1111/jch.13451.

11. Internet Addiction and Sleep Problems among Russian Adolescents: A Field School-Based Study / S. Tereshchenko, E. Kasparov, M. Smolnikova, M. Shubina, N. Gorbacheva, O. Moskalenko // Int J Environ Res Public Health. 2021. Т. 18(19). P. 10397. doi: 10.3390/ijerph181910397.

12. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study // Environ Res. 2018. Vol. 164. С. 149-157. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.015.

13. Lu D.W., Wang J.W., Huang A.C. Differentiation of Internet addiction risk level based on autonomic nervous responses: the Internet-addiction hypothesis of autonomic activity // Cyberpsychol Behav Soc Netw. 2010. Т. 13(4). P. 371-8. doi: 10.1089/cyber.2009.0254.

14. Poskotinova L.V., Krivoногоva O.V., Zaborovsky O.S. Cardiovascular response to physical exercise and the risk of Internet addiction in 15-16-year-old adolescents // J Behav Addict. 2021. Т. 10(2). P. 347-351. doi: 10.1556/2006.2021.00021

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.09

УДК 796.612.2

Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова, Л.Д. Олесова

ОЦЕНКА УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ ЯКУТИИ К ГИПОКСИИ

В статье отражена оценка устойчивости организма студентов, проживающих в условиях Крайнего Севера, к гипоксическим состояниям. Группу исследования составили студенты-спортсмены, контрольную группу - студенты, занимающиеся физкультурой по общей программе вуза. Для выявления оценки устойчивости организма спортсменов Якутии к гипоксии были проведены следующие функциональные пробы: проба Штанге (задержка дыхания на вдохе) и проба Генчи (задержка дыхания на выдохе). Полученные результаты исследования позволили увидеть преобладающий отличный критерий (оценка «отлично») у спортсменов и средний критерий (оценка «хорошо») в контрольной группе, результатов с неудовлетворительным критерием (оценка «неудовлетворительно») было в меньшей степени. Проведенная оценка показывает положительный уровень неспецифических адаптационных возможностей респираторной системы у исследованных студентов. Функциональная устойчивость дыхательной системы к гипоксии у юношей была значительно выше, чем у девушек.

Ключевые слова: спортсмены Якутии, студенты, гипоксия, проба Штанге, проба Генчи.

The article reflects the assessment of the body's resistance of students living in the Far North to hypoxic conditions. The study group consisted of student athletes, the control group consisted of students engaged in physical education according to the general program of the university. To identify the assessment of the body's resistance to hypoxia in athletes of Yakutia, the following functional tests were carried out: the Stange test (breath holding on inhalation) and the Genchi test (breath holding on exhalation). The obtained results of the study allowed us to see the prevailing excellent criterion (rating "excellent") in athletes and the average criterion ("good") in the control group, fewer results with an unsatisfactory criterion ("unsatisfactory"). The conducted assessment shows a positive level of non-specific adaptive capabilities of the respiratory system in the studied students. The functional resistance of the respiratory system to hypoxia in young men was significantly higher than in girls.

Keywords: athletes of Yakutia, students, hypoxia, Stange's test, Genchi test.

Введение. Физиологическое состояние организма человека обусловлено потреблением кислорода. Кислород необходим для дыхания, насыщения клеток и тканей организма кислородом, окисления белков, жиров, углеводов, аминокислот, а также для многих других биохимических процессов. Поступление кислорода в ткани и клетки организма осуществляется дыхательной и сердечно-сосудистой системами. При нарушении работы данных систем организма может развиваться гипоксия. Во время диагностики респираторной системы человека определяют объём лёгких, ритм дыхания, его глубины, а также используют стандартные методы функциональных проб, определяющие устойчивость и адаптацию к гипоксии. Посредством функциональных проб с задержкой дыхания, таких как проба Штанге (задержка дыхания на вдохе) и проба Генчи (задержка дыхания на выдохе), можно выявить скрытые нарушения в работе организма, которые не всегда удаётся определить стандартными методами. Данные про-

бы способствуют оценке устойчивости организма к гипоксии и выносливости. Выполнить такие пробы несложно, поэтому можно проверить себя самостоятельно и оценить, существуют ли какие-либо проблемы в работе дыхательной системы.

В работах ряда авторов отмечено, что чем длительнее задержка дыхания по времени, тем выше адаптационные способности дыхательной и сердечно-сосудистой систем к гипоксии и высоким функциональным возможностям организма [1, 3, 7]. При нарушении функции кислород-транспортной системы организма, например при железодефицитной анемии, продолжительность задержки дыхания сокращается [8, 9].

Цель исследования: оценить устойчивость организма студентов Якутии к гипоксии в зависимости от физической нагрузки по возможности задержки дыхания на вдохе и выдохе.

Материалы и методы исследования. Обследованы 146 студентов СВФУ им. М.К. Аммосова. Из них группу исследования составили 74 спортсмена (59 юношей, 15 девушек), контрольную группу составили 72 студента, занимающихся физкультурой по общей программе вуза (60 юношей, 12 девушек). Средний возраст обследованных составил $21 \pm 2,5$ года.

Спортсмены занимались следующими видами спорта: легкая атлетика

– 20 чел., мас-рестлинг – 34, национальные прыжки – 8, пулевая стрельба – 5, вольная борьба – 7 чел.

В исследовании были применены следующие функциональные пробы для определения чувствительности организма к недостатку кислорода.

Проба Штанге. Методика выполнения: исследуемый делает вдох, затем выдох и вновь глубокий вдох и задерживает дыхание на максимально возможное время. Фиксируется время задержки дыхания. Норма для мужчин 50–60 с; норма для спортсменов 65–75 с и более; норма для женщин 35–45 с; норма для спортсменок 45–55 с. Оценка результатов: «отлично» – для мужчин от 60 с, для женщин от 50 с; «хорошо» – для мужчин от 50 до 59 с, для женщин от 40 до 49 с; «удовлетворительно» – для мужчин от 35 до 49 с, для женщин – от 30 до 39 с; «неудовлетворительно» – для мужчин менее 35 с, для женщин менее 30 с.

Проба Генчи. Методика выполнения: проводится аналогично пробе Штанге, только с отличием в том, что задержка дыхания производится после глубокого выдоха. Средним результатом является время задержки дыхания от 30 с и дольше. Норма для здоровых людей 20–40 с; норма для спортсменов 40–60 с. Оценка результатов: «отлично» – для мужчин от 50 с, для женщин от 40 с; «хорошо» – для мужчин от 40 до 49 с, для женщин от

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – к.б.н., н.с., konstanta.l@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., elena_ohlopkova@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.–руковод. лаб., oles@mail.ru.

Таблица 1

Показатели функционального состояния организма по пробе Штанге, с

	Группы	N	Me (Q1; Q3)	P
1	Спортсмены-юноши	59	62,72 (51,33; 76,00)*	$P_{1-3}=0,029$
2	Спортсмены-девушки	15	57,89 (40,94; 62,27)**	$P_{2-4}=0,013$
3	Контроль, юноши	60	56,64 (43,43; 62,89)*	
4	Контроль, девушки	12	39,94 (28,81; 47,65)**	

Таблица 2

Показатели функционального состояния организма по пробе Генчи, с

	Группы	N	Me (Q1; Q3)	P
1	Спортсмены-юноши	59	30,72 (25,55; 40,59)*	$P_{1-3}=0,0$
2	Спортсмены-девушки	15	29,60 (22,59; 35,47)**	$P_{2-4}=0,046$
3	Контроль, юноши	60	28,43 (23,10; 38,29)*	
4	Контроль, девушки	12	23,37 (18,40; 29,72)**	

32 до 39 с; «удовлетворительно» – для мужчин от 30 до 39 с, для женщин – от 25 до 31 с; «неудовлетворительно» – для мужчин менее 29 с, для женщин менее 24 с.

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Применены стандартные методы вариационной статистики: вычисление медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух независимых групп статистический анализ проведен с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценка связей между переменными проведена с помощью метода Спирмена (для переменных, измеренных в ранговой шкале), где p – значимость результата.

Результаты и обсуждение. Полученные нами данные по пробе Штанге (табл. 1) показали, что функциональные возможности организма спортсменов по способности задерживать дыхание на вдохе у юношей и девушек соответствовали оценке «отлично». В контрольной группе при задержке дыхания на вдохе у юношей и девушек показатели были значимо ниже, чем у тренированных спортсменов, что соответствовало оценке «хорошо».

Задержка дыхания по пробе Генчи (табл. 2) у спортсменов юношей и девушек была равна, как и у нетренированных, и соответствовала оценке «удовлетворительно». В контрольной группе у юношей и девушек показатели значимо различались по сравнению со спортсменами и соответствовали оценке «неудовлетворительно».

Функциональное состояние по пробе Штанге (рис. 1) у 77,7% юношей-спортсменов подтверждает «отличные» и «хорошие» результаты по возможности задерживать дыхание на вдохе для тренированных людей, лишь у 3,4% была отмечена гипоксия. У 80% девушек-спортсменок подтверждается «отличная» оценка по возможности задерживать дыхание на вдохе для тренированных людей, гипоксия не была отмечена. В исследуемых группах сравнения статистически значимых отличий не было выявлено.

В контрольной группе показатели функционального состояния организма по пробе Штанге незначимо ниже, чем у студентов-спортсменов. У 63,3% юношей подтверждается «отличная» и «хорошая» оценка результатов по возможности задерживать дыхание на вдохе, гипоксия была зафиксирована у 6,7% исследуемых. У 16,7%



Рис. 1. Оценка показателей функционального состояния по пробе Штанге, %



Рис. 2. Оценка показателей функционального состояния по пробе Генчи, %

девушек из контрольной группы оценивается результат на «отлично», а у 33,3% определены показатели на оценку «хорошо». Среди 25% девушек контрольной группы была обнаружена гипоксия.

Функциональное состояние по пробе Генчи (рис. 2) у 55,9% юношей-спортсменов подтверждает оценку «отлично» и «хорошо» по возможности задерживать дыхание на выдохе для тренированных людей, у 23,7%

Таблица 3

Показатели функционального состояния организма по пробе Штанге в зависимости от вида спорта, с

Вид спорта	N	Me (Q1; Q3)
Легкая атлетика	20	68,47 (54,24; 84,34)
Мас-рестлинг	34	58,98 (48,87; 68,04)
Национальные прыжки	8	61,74 (44,67; 78,06)
Пулевая стрельба	5	55,06 (44,95; 69,09)
Вольная борьба	7	62,03 (42,76; 76,49)
Контроль, юноши	60	56,64 (43,43; 62,89)
Контроль, девушки	12	39,94 (28,81; 47,65)

Таблица 4

Показатели функционального состояния организма по пробе Генчи в зависимости от вида спорта, с

Вид спорта	N	Me (Q1; Q3)
Легкая атлетика	20	28,32 (22,99; 37,64)
Мас-рестлинг	34	30,41 (25,34; 37,64)
Национальные прыжки	8	31,41 (21,02; 36,52)
Пулевая стрельба	5	37,12 (26,64; 44,91)
Вольная борьба	7	31,81 (29,00; 51,06)
Контроль, юноши	60	28,43 (23,10; 38,29)
Контроль, девушки	12	23,37 (18,40; 29,72)

исследуемых спортсменов была выявлена гипоксия. У 6,7% девушек-спортсменок результаты исследования по пробе Генчи подтверждают оценку «отлично», а у 33,3% оценку «хорошо» по возможности задерживать дыхание на выдохе для тренированных людей, у 46,7 % была зафиксирована гипоксия.

В контрольной группе показатели функционального состояния по пробе Генчи незначимо ниже, чем у студентов-спортсменов. У 15% юношей отмечены отличные показатели и у 26,7% хорошие результаты по возможности задерживать дыхание на выдохе, гипоксия отмечается у 36,7%. Среди девушек контрольной группы отличный показатель не зафиксирован, показатель с оценкой «хорошо» отмечается у 16,7%. Среди 50% девушек контрольной группы отмечается гипоксия.

В табл. 3 представлены данные функционального состояния по пробе Штанге по видам спорта. У всех спортсменов средние показатели находятся в пределах оценки «отлично» и «хорошо». Наиболее лучший показатель отмечен у спортсменов по легкой атлетике. Вероятно, это связано с тем, что это самый популярный вид спорта, который включает в себя различные дисциплины: спортивная ходьба, беговые виды, пробеги и кроссы, многоборья, прыжки, метание, толкание ядра.

Всем этим видам спортивной деятельности свойственна высокая аэробная нагрузка. Считается, что физическая активность, состоящая из аэробных упражнений, наиболее полезна для здоровья [2, 4].

В табл. 4 представлены данные функционального состояния по пробе Генчи по видам спорта. У всех спортсменов средние показатели по задержке дыхания на выдохе находятся ниже нормы, в пределах «удовлетворительной» оценки. Из них наиболее лучший показатель отмечен у спортсменов, занимающихся пулевой стрельбой. Худший результат отмечен у спортсменов-легкоатлетов, что выражает слабую адаптацию к гипоксии. Возможно, это специфично для данных спортсменов, которым свойственна высокая аэробная нагрузка, ведь преодоление дистанции сопровождается повышенной частотой и глубиной дыхания [5].

В ходе работы были выявлены существенные различия основных функциональных показателей внешнего дыхания у спортсменов и студентов, не занимающихся спортом регулярно. В работе ряда авторов было отмечено, что у спортсменов по вольной борьбе и боксу система внешнего дыхания на 50,14% слабее, чем у мас-рестлеров [6].

Закключение. Сравнительная оценка функционального состояния дыхания по пробе Штанге и Генчи у юношей и девушек, занимающихся спортом, выявила гендерные различия: у юношей показатели задержки дыхания на вдохе и выдохе были выше, чем у девушек. Показатели говорят о кислородном обеспечении и общем уровне тренированности спортсменов.

Сравнительная оценка функционального состояния дыхания по пробе Штанге и Генчи у спортсменов и контрольной группы выявила, что у спортсменов задержка дыхания на вдохе и выдохе значимо выше, чем у контрольной группы. Это подтверждает, что физические нагрузки укрепляют здоровье, усиливают резистентность организма к гипоксии и демонстрируют высокий показатель неспецифических адаптационных возможностей дыхательной системы у спортсменов Якутии.

Несмотря на то, что в полученных результатах хорошо заметна разница в физиологических показателях, необходимо проанализировать большую выборку для получения более достоверных данных и подтверждения результатов исследования.

Литература

1. Али Мухаммад А., Прокопьев Н.Я., Семизоров Е.А. Пробы Штанге и Генчи в оценке функции внешнего дыхания у юношей сборной команды Сирии по шоссейным гонкам на предсоревновательном этапе проведения тренировочного процесса // Sciences of Europe. 2022. №88 (2). С. 48-53.

Ali Muhammad A., Prokopyev N.Y., Semizorov E.A. Stange and Gench tests in assessing the function of external respiration in young men of the Syrian national road racing team at the pre-competition stage of the training process // Sciences of Europe. 2022. No. 88 (2). P. 48-53.

2. Бекембетов Р.А., Конакбаев Б.М. Значение тренировочной нагрузки малой аэробной мощности в единоборствах // Теория и методика физической культуры. 2022. № 1(67). С. 166-173. DOI 10.48114/2306-5540_2022_1_166. – EDN XIVJHO.

Bekembetov R. A., Konakbaev B. M. The importance of low aerobic power training load in martial arts // Theory and methodology of physical culture. 2022. No. 1(67). P. 166-173. DOI 10.48114/2306-5540_2022_1_166. – EDN XIVJHO.

3. Динамика показателей проб Штанге и Генчи у студентов СПбГЛТУ имени С.М. Кирова, занимающихся оздоровительной ходьбой / Т.Н. Бахтина, Т.А. Осечкина, Н.С. Лешева, С.С. Плотникова // Культура физическая и здоровье. 2023. № 3(87). С. 12-16. DOI 10.47438/1999-3455_2023_3_12. – EDN UJPEEC.

Dynamics of indicators of Stange and Gench samples of students of St. Petersburg State Forestry University named after S.M. Kirov, engaged in recreational walking / Bakhtina T.N., Osechkina T.A., Lesheva N.S., Plotnikova S.S. // Physical

culture and health. 2023. No. 3(87). pp. 12-16. DOI 10.47438/1999-3455_2023_3_12. – EDN UJPEES.

4. Захарина А.Н., Голубина О.А. Влияние занятий легкой атлетикой на организм студента // Международный студенческий научный вестник. 2022. № 6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=21071> (дата обращения: 09.07.2024).

Zakharina A.N., Golubina O.A. The influence of athletics on the student's body // International student scientific bulletin. 2022. No. 6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=21071> (date of access: 07/09/2024).

5. Коломейчук О.В. Особенности устойчивости к гипоксии у представителей различных видов спорта // Физическая культура в общекультурной и профессиональной подготовке студента: сборник материалов второй Всероссийской с международным участием научной конференции, Ростов-на-Дону, 04–08 апреля 2016 г. Ростов-на-Дону: Южный федеральный университет, 2016. С. 64–68.

Kolomeichuk O.V. Features of resistance to hypoxia in representatives of various sports // Physical culture in general cultural and professional training of students: collection of materials of the second All-Russian scientific conference with international participation, Rostov-on-Don, April 04–08, 2016. Rostov-on-Don: Southern Federal University, 2016. P. 64–68.

6. Особенности функционального состояния и антиоксидантной системы у юных спортсменов, занимающихся мас-рестлингом / К.С. Гаврильева, М.В. Ханды, М.И. Соловьева, С.С. Кузьмина // Вестник спортивной науки. 2016. № 1. С. 29–33. EDN WLBCPX.

Features of functional state and antioxidant system in young athletes engaged in mass wrestling / Gavrilyeva K.S., Khandy M.V., Solovyova M.I., Kuzmina S.S. // Bulletin of Sports Science. 2016. No 1. P. 29–33. EDN WLBCPX.

7. Проба Штанге и Генчи – забытые рутинные показатели устойчивости нейронных сетей к гиперкапнии при адаптации к спортивным тренировкам / Ф.М. Шветский, В.И. Потиевская, А.С. Полонская, В.А. Черенкова // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XVII Всероссийского симпозиума. Рязань, 23–26 мая 2017 г. С. 246–247.

Stange and Genchi test - forgotten routine indicators of the resistance of neural networks to hypercapnia during adaptation to sports training / Shvetsky F.M., Potievskaya V.I., Polonskaya A.S., Cherenkova V.A. // Ecological and physiological problems of adaptation: materials of the XVII All-Russian Symposium. Ryazan, May 23–26, 2017, P. 246–247.

8. AltitudeOmics: Red Blood Cell Metabolic Adaptation to High Altitude Hypoxia / D'Alessandro A. [et al.] // J Proteome Res. 2016. Oct 7. No. 15(10). P. 3883–3895. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00733. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27646145; PMCID: PMC5512539.

9. Hypoxia extends lifespan and neurological function in a mouse model of aging / Rogers R.S. [et al.] // PLoS Biol. 2023 May 23. No. 21(5). P. e3002117. doi: 10.1371/journal.pbio.3002117. PMID: 37220109; PMCID: PMC10204955.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Т.К. Давыдова, А.Н. Романова, О.В. Татарина, Т.Я. Николаева

ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) ПАЦИЕНТАМ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.10

УДК 616.711.8-006.2-089

В статье представлен анализ статистических данных по деменциям из официальных источников госстатистики, медицинских и научных организаций, а также описание ситуации по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с когнитивными нарушениями в Республике Саха (Якутия).

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, организация здравоохранения, специализированная медицинская помощь, болезнь Альцгеймера, деменции, когнитивные нарушения

The article presents an analysis of statistical data on dementia from official sources of state statistics, medical and scientific organizations, as well as the provision of specialized medical care in the Republic of Sakha (Yakutia) to patients with cognitive impairment.

Keywords: neurodegenerative diseases, healthcare organization, specialized medical care, Alzheimer's disease, dementia, cognitive impairment

В Республике Саха (Якутия) (далее РС (Я)) одной из основных медико-социальных проблем становятся когнитивные нарушениями (КН), включая болезнь Альцгеймера (БА). Несмотря на явный дефицит диагностики БА,

ситуация, как и в мире, приобретает чрезвычайно важное значение [2]. БА является заболеванием пожилого возраста и увеличение возраста становится одной из основных причин роста заболеваемости и распространенности БА в мире. В России, по данным на 2019 г., смертность от БА составила 0,13%, при этом из 188 132 обращений пациентов к врачу с диагнозом деменция 6 381 случай приходился на БА [11].

В США, по данным Ассоциации БА, в 2021 г. 6,2 млн американцев в возрасте 65 лет и старше страдают деменцией Альцгеймера. Это число может

вырасти к 2060 г. до 13,8 млн. Смертность от БА в США в 2019 г. стоит на 6-м месте, а среди пожилых людей в возрасте 65 лет и старше - на 5-м. В официальных свидетельствах о смерти зафиксировано 121 499 смертей от БА или увеличение случаев смерти от БА более чем на 145%. В 2020 г. смертность от БА возросла на фоне пандемии COVID-19. В то же время за период с 2000 по 2019 г. смертность от острых нарушений мозгового кровообращения, болезней сердца и ВИЧ снизилась [5, 9].

Изучение смертности от болезни Альцгеймера и других деменций в

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-зав. лаб., tanya.davydova.56@inbox.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., с.н.с.; гл. врач РКБ №3; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

Китае показало, что общий уровень смертности от БА и других деменций в 2011-2020 гг. увеличился с 3,7 на 100 000 населения до 6,2. Исследования показали, что существует тенденция к росту общего уровня смертности от БА и других деменций со снижением стандартизированного по возрасту уровня смертности, что свидетельствует о дальнейшем развитии старения населения и смертности от деменции в прошлые и будущие десятилетия [7].

В Бразилии с 2000 до 2019 г. было зарегистрировано 211 658 смертей среди пожилых людей от болезни Альцгеймера с тенденцией к увеличению смертности в возрасте от 60 до 80 лет и старше, что также соответствует общемировой тенденции [8].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования в Испании, БА является причиной увеличения доли госпитализаций и внутрибольничной смертности, которое ведет к увеличению расходов на медицинское обслуживание и подчеркивает важность раннего выявления и оптимизации ухода за больными с БА [3].

Учитывая рост показателей смертности и обращаемости пациентов с деменциями в России, с учетом общемировой ситуации, в настоящий момент назрела необходимость проведения эпидемиологических исследований и разработки методов ранней диагностики и профилактики КН в РФ. Целью этих мероприятий должно стать улучшение диагностики, продление периода полноценной трудоспособной жизни человека и активного долголетия среди пожилого населения.

По данным Росстата по РС (Я), с 2021 по 2023 г. количество лиц пожилого возраста 60 лет и выше возросло со 148,4 тыс. чел. до 154,6 тыс. чел. соответственно, а средняя продолжительность жизни составила в 2022 г. 72,7 года, в 2023 г. - 73,02, а в РФ - 73,4 года.

Создание методов ранней диагностики и профилактики КН требует комплексного подхода со стороны федерального и региональных правительств в консолидации с научными и образовательными организациями. Решение этой медико-социальной проблемы также приведет к снижению экономической и финансовой нагрузки на общественное здравоохранение.

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы следующие материалы:

1. Отчетные данные ЯРМИАЦ

(федеральная форма №12 статистического наблюдения).

2. Госпитальный регистр по когнитивным нарушениям №2021622297, зарегистрирован в Росреестре 27.10.2021 г. Правообладатель ФГБНУ ЯНЦ КМП.

3. Нормативно-правовые документы Министерства здравоохранения РС (Я) и РФ.

4. Отчетные данные Главного Бюро МСЭ по РС (Я) о выходе на инвалидность.

5. Данные Территориального фонда статистики по РС(Я).

При анализе материалов использован метод описательной статистики.

В статье приведены результаты сбора данных информационно-аналити-

ческих материалов с использованием показателей здоровья за период 2019-2023 гг. Эти данные поступают из 34 улусов (районов) РС(Я).

Результаты и обсуждение. Площадь территории Республики Саха (Якутия) составляет 3083,5 тыс. км². На территории РС (Я) расположены 34 улуса (района), столица Якутск и остальные города в республике являются городами республиканского значения. Население на 01.01.2024 г. 1001664 чел., из них городского – 677004 чел., сельского - 324660 чел. [12].

Для организации специализированной медицинской помощи (СМП) больным с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) при деменциях



Рис. 1. Количество больных с деменциями в госпитальном регистре Центра НДЗ ЯНЦ КМП

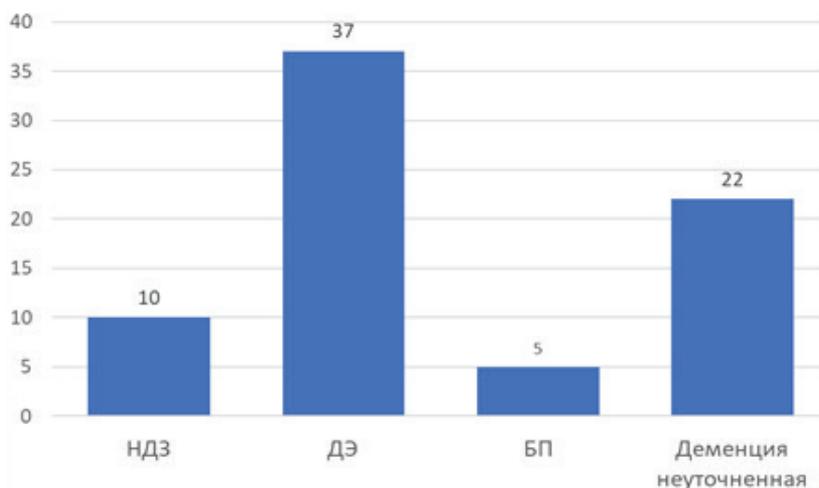


Рис. 2. Количество направленных больных с когнитивными нарушениями при неуточненном нейродегенеративном заболевании (НДЗ), дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), болезни Паркинсона (БП) и неуточненной деменции

и недементных КН в РС(Я) с 2018 г. реализованы совместные мероприятия с ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП) и Министерством здравоохранения РС(Я). Так, в 2018 г. был открыт кабинет памяти в поликлинике ЯНЦ КМП на возмездной основе, т.к. специальность нейропсихолога не входит в программу обязательного медицинского страхования. Коллективная работа научного центра и министерства позволила утвердить приказ МЗ РС (Я) от 14.02.2019 г. №01-07/184 «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах». В 2019 г. открыто неврологическое отделение для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в Клинике ЯНЦ КМП.

Приказом МЗ РС(Я) от 17.12.2020 г. №01-07/1945 был утвержден республиканский план мероприятий («дорожная карта») для реализации комплекса мер по выявлению и ранней диагностике когнитивных нарушений у граждан пожилого и старческого возраста в рамках регионального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни гражданам пожилого возраста «Старшее поколение»» (далее Комплекс мер) в РС (Я) на 2021 г. В 2021 г. были разработаны и утверждены Научно-техническим советом МЗ РС(Я) методические рекомендации «Ранняя диагностика когнитивных нарушений у граждан старшего поколения в социальных и медицинских организациях». Приказом МЗ РС(Я) от 22.09.2020 г. №01-07/1326 «Об открытии кабинета нарушений памяти в ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница №3» был открыт кабинет памяти. В 2021 г. был создан госпитальный регистр деменций «Клинико-демографическое исследование деменций в РС (Я)» (правообладатель ЯНЦ КМП). В госпитальный регистр включено четыре заболевания: болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич (рис. 1). На 01.01.2023 г. всего в регистре 61 пациент.

На рис. 2 видно, что наибольшее количество направленных больных составляют пациенты с ДЭ (n=37) и с неуточненной деменцией (n=22).

На рис.3 видно, что чаще всего были направлены больные из г. Якутска, чем из улусов республики, что

можно объяснить открытием кабинетов памяти и специализированных неврологических отделений в ЯНЦ КМП и РБ1-Национальном центре медицины им. М.Е. Николаева в г. Якутске. По этническому признаку с деменциями в госпитальном регистре в основном зарегистрированы представители коренного населения, нежители представители европеоидной расы. Это связано с тем, что коренное население (якуты и др.) преобладает на территории РС (Я) [12].

Маршрутизация пациентов с когнитивными расстройствами для оказания психиатрической и медико-психологической помощи. Пациенты пожилого и старческого возраста с когнитивными расстройствами, обратившиеся в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь, при наличии показаний направляются на осмотр врача-психиатра в центральной районной больнице, а жители г. Якутска и пригородных поселков - в Якутский республиканский психоневрологический диспансер (далее ЯРПНД). При отсутствии психиатра в медицинской организации (МО) пациенты направляются в поликлиническое отделение ЯРПНД, расположенное в г. Якутске. При этом, если пациент пожилого и старческого возраста с когнитивными расстройствами, обратившийся в МО, по своему психическому состоянию представляет опасность для себя или окружающих, то любой врач МО осуществляет экстренный вызов бригады СМП для госпитализации в круглосуточный стационар ЯРПНД.

Таким образом, специализированная медицинская помощь пациентам с когнитивными нарушениями в Республике Саха (Якутия) в настоящее время на поликлиническом этапе представлена кабинетом памяти в Центре активного долголетия Республиканской клинической больницы №3 и кабинетом когнитивных расстройств в клинике ЯНЦ КМП. Стационарный этап СМП для больных с когнитивными нарушениями включает лечение в неврологическом отделении для больных с нейродегенеративными заболеваниями в Клинике ЯНЦ КМП и в отделении гериатрической неврологии Гериатрического центра (РКБ№3). Пациенты с КН, представляющие опасность для себя и окружающих, направляются в ЯРПНД.

По данным исследования сотрудников кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова и ЯНЦ КМП, мини-

мальное прогнозируемое количество пациентов с БА по РС (Я) составляет 4166 чел., а максимальное - 8429 чел. При этом в промышленных улусах республики, которые располагаются в южной части РС(Я) и занимаются добычей полезных ископаемых (Нерюнгринский, Мирнинский, Алданский районы), прогнозируется наибольшая численность пациентов с БА – с минимальным количеством 671 чел. и максимальным - 1467 чел. В центральных (Хангаласский, Намский, Горный), восточных (Усть-Алданский, Чурапчинский, Таттинский, Амгинский, Усть-Майский) и западных (Вилуйский, Верхневилуйский, Нюрбинский, Сунтарский) районах прогнозируемая численность больных, страдающих БА, значительно меньше, минимум - 121, максимум – 418 чел. В арктических и северных улусах прогнозируется наименьшее количество пациентов с БА, в особенности в Эвено-Бытантайском (6,9–11,1 чел.) и Анабарском (4,8–10,5 чел.). По официальным данным ЯРМИАЦ за 2022 г., в РС(Я) зарегистрировано 45 пациентов с диагнозом БА, из которых 36 (80%) чел. проживают в г. Якутске, остальные - в центральных и в вилуйской группе районов. Из арктических улусов зарегистрирован 1 пациент в Абыйском районе. При сравнении прогнозируемого числа пациентов с БА с данными официальной статистики обнаружен чрезмерно низкий уровень диагностики БА в Республике Саха (Якутия). Диагностика БА в РС (Я) составляет всего 1% от прогнозируемой численности [2].

Необходимо отметить, что в международной классификации 10 пересмотра (МКБ-10) диагноз деменций кодируется только психиатрами в классе «Психические расстройства и расстройства поведения):

F01.0 Сосудистая деменция с острым началом

F01.1 Мультиинфарктная деменция

F01.2 Подкорковая сосудистая деменция

F01.3 Смешанная корковая и подкорковая сосудистая деменция.

Неврологи же кодируют цереброваскулярные болезни в МКБ–10 как «I67- I69» без указания деменций, т.к. эта классификация не позволяет это сделать. В «Комплексной междисциплинарной и межведомственной программе профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 г.» в приложении 2 указано, под какими кодами шифровать сосудистые деменции,

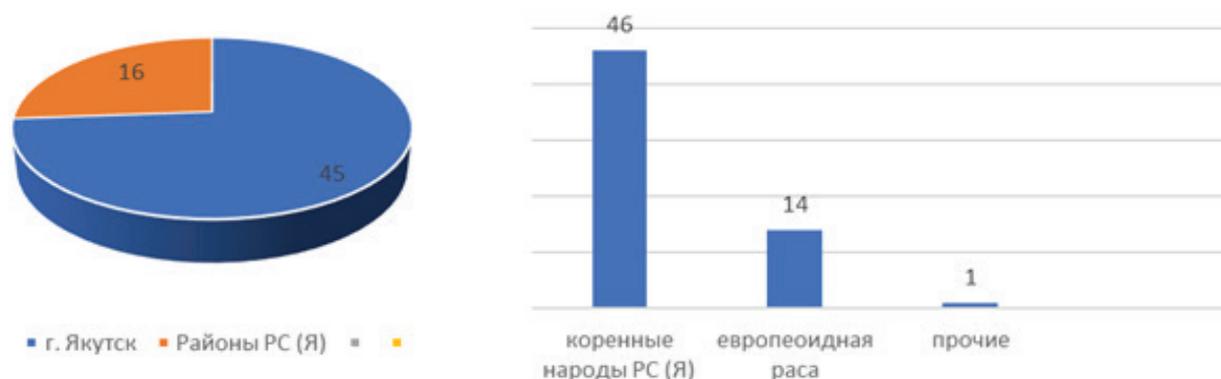


Рис. 3. Количество больных с деменциями и их разделение по этносу, направленных из районов РС (Я) и г. Якутска в неврологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП

Коды деменций в МКБ – 10

Деменция в МКБ-10 Заболевания	Класс «Болезни нервной системы» (G), раздел «Цереброваскулярные заболевания» (I)	Класс «Психические расстройства и расстройства поведения» (F)
Болезнь Альцгеймера	G30 Болезнь Альцгеймера G30.0 Болезнь Альцгеймера с ранним началом G30.1 Болезнь Альцгеймера с поздним началом G30.8 Другие формы болезни Альцгеймера G30.9 Болезнь Альцгеймера неуточненная	F00 Деменция при болезни Альцгеймера F00.0 Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом F00.1 Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом F00.8 Деменция при болезни Альцгеймера атипичная или смешанного типа F00.9 Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная
Деменция при цереброваскулярных заболеваниях Постинсультная деменция Деменция при дисциркуляторной энцефалопатии	I69 Последствия цереброваскулярных заболеваний I67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия I67.8 Другие уточненные цереброваскулярные заболевания	F01 Сосудистая деменция F01.0 Сосудистая деменция с острым началом F01.1 Мультиинфарктная деменция F01.2 Подкорковая сосудистая деменция F01.3 Смешанная корковая и подкорковая сосудистая деменция F01.8 Другая сосудистая деменция F01.9 Сосудистая деменция неуточненная
Деменция с тельцами Леви	G31.8 Другие уточненные дегенеративные болезни нервной системы	F02.8 Деменция при других уточненных болезнях, классифицированных в других рубриках
Деменция при болезни Паркинсона	G20 Болезнь Паркинсона	F02.3 Деменция при болезни Паркинсона
Лобно-височная деменция	G31.0 Ограниченная атрофия головного мозга	F02.0 Деменция при болезни Пика
Инфекционные заболевания	G05.0 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках Энцефалит, миелит или энцефаломиелит (при): сифилисе: врожденном (A50.4+) позднем (A52.1+) G05.1 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках V22.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии	F02.4 Деменция при заболеваниях, обусловленных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) F07.1 Постэнцефалитический синдром
Посттравматическая энцефалопатия	T90.5 Последствия внутричерепной травмы	F04 Органический амнестический синдром, не обусловленный алкоголем или другими психоактивными веществами

деменции с тельцами Леви, деменции при болезни Паркинсона и лобно-височной дегенерации (таблица). Хотя в кодировке МКБ-10 этих заболеваний деменции не указаны. Таким образом, диагноз деменций не может учитываться в статистике врачами-неврологами.

Сколько пациентов с КН, сосудистыми и смешанными деменциями при цереброваскулярных заболеваниях – неизвестно, т.к. их количество в этих группах остается за пределами госстатистики. По данным ЯРМИАЦ, пациентов с кодом «I67» в 2023 г. всего зарегистрировано 23745 чел., из них впервые выявлено 1897 чел. Поэтому в создавшейся ситуации мы можем судить о количестве больных с сосудистыми деменциями только по данным ЯРПНД (рис.4).

По данным, предоставленным Главным Бюро медико-социальной экспертизы (ГБ МСЭ) по РС (Я) Минтруда России, количество впервые установленной инвалидности по деменциям (G30.0-G31.0) за 2019-2023 гг. в среднем составляет 4 чел. в год, что тоже связано с гиподиагностикой деменций.

В РФ в общей медицинской практике диагноз БА также устанавливают только в 1% случаев [1]. Во всем мире в 2019 г. от деменции умерло 1,6 млн чел., что ставит ее на 7-е место среди основных причин смерти [6]. Согласно данным исследователей США, Северной и Южной Америки, Японии и Китая, в настоящее время изучение проблем когнитивного здоровья и его влияния на общественное здравоохранение имеют первостепенное значение. Особое внимание уделяется направлениям, связанным с ранней диагностикой и методами предотвращения развития деменции, а также симптоматической и патогенетической терапии болезни Альцгеймера и других заболеваний, сопровождающихся когнитивными расстройствами [3, 4, 6-8, 10].

С 2021 г. в РС (Я) осуществляется межведомственное взаимодействие с целью обучения социальных работников. Республиканская клиническая больница №3 совместно с АНО "Долго Жить" реализовало социальный проект «Школа домашнего ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами, утратившими способность к самообслуживанию». Команда проекта из числа врачей и медсестер паллиативной медицинской помощи помимо родственников обучает и социальных работников. Несколько лет реализуется совместный проект «Медико-социальный патронаж» с целью

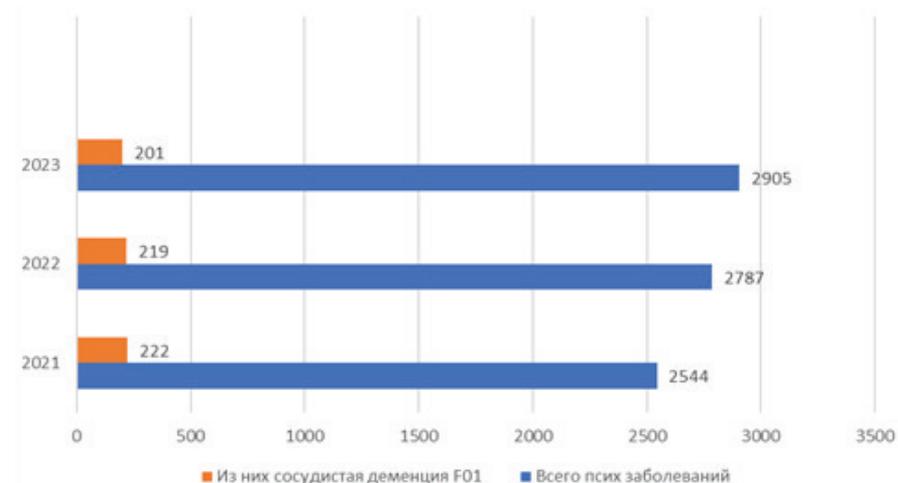


Рис. 4. Число пациентов с психическими заболеваниями и слабоумием в группе старше 60 лет по данным ЯРПНД

развития модели взаимодействия социальной службы и первичного звена здравоохранения в интересах лиц пожилого и старческого возраста, а также маломобильных граждан, для внедрения технологий организации системы долговременного ухода.

В РС (Я) проводятся исследования, направленные на изучение особенностей течения деменции и недементных КН, анализируется госпитальная заболеваемость и смертность. К примеру, в ЯНЦ КМП проводится научно-исследовательская работа «Эпидемиологические, медико-генетические аспекты и разработка методов трансляционной и персонализированной медицины при нейродегенеративных заболеваниях в Республике Саха (Якутия)».

Важно отметить, что в организации антидементных мероприятий ключевыми факторами являются профилактика и выявление деменции и недементных когнитивных нарушений на ранней стадии развития этих состояний.

Учитывая мировую тенденцию к росту БА, смешанных деменций, которая представляет собой актуальную медико-социальную проблему как в мире, так и в отдельно взятых странах и их регионах, в 2018 г. в РФ была принята «Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 г.». В разработке этой программы во главе с МЗ РФ приняли участие Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пиро-

гова», а также Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Российское общество психиатров, Всероссийское общество неврологов, Российское научное медицинское общество терапевтов, Союз охраны психического здоровья.

В РС (Я) в июле 2024 г. был разработан региональный проект «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения в рамках национального проекта «Демография», в котором приняли участие ведомства, причастные к этой проблеме: Министерство здравоохранения РС(Я), Министерство труда РС (Я), ЯНЦ КМП, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Академия наук РС (Я).

На кафедре неврологии и психиатрии Медицинского института СВФУ с 2006 г. в вариативную часть учебного плана для студентов 6-го курса по специальности «Лечебное дело» включена дисциплина «Нейродегенеративные заболевания». В план входят лекции и практические занятия по деменции, изучаются болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания, при которых развивается деменция.

Заключение. Проведенный анализ полученных статистических данных из официальных источников госстатистики, ЯРПНД, госпитального регистра ЯНЦ КМП и нормативно-правовых документов МЗ РС (Я) показал, что существует:

- несоответствие выявленных случаев деменций в ЯРМИАЦ, ЯРПНД и в госпитальном регистре ЯНЦ КМП, что говорит о недостаточной дистансе-

ризации пациентов с КН и отсутствии единого регистра деменций;

- гиподиагностика деменций и БА;
- гипердиагностика ЦВЗ с КН как основной причины деменций;
- отсутствие маршрутизации пациентов с КН;
- отсутствие отделения паллиативной терапии для пациентов с деменциями;
- отсутствие эпидемиологических исследований, что не позволяет оценить ситуацию с деменциями в целом по РС (Я);

- существующая классификация деменций в международной классификации болезней МКБ-10 не позволяет закодировать когнитивные нарушения и деменции при цереброваскулярных заболеваниях врачам-неврологам, что ведет к неадекватной оценке существующего положения по деменциям.

Организация консолидированных усилий органов здравоохранения, научных учреждений медицинского профиля и государственных органов

социальной защиты для устранения вышеуказанных недостатков поможет выявлению ранних и умеренных когнитивных нарушений для своевременного начала патогенетической терапии, включая БА, что приведет к удлинению периода активного долголетия и улучшению качества жизни.

Литература

1. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни // Медицинский Совет. 2017;(10):18-24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-18-24>
Koberskaya N.N. Alzheimer's disease: new diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease // Medical Council. 2017. (10):18-24.
2. Таппахов А.А., Николаева Т.Я., Стручков А.М., Попова Т.Е. Болезнь Альцгеймера в Республике Саха (Якутия): реалии и ожидания // Якутский медицинский журнал. 2023. №4. DOI: 10.25789/YMJ.2023.83.10
Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya., Struchkov A.M., Popova T.E. Alzheimer's disease in the Republic of Sakha (Yakutia): realities and expectations // Yakut Medical Journal. 2023. No. 4.:88-92.
3. Darbà J, Marsà A. Hospital inci-

dence, mortality and costs of Alzheimer's disease in Spain: a retrospective multicenter study. 2021. Oct;21(5):1101-1106. doi: 10.1080/14737167.2020.1820328.

4. Connexins and pannexins in Alzheimer's disease / Giaume C, Sáez JC, Song W. [et al.] // Neurosci Lett. 2019 Mar 16:695:100-105.

5. Global status report on the public health response to dementia: executive summary. 2021. P. 3.

6. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease / Akinori Nakamura, Naoki Kaneko, Victor L Villemagne et al. // Nature. 2018 Feb 8;554(7691):249-254.

7. Mortality of Alzheimer's Disease and Other Dementias in China: Past and Future Decades / Lv B., Liang L, Chen A, Yang H., Zhang X., Guo F., Qian H. // Int J Public Health. 2023. Feb 3:68:1605129.

8. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil / Paschalidis M, Konstantyner TCRO, Simon SS [et al.] // Epidemiol. Serv Saude. 2000-20192023 Mar-Jun;32(2):e2022886. doi: 10.1590/S2237-96222023000200002.

9. The Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. 2023. Apr;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016.

10. Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. Alzheimer's disease and other dementias in Canada // Health Rep. 2016. May 18;27(5):11-6.

11. www.lvrach.ru/partners/alzepil/15438646

12. <https://14.rosstat.gov.ru/>

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.11

УДК 614.2

С.В. Русских, Е.Л. Савлевич, Т.П. Васильева,
Е.А. Тарасенко, Л.Н. Афанасьева, А.В. Шурупина,
Ю.В. Арсенина

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ С ВЫЯВЛЕНИЕМ МЕДИЦИНСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ (НА ПРИМЕРЕ АНАЛИЗА ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИСУСИТА)

Разработан алгоритм оценки профессионального потенциала врача-оториноларинголога на основе выявления медицинских факторов риска при оказании медицинской помощи пациентам с риносинуситом. Проанкетированы врачи-оториноларингологи из 32 субъектов РФ и проведен анализ лечения пациентов с полипозным риносинуситом. Методический подход был успешно апробирован для оценки знаний и умений врачей других специальностей и положен в основу методологии изучения их уровня профессионального потенциала.

Ключевые слова: медицинская детерминанта общественного здоровья, кадровый потенциал, медицинские риски, полипозный риносинусит, антибиотики, топические глюкокортикостероиды, антисептики, врачи-оториноларингологи.

An algorithm for assessing the professional potential of an otorhinolaryngologist based on the identification of medical risk factors in the provision of medical care to patients with rhinosinusitis has been developed. otorhinolaryngologists from 32 subjects of the Russian Federation were screened and the treatment of patients with polyposis rhinosinusitis was analyzed. The proposed methodological approach was successfully used to assess the knowledge and skills

РУССКИХ Сергей Валерьевич – к.м.н., в.н.с. НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко; препод. НИУ «Высшая школа экономики»; н.с. НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, russkikh1@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3292-1424>; **САВЛЕВИЧ Елена Леонидовна** – д.м.н., доцент, в.н.с. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского МЗ Московской области, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>; **ВАСИЛЬЕВА Татьяна Павловна** – д.м.н., проф., руковод. направления НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4831-1783>; **ТАРАСЕНКО Елена Анатольевна** – к.с.н., доцент НИУ «Высшая школа экономики»; с.н.с. НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5070-1735>; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – д.м.н., доцент Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>; **ШУРУПИНА Анастасия Владимировна** – врач-оториноларинголог МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0920-4267>; **АРСЕНИНА Юлия Владимировна** – и.о. директора Приволжского исслед. медицин. ун-та МЗ России (г. Владимир), <https://orcid.org/0000-0002-6675-1873>.

of physicians of other specialties and formed the basis for the methodology of studying the professional potential of physicians, for which the author's invention certificates were also obtained.

Keywords: medical determinant of public health, medical personnel, staff potential, medical risks, polyposis rhinosinuitis, antibiotics, topical glucocorticosteroids, antiseptics, otorhinolaryngologists.

Введение. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 02.07.2021 № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации», национальным интересом России является: сбережение народа России, развитие человеческого потенциала, повышение качества жизни и благосостояния граждан. Возможность сбережения народа напрямую зависит от развития кадрового потенциала сотрудников системы здравоохранения как ключевого компонента, влияющего на качество медицинской детерминанты общественного здоровья. Всесторонний анализ отношения врачей к своей деятельности является значимым с позиции сохранения и увеличения общественного здоровья. Медицинская детерминанта общественного здоровья учитывает состояние, ресурсное обеспечение и процессы управления общественным здравоохранением, которые в результате синергии в конечном счете оказывают воздействие на качество общественного здоровья. Состояние ресурсной обеспеченности отрасли включает кадровое обеспечение, уровень профессионального потенциала, качество институтов профессионального развития, процессы оказания медицинской помощи и связанные с их использованием результаты в области профилактики, диагностики, лечения, реабилитации, в итоге повышающих качество общественного здоровья [5]. Низкое качество оказанных медицинских услуг и, как следствие, низкая медицинская эффективность негативно влияют на состояние общественного здоровья, именно поэтому для разработки результативной системы управления общественным здоровьем необходимо учитывать состояние медицинской детерминанты [5].

Состояние кадрового обеспечения и уровень профессионального потенциала как компоненты медицинской детерминанты общественного здоровья являются одной из основных составляющих системы здравоохранения в решении степени достижения медицинских результатов. Методической особенностью работы явилось использование в качестве рабочих понятий следующих определений, которые были предложены исследователя-

ми на разных этапах изучения кадров: человеческий потенциал, профессиональный потенциал и кадровый потенциал работников сферы здравоохранения [4, 6, 9]. Нобелевский лауреат Армантия Сена определил ключевую цель развития общества как повышение человеческого потенциала, а в качестве основной характеристики человеческого потенциала указал возможность свободного выбора индивидом ценностно-ориентированных видов деятельности, другой Нобелевский лауреат Джеймс Хекман развил дальше концепцию человеческого потенциала, связав ее с развитием внутренних способностей индивида, с активизацией его творческого начала. Однако единой интерпретации данного понятия пока нет. Человеческий потенциал можно рассматривать как некий «ресурс», который задействуется как на рынке занятости, так и за его пределами. Его главными составляющими будут образование и уровень экспертизы, однако содержание данного термина расширяется за счёт добавления таких личностных характеристик, как, например, структура интересов и ценностей. Состояние здоровья как одна из форм человеческого капитала входит в «ядро» человеческого потенциала и дает возможность проанализировать уровень экономической отдачи в виде добавленной стоимости на макроуровне и в виде доходов от трудовой деятельности или повышенного потребительского спроса на микроуровне [14]. Комплексных исследований современного состояния человеческого потенциала здравоохранения недостаточно, а существующие методологические подходы к его оценке характеризуются фрагментарностью, отсутствием интегрального подхода и определяют необходимость дальнейшего улучшения методики экспертной оценки не только на индивидуальном, но и на общественном уровне [4].

Характеристика медицинского работника включается в критерии оценки его человеческого потенциала при доказательстве достоверно более эффективного сохранения жизни, здоровья, успешности профессионально-трудовой деятельности медицинского работника и более высокого качества оказываемой им медицинской помощи

[9]. Человеческий потенциал определяется как совокупность свойств и качеств, определяющих возможности индивида через самовыражение и саморазвитие достигать наиболее высоких успехов в индивидуальной профессиональной деятельности. В качестве методологической основы методических подходов измерения человеческого потенциала может использоваться риск-ориентированный подход.

В соответствии с Правилами разработки и утверждения профессиональных стандартов, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 22.01.2013 № 23, внедрение в России профессиональных стандартов в медицинские организации сопровождалось исследованиями в области профессиональной компетенции медицинских работников, что можно рассматривать как методологическую базу для внедрения термина «профессиональный потенциал работников сферы здравоохранения». Данный термин можно использовать не только в части оценки профессиональных компетенций медицинских работников, но и как характеристику готовности медицинских кадров к формированию и поддержанию своей профессиональной идентичности, повышению профессиональной экспертизы, совершенствованию своих знаний, умений и навыков в рамках медицинской специальности. На основании проведенной экспертной оценки авторы предлагают объединенное понятие кадрового потенциала сферы здравоохранения, соответствующее цели и задачам нашего исследования.

Кадровый потенциал сферы здравоохранения – это способность определенным образом профессионально подготовленных и организованных трудовых ресурсов–медицинских работников к максимально полному достижению целей по повышению качества общественного здоровья. Он включает в себя такие составляющие, как структура трудовых ресурсов и их равномерное распределение; ожидаемая продолжительность трудовой деятельности в сфере здравоохранения; постоянное повышение медицинскими кадрами профессиональных знаний, умений и навыков в области медицинской профилактики, лечения и реабили-

литации, медицинской деонтологии и этики; высокая внешняя оценка профессиональных компетенций трудовых ресурсов; включенность работы в приоритет жизненных ценностей; удовлетворенность как выбранной специальностью, так и настоящей работой; связывание профессионального своего будущего с медицинской профессией; дисциплинированность, чувство ответственности за выполняемую работу. Удовлетворенность врачей работой, мотивация к труду и доверие медицинских работников к своей деятельности также являются важными интегральными показателями профессионального потенциала медицинских работников с учетом проводимой кадровой политики государства в области здравоохранения и общественного здоровья. Актуальность разработки нового инструмента изучения и оценки профессионального потенциала медицинских кадров связана с возросшей необходимостью обеспечения системы здравоохранения квалифицированными медицинскими кадрами, как компонента медицинской детерминанты общественного здоровья.

Болезни ЛОР-органов занимают существенное место в общей структуре заболеваемости и не обнаруживают тенденции к снижению. Знание состояния и причин снижения компетенций врачей, человеческого потенциала и факторов, их определяющих, явилось бы основой принятия адекватных управляющих решений по улучшению качества оказываемой медицинской помощи [10]. Предполагаемая заболеваемость при остром риносинусите (ОРС) колеблется от 1,39% до 9% в год, хроническим риносинуситом (ХРС) страдают около 14 чел. на каждые 100 чел., а примерно 2-4 из 100 имеют полипозный риносинусит (ПРС) [10]. Ранее в нашей стране были выявлены дефекты оказания медицинской помощи пациентам с риносинуситами [8]. При ОРС возникает риск перехода воспаления в хроническую форму и развития ХРС. Неправильное лечение ХРС приводит к частым рецидивам, неоднократным курсам антибиотикотерапии, риску развития антибиотикорезистентности, увеличению необходимости хирургического лечения, что повышает материальные расходы государства, с одной стороны, и еще больше снижает качество жизни этих пациентов - с другой. При ПРС неправильное лечение пациентов кроме рецидива роста полипов может ухудшать медикаментозный контроль коморбидной патологии

в виде бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита из-за общего механизма развития этих патологических состояний.

Целью данного исследования явилась оценка профессиональной компетенции врачей-оториноларингологов в субъектах РФ как компонента медицинской детерминанты общественного здоровья методом количественного социального опроса с использованием разработанной авторами анкеты для оценки знаний и умений врача [11], с использованием автоматизированных систем сбора и обработки информации [8].

Материалы и методы исследования. На основе полученных данных количественного социологического исследования проведен анализ оказания медицинской помощи пациентам с риносинуситом с выявлением медицинских факторов риска, связанных с профессиональной подготовкой врачей-оториноларингологов как компонента медицинской детерминанты, влияющих на общественное здоровье. Исследование одобрено межвузовским комитетом по этике, протокол № 4 от 13.04.2023. Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дали согласие на публикацию результатов социологических опросов.

Оценка правильности ответов опрашиваемых врачей проводилась на основе сопоставления с эталонным значением (стандартами оказания медицинской помощи). Предложенный алгоритм (рисунок) позволяет оценить уровень профессиональной компетенции врачей-оториноларингологов, уровень их знаний и умений как компонента медицинской детерминанты общественного здоровья, с возможностью выявления медицинских факторов риска в оториноларингологии, и выявить основные проблемы, решение которых через разработку комплекса мер может улучшить подготовку медицинских кадров и обеспечить качество оказываемой медицинской помощи [11].

Была проведена пилотная апробация методологии анкетированием 627 врачей-оториноларингологов, работающих в государственных стационарах или поликлиниках, из 39 субъектов РФ. Среди опрошенных было 46,25% мужчин и 53,75% женщин, возраст до 44 лет был в 49,44% случаев, 45-59 лет – 46,09 и старше 60 лет – в 4,47% случаев. Стаж работы до 10 лет был у 197 чел. (31,42%), 10-15 лет – у 119 (18,98), 16-20 лет – у 108 (17,22), 21-25 лет – у 94 (14,99), 26-30 лет – у 68 (10,85) и

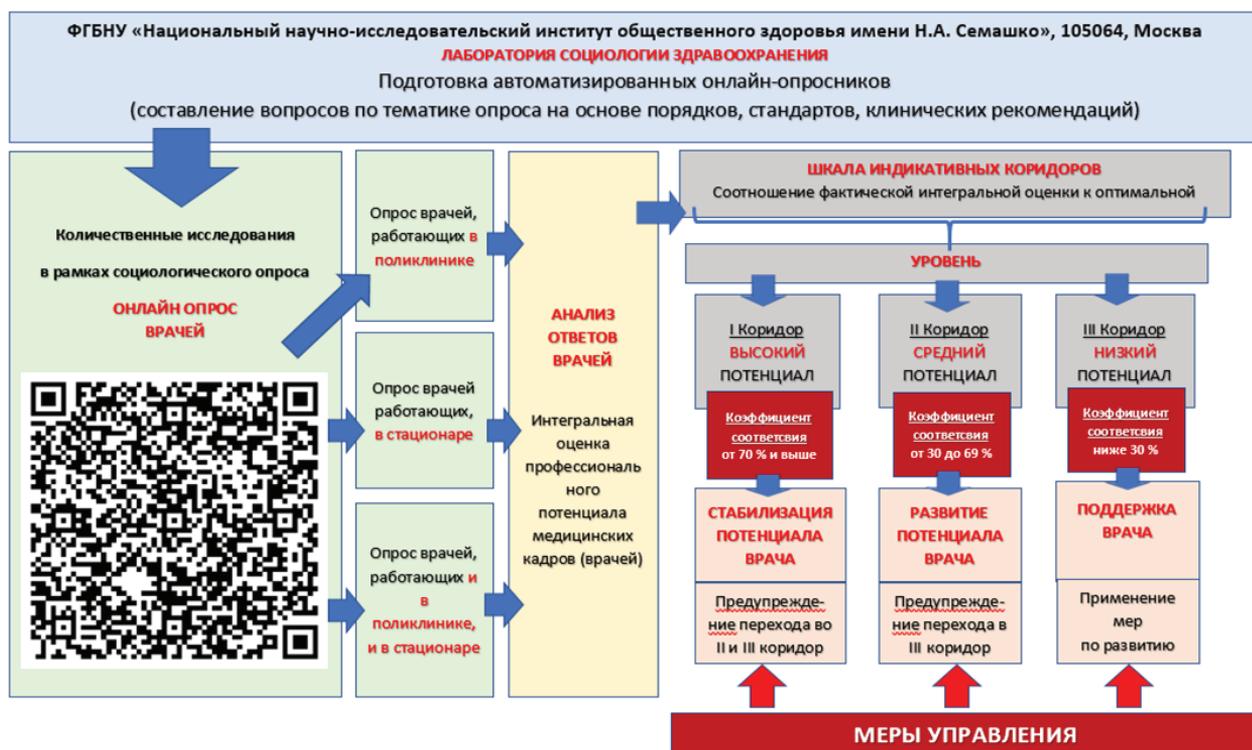
более 30 лет – у 41 чел. (6,54%). Ссылка на онлайн-форму рассылалась респондентам по электронной почте или с использованием мессенджеров WhatsApp и Telegram. Данные социологического опроса автоматически аккумулировались на Google Диске в форме таблицы Excel для автоматического свода, обработки и анализа данных ответов респондентов, шкалы прогноза качества оказываемой оториноларингологической помощи с учетом характеристик врача-оториноларинголога и его компетенций, которые представляют собой совокупность взаимосвязанных базовых качеств личности и включают в себя применение знаний, умений и навыков. Данные опроса поступали в автоматизированную систему сбора и обработки информации «Система автоматической обработки данных и проведение анкетирования (СОДА версия 1)». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024613395 [8].

Результаты. Электронная форма опросника включала в себя 229 вопросов, разбитых на два раздела (поликлиника, стационар), с выбором вариантов ответов, а также с вариантами открытых вопросов с возможностью дать и отразить предложения опрашиваемых врачей-оториноларингологов. QR-код на электронную форму онлайн-опросника размещен в схеме рисунка.

Вопросы для социологического опроса сформулированы с учетом клинических рекомендаций, стандартов и порядков оказания медицинской помощи по профилю «Оториноларингология», а также результатов анализа теоретических и эмпирических концепций. Онлайн-опросник рассчитан на анкетирование врачей-оториноларингологов как первичного звена, так и работающих в условиях специализированного стационара.

Предлагаемый алгоритм позволяет проанализировать усредненные и индивидуальные характеристики выборки, исследовать согласованность пунктов опросника. Опросник включает в себя три блока вопросов: 1-й – опрос врачей, работающих в поликлинике; 2-й – опрос врачей, работающих в стационаре; 3-й – опрос врачей, работающих и в поликлинике, и в стационаре.

Также опросник включает шкалу индикативных коридоров (соотношение фактической интегральной оценки к оптимальной), при анализе и автоматизированной обработке ответов респондентов с применением интегральной оценки показателей ответы врачей



Алгоритм оценки профессионального потенциала врачей-оториноларингологов в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями верхнечелюстной пазухи. Патент на промышленный образец № 139327 [11]

Алгоритм оценки ответов на вопросы анкеты

Показатель	Шкала	Номера вопросов (кол-во)	Минимальное кол-во баллов	Максимальное кол-во баллов
Опрос врачей, работающих в поликлинике	Шкала индикативных коридоров	10-135 (125)	125	375
Опрос врачей, работающих в стационаре	Шкала индикативных коридоров	167-229 (62)	62	186
Выполняемые манипуляции/операции	Шкала индикативных коридоров	136-162 (26)	26	78
Критерии оценки качества медицинской помощи. Качество работы врача	Шкала оценки важности в баллах	163-166 (3)	3	9

разбиваются на три оценочных уровня или три индикативных коридора:

I коридор – высокий потенциал врача (161-240 баллов);

II – средний потенциал врача (81-160);

III – низкий потенциал врача (до 80 баллов).

Индикаторы шкал разработаны на основе анализа существующего массива исследований данной проблематики. Шкалы предоставляют возможность диагностировать причины и определять индикативные коридоры уровня профессионального потенциала врача (высокий, средний, низкий), дают возможность принять также своевременные меры управления, как общие, так и индивидуальные.

Так, при высоком потенциале врача (рисунок) следует принимать меры по

предупреждению перехода во II и III (средний и низкий) индикативные коридоры (уровни), проводя стабилизацию процесса.

При среднем потенциале необходимо принять меры по развитию, чтобы предупредить переход в низкий потенциал - на III уровень. При низком потенциале (III уровень) необходимо принимать меры по поддержке врача и по его профессиональному развитию.

Анкета методики включает в себя 229 вопросов, из которых прямые 220 вопросов и 9 - социально-демографические показатели.

На каждый вопрос методики можно выбрать только один ответ, которому присваивается балл. Каждый показатель представляет собой величину, вычисленную для конкретного респондента, выраженную в баллах. Подсчет

баллов ведется в ручном или автоматическом режиме с определением коэффициента соответствия: от 70 до 100 % и выше – высокий; от 30 до 69 % - средний; ниже 30 % низкий (таблица).

Полученная информация по результатам опроса примененной методики позволяет оценить уровень профессиональной компетенции медицинских кадров (врачей), выявить основные проблемы, решение которых через разработку комплекса мер может улучшить подготовку медицинских кадров и обеспечить качество оказываемой медицинской помощи.

Использование предложенной методологии алгоритма оценки профессионального потенциала врача позволяет выявить медицинские факторы риска в оториноларингологии. При анкетировании выявлены несоответствия при

лечении полипозного риносинусита в виде нерационального назначения системной антибиотикотерапии в 89,31% случаев, локального применения растворов с антибиотиками в 52,8% случаев и антисептиками в 36,7% случаев, назначения сосудосуживающих препаратов в 64,8% случаев [2]. Также 17,5% оториноларингологов не рекомендуют интраназальные глюкокортикостероиды в качестве базовой терапии ПРС, которые являются основным средством предотвращения рецидива роста полипов, а 48,5% врачей рекомендуют препараты, у которых в инструкции отсутствуют показания к применению при ПРС.

Обсуждение. Таким образом, в ходе начального анализа полученных при анкетировании данных выявлено несоответствие оказания медицинской помощи врачами-оториноларингологами при лечении ПРС в виде: неоправданного назначения системных и местных антибактериальных препаратов, отсутствия в рекомендациях интраназальных глюкокортикостероидов, которые являются базовой терапией ПРС, или рекомендации тех топических ГКС, в инструкции к которым не входит показание к применению при полипозном риносинусите («off label»), а также частого применения деконгестантов на длительный срок (максимальный срок использования этой группа препаратов – 7-10 дней). Подобные нарушения при ведении пациентов с ПРС были обнаружены нами и ранее, в предыдущем исследовании 5 лет назад [1]. Неправильное лечение ПРС приводит к неконтролируемому росту полипозной ткани и формированию более тяжелых форм ПРС, и сопутствующих патологических состояний в виде БА и респираторной аллергии [2, 7]. Учитывая многофакторность механизмов, участвующих в развитии полипозного риносинусита, выявление несоответствия ведения этих пациентов позволит разработать мероприятия для их устранения.

Заключение. Уровень профессионального потенциала медицинских кадров в оториноларингологии крайне важен как одна из составляющих медицинской детерминанты общественного здоровья, для повышения медицинской эффективности в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации ЛОР-заболеваний населения России.

Предложенный алгоритм оценки профессионального потенциала врачей-оториноларингологов в предупреждении медицинских рисков при

оказании медицинской помощи пациентам с риносинуситами [11] был успешно положен в основу методологии изучения профессионального потенциала для врачей специалистов других профилей оказания медицинской помощи [12, 13], оказывающего влияние на медицинскую эффективность в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, что в итоге повышает качество общественного здоровья. Министерство здравоохранения Российской Федерации может использовать предложенную методику и полученные результаты научных исследований в разработке подходов для оценки и повышения профессионального потенциала врачей, с целью улучшения общественного здоровья страны.

Литература

1. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации / Е.Л. Савлевич [и др.] // Голова и шея. Российский журнал. 2021;9(3):15–24. doi: <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15-24>
2. The analysis of clinical course of chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSWNP) and pathomorphological composition of nasal polyp tissue in patients living in different regions of the Russian Federation / Savlevich E.L. [et al.] // Head and neck. Russian Journal. 2021;9(3):15–24.
3. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации / Е.Л. Савлевич [и др.] // Российская оториноларингология. 2019;18(1):98
4. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. / Savlevich E.L. [et al.] // Russian otorhinolaryngology. 2019;18(1):124–134. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134>
5. Варвянская А.В., Лопатин А.С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов // Российская ринология. 2015; 23(4):50-56. doi: <https://doi.org/10.17116/rosrino201523450-56>
6. Varvianskaia AV, Lopatin AS. Topical nasal decongestants: Comparative characteristics and a review of side effects // Russian Rhinology. 2015;23(4):50-56.
7. Ключкина Е.О. Особенности развития человеческого потенциала в системе здравоохранения // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, № 4, 2015; (94):85-88. Доступно по ссылке: <https://www.gramota.net/materials/1/2015/4/19.html>
8. Klyukina E.O. Features of human potential development in the health care system // Almanac of modern science and education. Tambov: Gramota. No. 4, 2015;(94):85-88.
9. Методический подход к оценке качества общественного здоровья / Васильева Т.П. [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2023;31(11):15-22. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-15-22.
10. Methodological Approach to Assessing the Quality of Public Health. Public / Vasilieva T.P. et al. Health and Life Environment – PH&LE. 2023; 31(11):15-22.

6. Плискевич Н.М. Институты, ценности и человеческий потенциал в условиях современной модернизации // Мир России. 2022;31(3):33–53. doi: <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2022-31-3-33-53>

Pliskevich N.M. Institutions, values and human potential in the context of modern modernization // Mir Rossii. 2022;31(3):33–53.

7. Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Эффективный контроль симптомов у пациентов с аллергическим ринитом // Медицинский Совет. 2019; (12):54-56.

Svistushkin V.M., Sinkov E.V. Effective control of symptoms at patients with allergic rhinitis // Medical council. 2019;(12):54-56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-54-56>

8. Система автоматической обработки данных- и проведение анкетирования (СОДА версия 1) / А.Б. Зудин [и др.]. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2024613395. Доступно по ссылке: <https://www.fips.ru/register-doc-view/fipsServlet>

System of Automatic Data Processing and Questionnaire Administration (SODA version 1) / Zudin A.B. [et al.]. Certificate of registration of computer program №2024613395.

9. Соболева И. В. Человеческий потенциал российской экономики. М.: Наука, 2007. с. 207.

Soboleva I.V. The human potential of the Russian economy. Moskva, Editor: Nauka, 2007. p. 207

10. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации / Н.А. Дайхес [и др.] // Российская оториноларингология. 2019;18(3):9–16. doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>

The state of otorhinolaryngological service of the Russian Federation. Daikhes N.A. [et al.] // Russian otorhinolaryngology. 2019; 18(3):9–16.

11. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей-оториноларингологов, в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями верхнечелюстной пазухи на основе интегральной оценки количественных и качественных показателей социологических исследований» / Русских С.В. [и др.]. Патент на промышленный образец № 139327, 21.11.2023. Заявка №2023503029 от 20.06.2023. Доступно по адресу: <https://fips.ru/EGD/5d4a7dab-13a2-4a2d-b577-532a0ab6fed2>

Scheme «Algorithm for assessing the professional potential of medical personnel of doctors-otorhinolaryngologists, in the prevention of medical risks in the provision of medical care to patients with inflammatory diseases of the maxillary sinus on the basis of an integral assessment of quantitative and qualitative indicators of sociological research» / Russkikh S.V. [et al.]. Design patent №139327, 21.11.2023. Application №2023503029 from 20.06.2023.

12. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей – детских эндокринологов, в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи детям и подросткам с сахарным диабетом I типа на основе интегральной оценки количественных и качественных показателей социологических исследований» / Русских С. В. [и др.]. Патент на промышленный образец 140653, 19.02.2024. Заявка № 2023503639 от 21.07.2023. Доступно по адресу: <https://fips.ru/EGD/52527565-6cc5-42de-a55c-8d1e799c3942>

The scheme "Algorithm for assessing the professional potential of medical personnel of pedi-

atric endocrinologists in preventing medical risks in providing medical care to children and adolescents with type I diabetes mellitus based on an integrated assessment of quantitative and qualitative indicators of sociological research." / Russkikh S.V. [et al.]. Design patent No. 2023503639, 21.07.2023.

13. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей-педиатров в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с миодистрофией Дюшенна на основе интегральной оценки количествен-

ных и качественных показателей социологических исследований (информированность врачей-педиатров о редком генетическом заболевании)» / Русских С.В. [и др.]. Патент на промышленный образец №139328, 21.11.2023. Заявка № 2023503030 от 20.06.2023. Доступно по адресу: <https://fips.ru/EGD/283b5040-482d-4062-a0c3-d7e656d9b3bd>

Scheme "Algorithm for assessing the professional potential of medical personnel of pediatricians in preventing medical risks in providing medical care to patients with Duchenne myodystrophy on the basis of integral assessment of

quantitative and qualitative indicators of sociological research (awareness of pediatricians about a rare genetic disease)" / Russkikh S.V. [et al.]. Design patent No. 139328, 21.11.2023. Application No. 2023503030 from 20.06.2023.

14. Федотов А.А. Человеческий потенциал и человеческий капитал: сущность и отличие понятий // Экономика и бизнес: теория и практика. 2021; 77(7):148-155. doi: <https://doi.org/10.24412/2411-0450-2021-7-148-155>

Fedotov A.A. Human potential and human capital: essence and difference of concepts // Journal of Economy and Business. 2021;77(7):148-155.

Хе Ми Ран

МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ АБОРТОВ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.12

УДК 614.2:311.313(571.64)

Проанализированы структура и динамика аборт на территории Сахалинской области на основе статистических данных за 2013-2022 гг. Несмотря на значительное снижение абсолютного числа абортов на территории региона, сохраняется достаточно высокий уровень прерываний беременности в расчёте на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет. Отмечается увеличение доли самопроизвольных абортов, а также абортных исходов, связанных с другими аномальными продуктами зачатия. В свою очередь, за исследуемый период не отмечен ни один случай аборта по социальным показаниям, но возросла доля криминального аборта. Также выявлен рост медицинских (легальных) абортов в медицинских организациях негосударственной формы собственности, что говорит о необходимости разработки мероприятий, направленных на взаимодействие между государственными и негосударственными медицинскими учреждениями, оказывающими услуги по прерыванию беременности. Наблюдается стабильное увеличение доли абортов у первобеременных в структуре всех абортов, в том числе и в доле медицинских (легальных) абортов, за период 2016-2022 гг., что свидетельствует о необходимости разработки профилактических мероприятий, направленных на повышение доступности контрацепции и медицинской грамотности в области репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: аборт, рождаемость, репродуктивный выбор.

The article analyzes the structure and dynamics of abortions for the period 2013-2022 based on statistical data on the territory of the Sakhalin region. Despite a significant decrease in the absolute number of abortions in the region, a fairly high level of abortions per 1,000 women aged 15-49 years remains. There has been an increase in the proportion of spontaneous abortions, as well as abortive outcomes associated with other abnormal products of conception. In turn, not a single case of abortion for social reasons was noted during the study period, but the proportion of criminal abortion increased. There has also been an increase in medical (legal) abortions in non-governmental medical organizations, which indicates the need to develop measures aimed at interaction between state and non-state medical institutions providing abortion services. There has been a steady increase in the share of abortions among first-time pregnancies in the structure of all abortions, including in the share of medical (legal) abortions by 31.9% over the period from 2016-2022. This indicates the need to develop preventive measures aimed at increasing the availability of contraception and medical literacy in the field of reproductive health.

Keywords: abortion, fertility, reproductive choice.

Введение. Всемирная организация здравоохранения ещё более 30 лет назад признала аборт серьёзной проблемой в области репродуктивного здоровья женщин. Несмотря на значительное снижение абортов в России за последние десятилетия, аборт остаётся одним из основных методов регулирования рождаемости. При этом значительно сокращён перечень социальных показаний к прерыванию беременности, с 2012 г. единственным

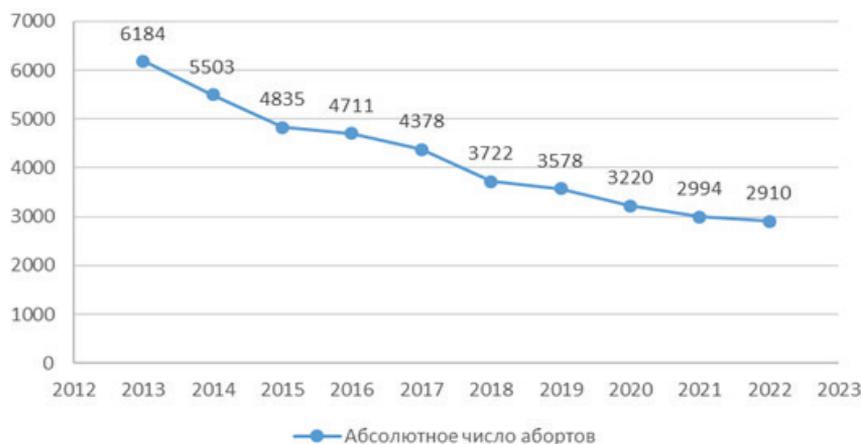


Рис. 1. Абсолютное число абортов на территории Сахалинской области в 2013-2022 гг.

основанием является беременность, наступившая в результате изнасилования, введён специальный временной период между обращением женщины и самой процедурой аборта – «неделя тишины». Также с 2016 г. ввели рекомендации по демонстрации плода и его сердцебиения при ультразвуковом исследовании для женщин, планирующих прибегнуть к аборту [4]. Тем самым профилактика аборт в современной России направлена преимущественно на сохранение незапланированной беременности, а не на меры по предупреждению и планированию беременности, которые включают в себя повышение контрацептивной грамотности населения и формирование ответственного репродуктивного поведения [2, 3].

Цель исследования – на основе статистического анализа данных изучить структуру и уровень распространённости всех видов аборт на территории Сахалинской области, оценить уровень медицинских (легальных) аборт в государственных и негосударственных учреждениях с учетом возрастных особенностей.

Материалы и методы исследования. Был проведён ретроспективный анализ структуры и динамики распространённости аборт за 2013-2022 гг. на основе данных государственного федерального статистического наблюдения №13 «Сведения о беременности с абортивным исходом» и данных, предоставленных Сахалинстатом, а именно «Сведения о беременности с абортивным исходом (абсолютные данные по субъектам и группам организаций)». Проведён анализ распространённости аборт в учреждениях негосударственной формы собственности, в том числе с учётом репродуктивного возраста.

Результаты и обсуждение. В ходе проведённого анализа было выявлено существенное снижение, абсолютного числа прерываний беременности за последние 10 лет, а также снижение числа аборт на 1000 женщин фертильного возраста [1] (рис. 1-2).

Несмотря на то, что уровень аборт в Сахалинской области значительно сократился за 10 лет, он остаётся стабильно выше среднего показателя по РФ. К тому же с 2018 г. замедлился темп снижения и последние 2 года наблюдается стабильное значение, как и в целом по России. В структуре сроков прерывания беременности основную часть на протяжении исследуемого периода составляют аборт до 12 нед., но наблюдается тенденция к увеличе-



Рис. 2. Динамика показателей числа аборт на 1000 женщин (15-49 лет) в 2013-2022 гг.

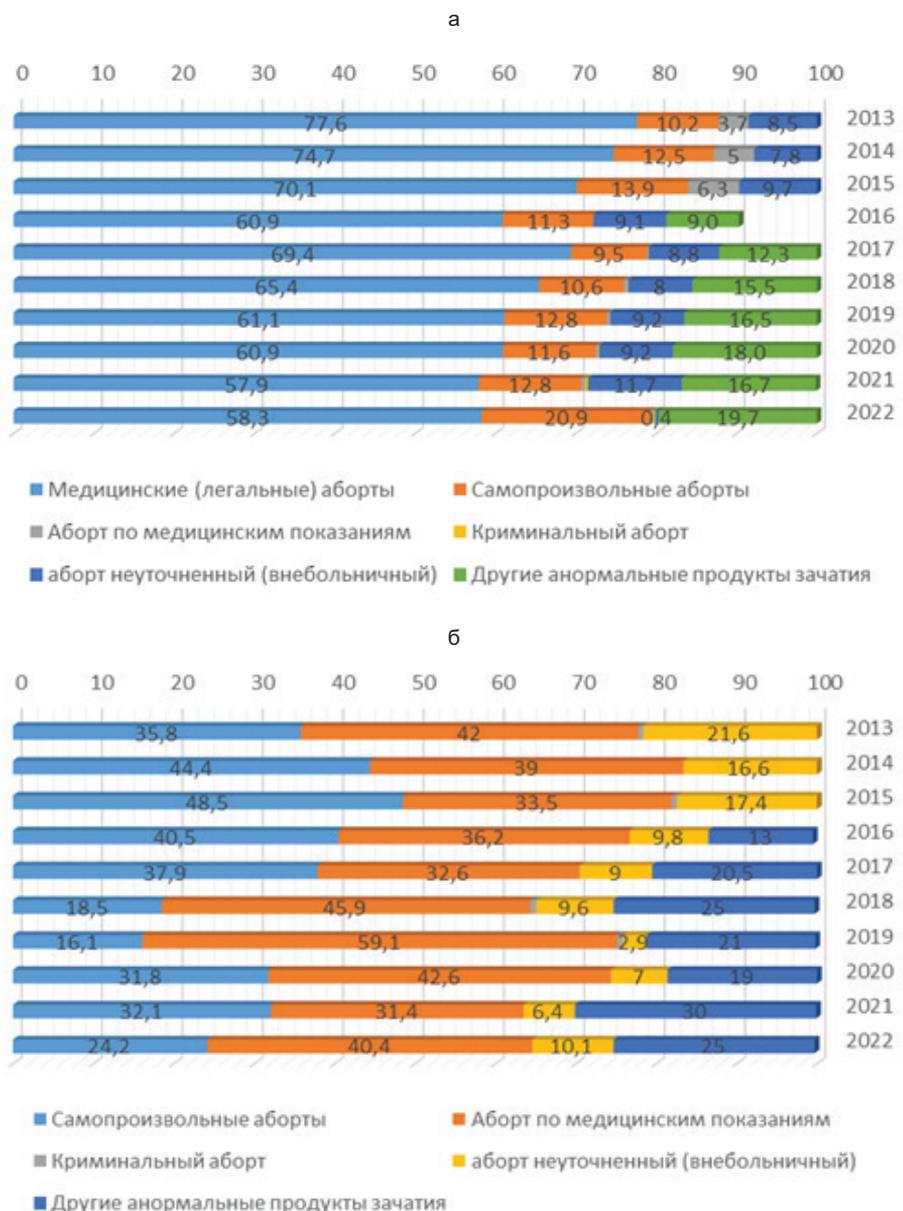


Рис. 3. Структура прерываний беременности в сроки: а - до 12 нед., б - 12-21 нед. (2013-2022 гг.), %

нию доли аборт, на 44,8%, на более поздних сроках – 12-21 нед. (таблица).

Сокращение общего числа аборт преимущественно произошло за счёт снижения медицинских (легальных) аборт, доля которых в структуре аборт сократилась на 24,9%, но по-прежнему составляет ее основную часть, доля медицинского (легального) аборт в 2022 г. составила 58,3%. Однако отмечается рост самопроизвольных аборт, что может свидетельствовать о проблемах в сфере репродуктивного здоровья женщин и снижении репродуктивного потенциала. В 2022 г. доля самопроизвольных аборт составила 20,9 % среди прерываний беременности на сроке до 12 нед., для сравнения – в 2013 г. данный показатель составлял 10,2% в структуре всех аборт до 12 нед. Также наблюдается значительное снижение доли аборт по медицинским показаниям на сроке до 12 нед., в 2022 г. данный показатель составил 0,5% в структуре аборт до 12 нед., однако такое снижение обусловлено изменениями в заполнении статистической формы с 2016 г. Также в 2016 г. в отдельную группу были выделены аборт, связанные с другими аномальными продуктами зачатия. К сожалению, данный показатель имеет негативную тенденцию как в структуре аборт до 12 нед., так и с 12-21 нед. В свою очередь, не отмечен ни один случай аборт по социальным показаниям за исследуемый период, но возросла доля криминального аборт, так, в 2021 г. было зафиксировано 7 случаев незаконного прерывания беременности на сроке до 12 нед. и 5 случаев в 2022 г. (рис.3, а-б). Это ещё раз подтверждает недопустимость запрета аборт на законодательном уровне, а также ограничений, связанных с доступностью медицинских (легальных) аборт.

Доля аборт в медицинских организациях негосударственной формы собственности от общего количества аборт в Сахалинской области за 10 лет увеличилась на 116,5 % [1]. 2021 и 2022 гг. стали рекордными по количеству аборт в медицинских организациях негосударственной формы собственности и составили 22,1% и 18,4% соответственно от общего числа аборт (рис. 4). Резкое снижение аборт в 2018 г., возможно, связано с Постановлением МЗ РФ, определившим новые требования к медицинским организациям негосударственной формы собственности, предоставляющим услуги по прерыванию беременности.

Также в 2021 г., согласно данным

Структура сроков прерывания беременности в Сахалинской области за 2013-2022 гг., %

Срок прерывания беременности	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
До 12 нед.	97,1	96,2	96,3	96,3	96,5	96,3	95,8	95,5	93,9	95,8
12-21 нед.	2,9	3,8	3,7	3,7	3,5	3,7	4,2	4,5	6,1	4,2

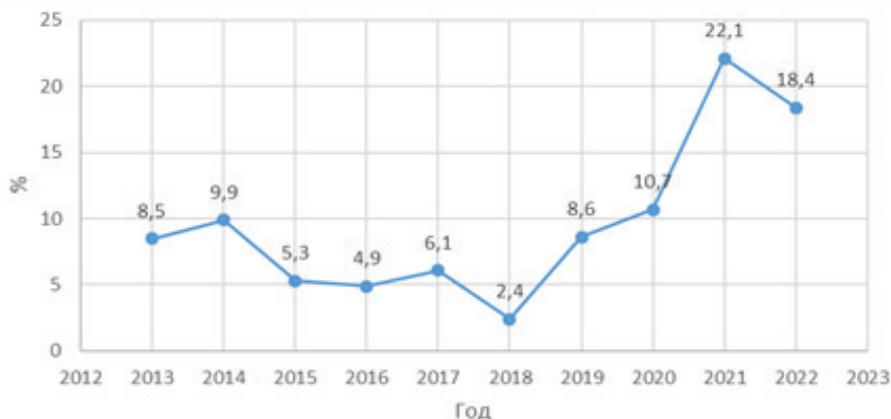


Рис. 4. Доля аборт в медицинских организациях негосударственной формы собственности от общего количества аборт в Сахалинской области 2013-2022 гг., %

«Сведения о беременности с абортивным исходом (абсолютные данные по субъектам и группам организаций)», отмечен парадоксальный рост аборт в медицинских организациях негосударственной формы собственности среди девушек 15-17 лет – 238 случаев или 36% от общего числа аборт, сделанных в негосударственных учреждениях. Следует отметить, что в 2022 г. не отмечен ни один случай аборт (в негосударственных медицинских учреждениях) среди девушек 15-17 лет, а в 2020 г. их было 3 (рис.5). Исходя из этого, можно сделать предположение о некорректности сведений об абортах в медицинских организациях негосударственной формы собственности за 2021 г. В государственных

медицинских учреждениях на протяжении 10 лет на территории Сахалинской области отмечается снижение числа аборт среди девушек 15-17 лет, так, в 2022 г. было зарегистрировано всего 37 случаев (рис.6). В целом в структуре возрастных групп среди женщин, прервавших беременность, безусловно преобладают женщины в возрасте 18-44 лет, до 2016 г. статистические формы включали в себя больше возрастных диапазонов с шагом 5 лет, что позволяло более детально изучить особенности прерываний беременности по возрастным группам. Так, за период 2013-2015 гг. можно сделать вывод, что основная часть девушек, прервавших беременность, была в возрасте 25-29 лет [1].



Рис. 5. Количество аборт в возрасте 15-17 лет в медицинских организациях Сахалинской области в зависимости от формы собственности

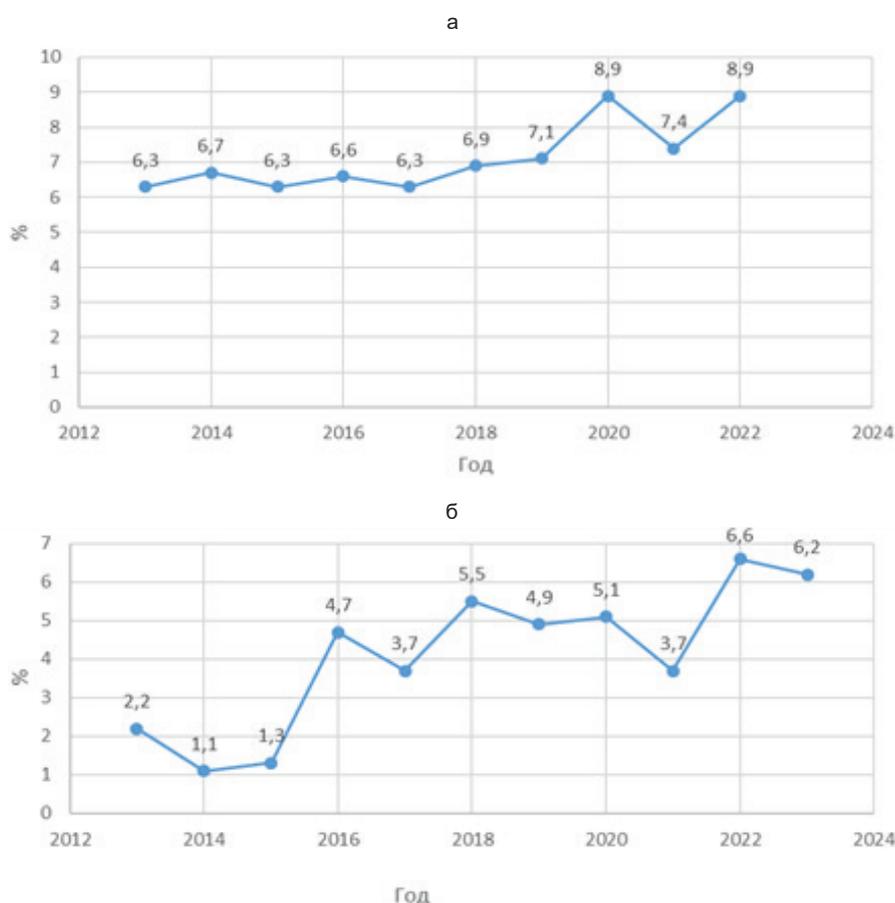


Рис. 6. Доля прерываний беременности у первобеременных: а - от общего количества аборт (гос. учреждения), %, б - от общего числа медицинских (легальных) абортов (гос. учреждения),%

Ещё одной негативной тенденцией является стабильное увеличение (на 31,9%) за 2016-2022 гг. доли абортов у первобеременных в структуре всех абортов, в том числе и в доле медицинских (легальных) абортов. Данные до 2016 г. некорректно сравнивать в связи с изменением учёта статистических данных об абортах у первобеременных в структуре абортов. К тому же отсутствуют данные об абортах у первобеременных в негосударственных медицинских организациях, что ведёт к недоучёту данного показателя в общей структуре абортов (рис.6, а-б).

Заключение. Таким образом, несмотря на снижение абсолютного числа абортов за последние 10 лет, в Сахалинской области сохраняется довольно высокий уровень абортов на

1000 женщин фертильного возраста, практически в 2 раза превышающий средний показатель по РФ. В структуре абортов большую часть занимают медицинские (легальные) аборты, несмотря на уменьшение их доли в медицинских организациях государственной формы собственности, количество их увеличивается в негосударственных учреждениях. К сожалению, нет взаимодействия между медицинскими организациями разных форм собственности, что ведёт к отсутствию понимания о реальной динамике медицинских (легальных) абортов у представителей государственных организаций, которые занимаются профилактическими мероприятиями. Также казуистические статистические данные медицинских организаций негосударственной фор-

мы собственности за 2021-й г. подтверждают необходимость контроля со стороны вышестоящих органов здравоохранения. Возросла доля самопроизвольных абортов, а также абортов, связанных с другими аномальными продуктами зачатия, что может свидетельствовать о снижении репродуктивного потенциала женщин и ухудшении их здоровья. Увеличение доли абортов среди первобеременных в структуре медицинских (легальных) абортов свидетельствует о смене психологических ценностей и низкой контрацептивной культуре. Однако в связи с регистрируемыми случаями криминального аборта, доля которого увеличивается в последние годы, недопустимы запрет абортов или ограничение к его доступности. Всё вышечисленное свидетельствует о необходимости разработки профилактических мероприятий, направленных на повышение доступности контрацепции и медицинской грамотности в области репродуктивного здоровья и формирования ответственного репродуктивного поведения среди населения Сахалинской области.

Литература

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения 20.05.2024)
2. The official website of the Federal State Statistics Service]. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/> (accessed 05/20/2024)
3. Вишневский А.Г., Денисов Б.П., Сакевич В.И. Контрацептивная революция в России // Демографич. обозрение. 2017. С 6-34.
4. Vishnevsky A.G., Denisov B.P., Sakevich V.I. The contraceptive revolution in Russia// Demographic Review. 2017. P. 6-34.
5. Калачикова О.Н. Грамотность населения в вопросах репродукции // Вестник КрасГАУ. 2012. N 1. С. 196-202
6. Kalachikova O.N. Literacy of the population in matters of reproduction // Bulletin of KrasGAU. 2012. No. 1. P. 196-202
7. Сакевич В.И., Денисов Б.П., Ривкин-Фиш М. Непоследовательная политика в области контроля рождаемости и динамика уровня абортов в России// Журнал исследований социальн. политики. 2016. Т. 14, N 4. С. 461-475.
8. Sakevich V.I., Denisov B.P., Rivkin-Fish M. Inconsistent policy in the field of birth control and dynamics of the abortion rate in Russia// Journal of Social Policy Research. 2016. V. 14. No. 4. P. 461-475.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

З.В. Марактаев, В.В. Сидорова, Т.А. Баянова

**МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ:
ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.13

УДК 616.98-022-036-084(571.54)

В статье представлены проявления эпидемического процесса менингококковой инфекции (МИ) в Республике Бурятия: динамика заболеваемости разных возрастных групп населения, летальности, серогрупповой характеристики штаммов менингококка. Даны оценка состояния уровня коллективного иммунитета по данным серологического мониторинга и анализ иммунопрофилактики МИ. Период 2021-2023 гг. характеризовался ухудшением эпидемиологической ситуации (рост заболеваемости и летальности; вовлечение разных возрастных групп населения; увеличение числа серонегативных лиц). Проведение серологического и бактериологического мониторинга, увеличение объемов иммунизации против МИ и усиление информационно-просветительской работы среди населения о возможностях вакцинопрофилактики МИ будут способствовать совершенствованию эпидемиологического надзора за данной инфекцией.

Ключевые слова: эпидемиология, менингококковая инфекция, заболеваемость, серологический мониторинг, вакцинопрофилактика.

The article presents manifestations of the epidemic process of meningococcal infection in the Republic of Buryatia: the dynamics of morbidity in different age groups of the population, mortality, serogroup characteristics of meningococcal strains. An assessment of the state of the level of collective immunity is given based on serological monitoring data and an analysis of immunoprophylaxis against infectious diseases. The period 2021-2023 was characterized by worsening of the epidemiological situation (increasing morbidity and mortality; involvement of different age groups of the population; increase in the number of seronegative individuals). Conducting serological and bacteriological monitoring, increasing the volume of immunization against MI and strengthening awareness-raising work among the population about the possibilities of vaccine prevention of MI will help improve epidemiological surveillance of this infection.

Keywords: epidemiology, meningococcal infection, morbidity, serological monitoring, vaccine prevention.

Введение. В современных условиях проблема менингококковой инфекции (МИ) остается по-прежнему актуальной вследствие ее высокой медико-социальной значимости, обусловленной высоким уровнем летальности и инвалидизации [2, 6, 14].

Ежегодно в мире регистрируется примерно полмиллиона случаев инвазивных форм МИ, при этом в зависимости от географических регионов заболеваемость значительно различается [14]. Актуальность проблемы распространения МИ во всём мире обусловлена многообразием источников инфекции, серологической разнородностью и изменчивостью возбудителя, трудностями эпидемиологического надзора [12].

Российская Федерация (РФ) на протяжении ряда лет характеризовалась эпидемиологическим благополучием по МИ. В то же время в последние

годы четко прослеживаются признаки ухудшения эпидемиологической ситуации, в том числе: рост уровня заболеваемости, регистрация очагов с множественными случаями заболеваний, увеличение показателя летальности [1, 10]. В связи с этим действующие системы эпидемиологического надзора и профилактики требуют совершенствования, прежде всего на уровне субъектов РФ [1, 3].

В Республике Бурятия (РБ) заболеваемость МИ остается актуальной проблемой [11]. Сохраняются риски осложнения эпидемиологической ситуации, так как в целом по стране наблюдаются признаки начала очередного подъема заболеваемости [1, 6, 8, 10]. РБ, как и ряд других субъектов, характеризует обширность территорий, неоднородный демографический состав, миграционные потоки, что способствует распространению ряда опасных инфекционных заболеваний, в том числе МИ.

Цель исследования: изучить региональные эпидемиологические особенности МИ в условиях выборочной стратегии вакцинации населения.

Материалы и методы исследования. Описательное эпидемиологическое исследование проведено за период 2014-2023 гг. по данным отчетной формы №2 «Сведения об инфекцион-

ных и паразитарных заболеваниях» в РБ; государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Бурятия». Изучена динамика заболеваемости МИ, в т.ч. генерализованной формы (ГФМИ) по возрастным группам. Структуру заболеваемости оценивали по доле каждой возрастной группы: совокупное население, взрослые, дети 0-14 лет.

Дана оценка состояния уровня коллективного иммунитета по данным серологического мониторинга. Анализ состояния иммунопрофилактики МИ представлен по данным отчетной формы №5 «Сведения о профилактических прививках».

Статистическую обработку данных проводили по стандартным методикам расчета интенсивных и экстенсивных показателей, доверительных интервалов 95%. Графическая обработка данных выполнена с помощью Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение. Период наблюдения характеризовался тенденцией к снижению заболеваемости МИ и ГФМИ среди совокупного населения РБ, как и в целом в РФ [10]. За 2014-2019 гг. средний многолетний по-

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Бурятия», г. Улан-Удэ: **МАРАКТАЕВ Зорикто Владимирович** – гл. врач, sge@fbuz03.ru, **СИДОРОВА Валентина Васильевна** – врач-эпидемиолог, valvalen@bk.ru.

БАЯНОВА Татьяна Александровна – к.м.н., доцент Иркутского гос. мед. университета, г. Иркутск, <https://orcid.org/0000-0003-4289-3460>, bayanova_tanya@mail.ru.

казатель (СМП) МИ совокупного населения составил 0,9 на 100 тыс. Средний уровень заболеваемости ГФМИ совокупного населения находился на уровне 0,6 на 100 тыс. В 2020 г. случаев заболевания МИ не зарегистрировано. В 2023 г. показатель увеличился в 2,5 раза по сравнению с прошлым годом, достигнув 0,53 на 100 тыс. (табл. 1).

Среди детей СМП составил 1,7 на 100 тыс. контингента, среди взрослых – 0,35 на 100 тыс. Заболеваемость детского населения РБ за анализируемый период неуклонно снижалась (рис. 1, табл. 1). Средний уровень заболеваемости детей ГФМИ превышал таковой среди совокупного населения в 3 раза, взрослых – 4,6 раза. В 2023 г. показатель заболеваемости детей превысил заболеваемость взрослого населения в 4 раза. Среди детского населения возрастной группой риска по заболеваемости ГФМИ стали дети до года (13,5 на 100 тыс.). Заболеваемость детей в других возрастных группах была значительно ниже. Так, заболеваемость детей 3-6 лет, 1-2 лет, 15-17 лет составила 1,4; 2,6; 0,6 на 100 тыс. соответственно. Наименьший уровень заболеваемости регистрировался у детей 7-14 лет – 0,4 на 100 тыс. контингента.

Удельный вес детей до 14 лет в структуре заболевших МИ превалировал и составил 67,0%, доля подростков и взрослых – 4,0% и 29,0% соответственно. В эпидемический процесс МИ были вовлечены дети всех возрастных групп [8,13]. При этом наибольший удельный вес заболевших МИ и ГФМИ приходился на детей до года (45,0 и 46,0% соответственно). Среди взрослых наибольшая доля пришлась на лиц 30-49 лет – 38,0% и 18-29 лет – 31,0%.

Регистрация ГФМИ за анализируемый многолетний период происходила в течение всего года с наибольшим числом случаев в осенне-весенний период времени, максимальное число случаев зарегистрировано в марте и октябре (по 8 случаев). Возможно, данное распределение заболеваемости связано с более тесными контактами населения в закрытых помещениях, снижением резистентности организма, а также увеличением циркуляции менингококка при формировании организованных коллективов.

С 2020 г. статистическому учету и регистрации в отчетной форме №2 подлежат только ГФМИ. За 2014-2019 гг. удельный вес ГФМИ составил 89,0% от общего числа заболеваний МИ. Во всех очагах регистрировалось

Таблица 1

Динамика заболеваемости МИ и ГФМИ совокупного населения Республики Бурятия в сравнении с Российской Федерацией (на 100 тыс. населения)

	Годы									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Заболеваемость совокупного населения										
МИ РБ	0,92	1,53	0,71	1,02	1,02	0,31	-	-	-	-
МИ РФ	0,68	0,67	0,5	0,58	0,7	0,75	-	-	-	-
ГФМИ РБ	0,82	1,23	0,61	0,92	1,02	0,31	0	0,21	0,21	0,53
ГФМИ РФ	0,6	0,59	0,43	0,48	0,52	0,59	0,26	0,22	0,43	0,41
Заболеваемость детей до 14 лет										
МИ РБ	2,84	4,14	1,79	3,16	3,57	0,89	-	-	-	-
ГФМИ РБ	2,84	2,76	1,34	3,16	3,57	0,89	0	0,91	0,9	1,38

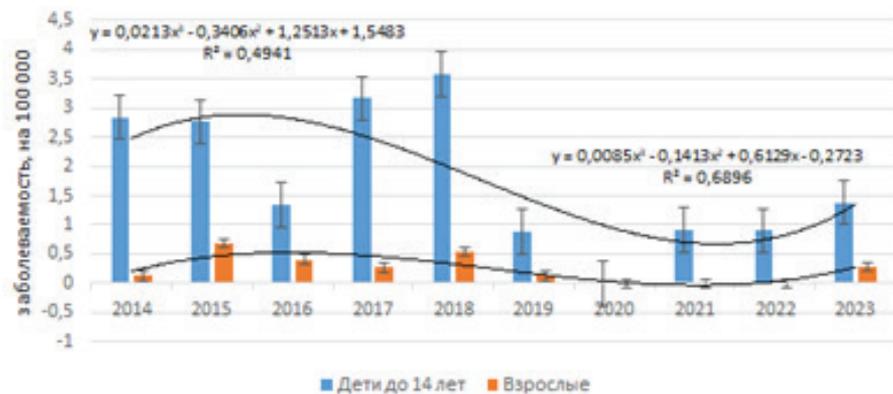


Рис. 1. Динамика заболеваемости ГФМИ среди взрослых и детей в Республике Бурятия, 2014-2023 гг.

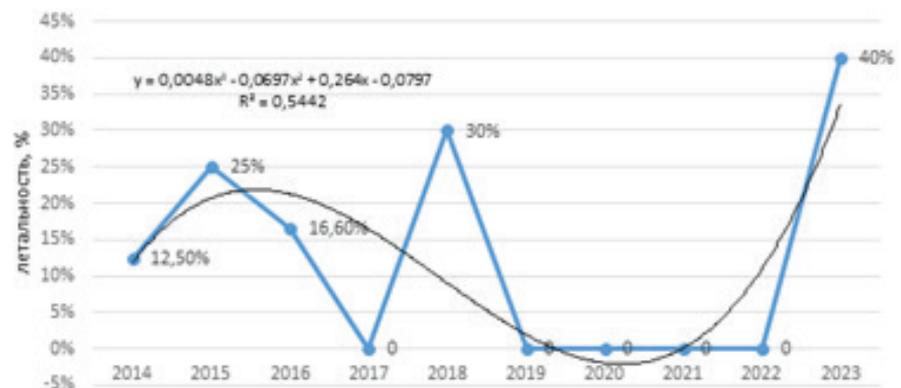


Рис. 2. Динамика летальности при ГФМИ в Республике Бурятия, 2014-2023 гг.

Таблица 2

Динамика объемов иммунизации против МИ в Республике Бурятия и Российской Федерации (абс. значения)

Годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
РФ, всего	35371	55899	62967	119479	175715	299856	374786	435343	476681	841459
РБ, всего	206	22	8	19	16	53	2168	10468	5020	6690
Из них детей до 14 лет	198	21	8	18	16	48	2091	10337	4213	4825

по одному случаю заболевания ГФМИ. Учитывая воздушно-капельный путь передачи, который реализуется при тесном контакте (в радиусе до 1 метра от инфицированного лица), можно предположить, что источником инфекции являлись бактерионосители и больные менингококковым назофарингитом в окружении больного. Так, источник инфекции в очагах генерализованных форм установлен в 12,3%.

Неустойчивость менингококка к различным факторам внешней среды, влияние качества отбора, доставки образцов, чувствительность к химиопрепаратам не позволяют во всех случаях установить источник инфекции. Кроме того, согласно положению Сан-Пин 3.3686-21 (раздел XXXIX Профилактика менингококковой инфекции) выявление больных острым назофарингитом менингококковой этиологии осуществляется в очаге с целью проведения лечения. Больные острым назофарингитом в очаге ГФМИ регистрации и учету не подлежат.

Известно, что МИ имеет различные клинические формы [7]. В структуре клинических форм больных ГФМИ за анализируемый период преобладали менингиты (53,0%), менингококцемия (28,0%), удельный вес смешанных форм не превышал 19,0%.

Течение МИ характеризуется различными формами инфекционного процесса, что определяет важность своевременной диагностики заболевания [1, 3]. «Менингококковая инфекция. Менингит» как первичный диагноз был поставлен в 68,4% случаев, «ОРВИ», «Сыпь неясной этиологии» и прочие диагнозы – в 17,5; 7,0 и 7,0% случаев соответственно. Более 90,0% больных были госпитализированы в первый день обращения.

Летальность за данный период варьировала от 12,5 до 40,0% (рис. 2). Случаи с летальным исходом регистрировались преимущественно среди детей: 5 случаев – среди детей до года (50,0%), 1 случай – у ребенка 3-6 лет (10,0%), 4 случая – у взрослых (40,0%). Обращает внимание, что 50,0% от всех летальных исходов пришлось на жителей районов республики, что составило 22,0% от всех зарегистрированных случаев, т.е. каждый 5-й случай в районе закончился летальным исходом. Половина летальных исходов пришла на жителей г. Улан-Удэ.

Изучение серогруппового пейзажа штаммов менингококка является приоритетным направлением мониторинга за МИ [8, 12, 13]. За анализируемый период в 49 случаях (86,0%) в ликворе

больных обнаружен возбудитель *N. meningitidis*, в 8 случаях (14,0%) диагноз не подтвержден лабораторно. В серогрупповой характеристике инвазивных штаммов выявлены *N. meningitidis* серогрупп А (13 случаев; 23,0%), В (12 случаев; 21,0%), С (7 случаев; 12,0%), Y/W (4 случая; 7,0%), W (2 случая; 4,0%). В 33,0% случаев серогрупповая характеристика не определена (19 штаммов).

Многолетний мониторинг пейзажа менингококков, выделенных от заболевших, свидетельствует о его неоднородности. Так, в 2015 г. доминировал преимущественно менингококк В (50,0% от выделенных штаммов), в 2016 г. – серогруппа W135/Y (80,0% от выделенных штаммов); в 2017 и 2018 гг. лидировала серогруппа А (71,4 и 50,0% выделенных штаммов соответственно).

Для характеристики иммунологической структуры населения ежегодно в РБ в рамках постановления «Об организации и осуществлении серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета» проводится мониторинг групп риска, что позволяет отслеживать распространенность носительства и пейзаж циркулируемых штаммов на территории республики. Поскольку бактерионосители имеют важное значение в распространении заболевания [3, 6], важно сохранять проведение мониторинга среди «индикаторных групп». Данные исследования осуществляются на базе бактериологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РБ» два раза в год (сентябрь, декабрь) среди «индикаторных» групп риска (учащиеся 9-11 классов общеобразовательных школ, лицеев; лица, бывшие в контакте с больным МИ; лица, проживающие в общежитиях, а также больные назофарингитом). Критерием выбора территории обследования является, прежде всего, регистрация случаев заболевания ГФМИ в предшествующий год. Для характеристики иммунологической структуры населения ежегодно в осенне-зимний период проводятся исследования не менее 150 сывороток методом РПГА с менингококковыми эритроцитарными антигенами.

Передача возбудителя МИ *Neisseria meningitidis* осуществляется воздушно-капельным путем, при этом возможно развитие здорового носительства, распространенность которого широко варьирует [8]. За десятилетний период, в 2014-2023 гг., исследовано 2802 образца назофарингеальной слизи, выявлено 13 положительных результа-

тов, что составило 0,5%. Годами с высоким числом положительных результатов являются 2014-2016 гг., удельный вес составил 76,9%. Наибольший удельный вес положительных высевов отмечен на территории г. Улан-Удэ – 92,3%.

Результаты исследования демонстрируют крайне низкое число серопозитивных лиц в популяции. Так, удельный вес серонегативных / серопозитивных к *N. meningitidis* серогруппы А и С составил 90,2 / 99,3 и 9,8 и 0,7% соответственно. За последние 2 года (2022-2023 гг.) 100,0% обследованных были серонегативными. Преобладание серонегативных сывороток свидетельствует о большом количестве восприимчивых.

Иммунизация осуществлялась вакцинами «Менцевакс», «Менактра», прежде всего, среди лиц детского возраста, контактных в очагах МИ, лиц, подлежащих призыву на военную службу.

В целях реализации полномочий РБ по иммунопрофилактике населения в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и в соответствии с Федеральным законом от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», в соответствии с постановлением Правительства РБ от 19.11.2018 №644 «Об утверждении Порядка финансового обеспечения иммунопрофилактики по эпидемическим показаниям населения Республики Бурятия» инициировано распоряжение МЗ РБ №108-р от 25.02.2021 по закупке иммунобиологических лекарственных препаратов против МИ для иммунизации детского населения с 2 лет, проживающего на территории с высоким уровнем по заболеваемости МИ, и лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также вакцинации против ветряной оспы, вирусного клещевого энцефалита, ротавирусной инфекции, вирусного гепатита А и др., что привело к увеличению объемов вакцинации в 2021 г.

Отбор лиц на вакцинацию осуществлялся в медицинских и образовательных организациях. Вакцинация проводилась четырехвалентной конъюгированной вакциной «Менактра». Несмотря на увеличение объемов вакцинации, по годам отмечена статистически незначимая обратная сильная связь ($\rho = -0,670$, $p > 0,05$) между числом вакцинированных лиц и заболеваемостью МИ. Возможно, это связано с недоста-

точными объемами вакцинации и не оказывает значимого влияния на эпидемический процесс.

Заключение. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости МИ, в том числе ГФМИ, в многолетней динамике, период 2021-2023 гг. характеризовался ростом уровней заболеваемости и летальности; вовлечением разных возрастных групп населения; увеличением числа серонегативных лиц. Учитывая эпидемиологические особенности МИ в РБ, с целью совершенствования эпидемиологического надзора целесообразно продолжить проведение серологического и бактериологического мониторинга для возможности принятия оперативных профилактических и противоэпидемических мер в отношении МИ; увеличить объемы иммунизации против МИ [4, 8]; усилить информационно-просветительскую работу среди населения о вакцинопрофилактике МИ.

Приоритетным методом борьбы с МИ является упреждающая вакцинопрофилактика [4, 9]. При этом возрастает актуальность вакцинопрофилактики менингококковой инфекции многокомпонентными вакцинами [5].

В Республике Бурятия до 2020 г. охват вакцинацией против МИ был на низком уровне. За последние 5 лет наблюдается значительное увеличение объемов вакцинации: среди совокупного населения более чем в 120 раз, среди детей в 100 раз. В 2023 г. от общего числа вакцинированных доля детей составила более 70,0 % (табл. 2).

Иммунизация осуществлялась вакцинами «Менцевакс», «Менактра», прежде всего, среди лиц детского возраста, контактных в очагах МИ, лиц, подлежащих призыву на военную службу.

В целях реализации полномочий РБ по иммунопрофилактике населения в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям и в соответствии с Федеральным законом от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», в соответствии с постановлением Правительства РБ от 19.11.2018 №644 «Об утверждении Порядка финансового обеспечения иммунопрофилактики по эпидемическим показателям населения Республики Бурятия» инициировано распоряжение МЗ РБ №108-р от 25.02.2021 по закупке иммунобиологических лекарственных препаратов против МИ для иммунизации детского населения с 2 лет, про-

живающего на территории с высоким уровнем по заболеваемости МИ, и лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также вакцинации против ветряной оспы, вирусного клещевого энцефалита, ротавирусной инфекции, вирусного гепатита А и др., что привело к увеличению объемов вакцинации в 2021 г.

Отбор лиц на вакцинацию осуществлялся в медицинских и образовательных организациях. Вакцинация проводилась четырехвалентной конъюгированной вакциной «Менактра». Несмотря на увеличение объемов вакцинации, по годам отмечена статистически незначимая обратная сильная связь ($\rho = -0,670$, $p > 0,05$) между числом вакцинированных лиц и заболеваемостью МИ. Возможно, это связано с недостаточными объемами вакцинации и не оказывает значимого влияния на эпидемический процесс.

Заключение. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости МИ, в том числе ГФМИ, в многолетней динамике, период 2021-2023 гг. характеризовался ростом уровней заболеваемости и летальности; вовлечением разных возрастных групп населения; увеличением числа серонегативных лиц. Учитывая эпидемиологические особенности МИ в РБ, с целью совершенствования эпидемиологического надзора целесообразно продолжить проведение серологического и бактериологического мониторинга для возможности принятия оперативных профилактических и противоэпидемических мер в отношении МИ; увеличить объемы иммунизации против МИ [4, 8]; усилить информационно-просветительскую работу среди населения о вакцинопрофилактике МИ.

Литература

1. Грицай М.И. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 23 с.
2. Griksay M.I. Epidemiological features of meningococcal infection at the present stage: thesis PhD in Medicine. M., 2022. 23 p.
3. Достижение целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 г.: глобальная дорожная карта. Всемирная организация здравоохранения, 2021 г. URL: <https://www.who.int/docs/defaultsource/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-ru.pdf> (11.05.2024).
4. Achieving the meningitis control goals for the period up to 2030: a global roadmap. World Health Organization, 2021. URL: <https://www.who.int/docs/defaultsource/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-ru.pdf> (11.05.2024).
5. Королева И.С., Королева М.А. Менингококковая инфекция: современные тенденции // Инфекционные болезни в современном мире:

эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года. М.: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство". 2023. С. 107-108.

Koroleva I.S., Koroleva M.A. Meningococcal infection: modern trends // Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats: Proceedings of the XV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, Moscow, March 27-29, 2023. Moscow: Limited Liability Company "Medical Marketing Agency". 2023. P. 107-108.

4. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: эпидемиология и вакцинопрофилактика / М.А. Королёва, М.И. Грицай, И.С. Королева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30, № 12. С. 73–80. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80>.

Purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: epidemiology and vaccine prevention / M.A. Koroleva, M.I. Griksay, I.S. Koroleva // Population health and habitat. 2022. T. 30. No. 12. P. 73–80. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80>.

5. Королева И.С., Королева М.А., Грицай М.И. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики // Поликлиника. 2020. № 1-2. С. 47-50.

Koroleva I.S., Koroleva M.A., Griksay M.I. Meningococcal infection and the relevance of preventive measures // Polyclinic. 2020. No. 1-2. P. 47-50.

6. Мазанкова Л.Н., Тебенков А.В., Россина А.Л. Менингококковая инфекция у детей – новые вызовы // Практика педиатра. 2021. №3. С. 25-29.

Mazankova L.N., Tebenkov A.V., Rossina A.L. Meningococcal disease in children - new challenges. // Pediatrician's Practice. 2021. No. 3. P. 25-29.

7. Менингококковая инфекция в современных условиях: клинические, микробиологические и профилактические аспекты / К.В. Маркова, Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин [и др.] // Педиатр. 2020. Т. 11, № 3. С. 81–92. <https://doi.org/10.17816/PED11381-92>

Meningococcal infection in modern conditions: clinical, microbiological and preventive aspects / Markova K.V., Skripchenko N.V., Lobzin Yu.V., et al. // Pediatrician. 2020. T. 11, No. 3. P. 81–92. <https://doi.org/10.17816/PED11381-92>

8. Менингококковая инфекция в Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики / И.Я. Извекова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20. № 3. С. 60-75. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75.

Meningococcal infection in Novosibirsk: changes in epidemiology and problems of prevention / Izvekova I.Ya. [and al.] // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021. V. 20. No. 3. P. 60-75. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75.

9. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема / Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко, Е. Ю. Горелик [и др.] // Поликлиника. 2020. № 3. С. 43-46.

Meningococcal infection in children as a medical and social problem / Yu. V. Lobzin, N. V. Skripchenko, E. Yu. Gorelik [et al.] // Polyclinic. 2020. No. 3. P. 43-46.

10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный до-

клад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. С. 212-214.

On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2023. P. 212-214.

11. Постановление Главного государственного санитарного врача по Республике Бурятия от 13.02.2023 №2 "Об иммунизации в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показателям".

Resolution of the Chief State Sanitary Doctor for the Republic of Buryatia dated 02.13.2023 №. 2 "On immunization within the framework of the

Calendar of preventive vaccinations for epidemic indications".

12. Светличная С.В., Елагина Л.А., Попович Л.Д. Оценка потенциального экономического эффекта при расширении профилактики менингококковой инфекции у детей на основе реальных эпидемиологических данных // Реальная клиническая практика: данные и доказательство. 2023. Т. 3. № 2. С. 31-34. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-34>.

Svetlichnaya S.V., Elagina L.A., Popovich L.D. Assessment of the potential economic effect in expanding the prevention of meningococcal infection in children based on real epidemiological data/Real clinical practice: data and evidence. 2023, V. 3. No. 2. P. 31-41. doi: [org/10.37489/2782-3784-myrwd-34](https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-34).

13. Эпидемиология и региональные программы профилактики менингококковой инфекции в Тюменской области и Ямало-Ненецком автономном округе / О.А. Рычкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 2. С. 162-167. doi: [10.15690/vsp.v19i2.2110](https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2110).

Epidemiology and regional programs for the prevention of meningococcal infection in the Tyumen region and the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug / O.A. Rychkova [et al.] // Issues of modern pediatrics. 2020. V. 19. No. 2. P. 162-167. doi: [10.15690/vsp.v19i2.2110](https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2110).

14. Invasive meningococcal disease in South-Eastern European countries: Do we need to revise vaccination strategies? / G. Tzanakaki [et al.] // Hum Vaccin Immunother. 2024. 20(1). 2301186. doi: [10.1080/21645515.2023.2301186](https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2301186).

А.Р. Рахимова, Т.К. Валеев, Р.А. Сулейманов,
З.Б. Бактыбаева, Н.Р. Рахматуллин, Е.Г. Степанов

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ПО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

DOI 10.25789/УМЖ.2024.87.14

УДК 613.34

Некачественная питьевая вода может являться источником заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями. С целью оценки эпидемиологической безопасности использования питьевой воды были выполнены расчеты корреляционно-регрессионной связи между заболеваемостью населения кишечными инфекциями и пробами питьевой воды, не соответствующими по санитарно-микробиологическим показателям, по Российской Федерации и Республике Башкортостан за период 2013-2022 гг. Результаты показали статистически значимую зависимость между несоответствующими пробами питьевой воды и показателями инфекционной заболеваемости населения.

Ключевые слова: водоснабжение, острые кишечные инфекции, санитарно-микробиологические показатели, эпидемиологическая безопасность питьевой воды

Poor-quality drinking water can be a source of morbidity of the population with acute intestinal infections. In order to assess the epidemiological safety of drinking water use, calculations of the correlation and regression relationship between the incidence of intestinal infections in the population and samples of drinking water that do not correspond to sanitary and microbiological indicators over the Russian Federation and the Republic Bashkortostan for the period 2013-2022 were performed. The results showed a statistically significant relationship between inappropriate drinking water samples and indicators of infectious morbidity of the population.

Keywords: water supply, acute intestinal infections, distribution network, water supply

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека: **РАХИМОВА Альбина Рамилевна** – м.н.с., al8ina.fazullina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9963-6222>, **ВАЛЕЕВ Тимур Камилевич** – к.б.н., с.н.с., ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7801-2675>, **СУЛЕЙМАНОВ Рафаил Анварович** – д.м.н., зав. отделом, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4134-5828>, **БАКТЫБАЕВА Зульфия Булатовна** – к.б.н., с.н.с., ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1249-7328>, **РАХМАТУЛЛИН Наиль Равилович** – к.м.н., с.н.с., ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3091-8029>, **СТЕПАНОВ Евгений Георгиевич** – к.м.н., доцент, зав. отделом, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1917-8998>.

Введение. Эпидемиологическая безопасность питьевой воды зависит от соблюдения всех требований на этапе водоподготовки и отсутствия повторной контаминации при транспортировке к потребителю [3]. Острые кишечные инфекции являются серьезной проблемой общественного здравоохранения при неблагоприятных факторах риска для населения, таких как неблагоприятные санитарные условия проживания, несоблюдение личной гигиены и низкая осведомленность населения [20, 36]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), причиной несоответствия питьевой воды санитарно-гигиеническим

нормативам являются небезопасные условия водоснабжения [24, 37, 41]. Загрязнение водопроводов патогенными микроорганизмами ведет за собой вспышки острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии [4, 12-14]. В государственных документах отмечается, что в 9 регионах Российской Федерации (РФ) водопроводы не соответствуют санитарно-эпидемиологическим требованиям, 17 субъектов не имеют необходимого комплекса очистных сооружений, 6 субъектов не имеют достаточного количества обеззараживающих установок, также на 14 территориях РФ в водопроводной воде были обнаружены бактерии рода

Legionella, в 10 субъектах было зарегистрировано увеличение степени влияния микробиологического загрязнения питьевой воды на здоровье населения [16]. Для контроля эпидемиологической безопасности питьевой воды по санитарно-микробиологическим критериям используются показатели: общее микробное число (ОМЧ), термотолерантные колиформные бактерии (ТКБ), общие колиформные бактерии (ОКБ), энтерококки, колифаги, споры сульфитредуцирующих клостридий. ОМЧ характеризует общее содержание микроорганизмов в воде без их качественной характеристики. Повышенная общая бактериальная обсеменённость питьевой воды выявляется при загрязнении поверхностными, лив-

невыми или бытовыми сточными водами. При обнаружении ТКБ в пробах питьевой воды определяют колифаги (вирусы бактерий), затем проводят экстренный повторный анализ пробы и исследование на наличие энтеровирусов.

Для контроля качества питьевой воды горячего централизованного водоснабжения введен показатель *Legionella pneumophila*. Показатель *Escherichia coli* введен взамен показателя ТКБ как показатель недавнего фекального загрязнения воды [4, 9, 11, 15, 23, 32].

Через питьевую воду могут передаваться бактерии рода *Salmonella* и *Shigella* [13, 22-30, 33, 40, 35]. Среди возбудителей острых кишечных инфекций вирусной этиологии водный

путь заражения могут иметь ротавирусы и норовирусы. Возбудитель ротавирусной инфекции относится к семейству *Reoviridae*, очень устойчив к низким температурам, устойчив в окружающей среде [18, 13, 19-26, 31-40]. По данным исследования Косовой А.А. [18] известно, что норовирусной инфекцией можно заразиться не только через питьевую воду, но также через воду рекреационных водоисточников. Водный путь передачи возбудителей острых кишечных инфекций недостаточно изучен. Питьевая вода не является основным источником заболеваемости острыми кишечными инфекциями [1, 5].

Цель исследования – оценка эпидемиологической безопасности питье-

Корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязи между долями несоответствующих проб и заболеваемостью на 100 тыс. населения по РФ и по РБ

n=10 (количество наблюдений 2013-2022)				Корреляция r	Регрессия			
Y	X				R ²	F	F-значимость	P-значение
Доля (%) проб, несоответствующие по микробиологическим показателям		Заболеваемость на 100 тыс.населения						
По Российской Федерации								
Y1	Из водопроводов	X1	<i>Гепатит А</i>	0,50	0,86	67	0,00001	0,0000054
		X2	Норовирус	-0,75	-	-	-	-
		X3	Ротавирус	0,23	-	-	-	-
		X4	<i>Шигеллез</i>	0,89	0,96	249	0,00000002	0,000000007
		X5	<i>Сальмонеллез</i>	0,93	0,98	563	0,0000000004	0,00000000009
Y2	Из распределительной сети систем централизованного водоснабжения	X1	<i>Гепатит А</i>	0,73	0,91	118	0,0000007	0,0000003
		X2	Норовирус	-0,87	-	-	-	-
		X3	Ротавирус	0,37	-	-	-	-
		X4	<i>Шигеллез</i>	0,96	0,94	178	0,0000001	0,00000004
		X5	<i>Сальмонеллез</i>	0,95	0,99	964	0,00000000003	0,000000000005
Y3	Из нецентрализованного водоснабжения	X1	Гепатит А	-0,29	-	-	-	-
		X2	<i>Норовирус</i>	0,60	0,82	52	0,00003	0,00002
		X3	Ротавирус	0,05	-	-	-	-
		X4	Шигеллез	-0,66	-	-	-	-
		X5	Сальмонеллез	-0,73	-	-	-	-
Республике Башкортостан								
Y1	Из распределительной сети систем централизованного водоснабжения	X1	Гепатит А	0,44	0,75	27	0,0008	0,0006
		X2	<i>Острые кишечные инфекции (ОКИ)</i>	0,38	0,89	75	0,00002	0,00001
		X3	Энтеровирусные инфекции	-0,28	-	-	-	-
Y2	Из нецентрализованного водоснабжения	X1	Гепатит А	0,41	0,74	26	0,0009	0,0007
		X2	<i>Острые кишечные инфекции (ОКИ)</i>	0,35	0,89	76	0,00002	0,00001
		X3	Энтеровирусные инфекции	0,32	0,69	20	0,002	0,002

вой воды для населения на основе корреляционно-регрессионной связи между заболеваемостью кишечными инфекциями и пробами питьевой воды, не соответствующими санитарно-микробиологическим показателям.

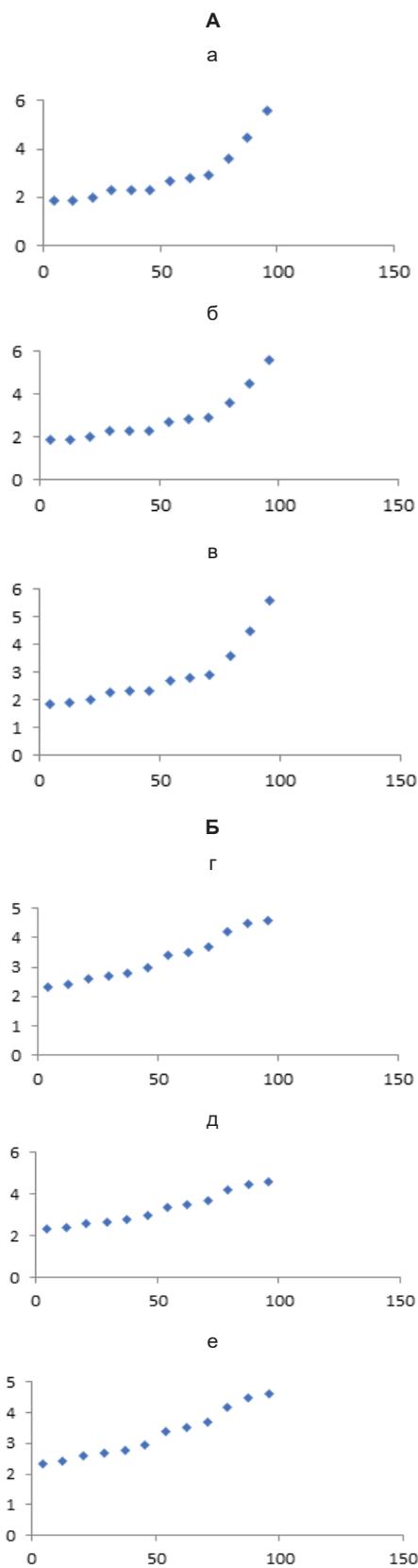
Материал и методы исследования. В качестве материалов были использованы данные социально-гигиенического мониторинга из государственных докладов по Российской Федерации и Республике Башкортостан за период 2013-2022 гг. Для статистической обработки в корреляционно-регрессионном анализе были использованы ежегодные данные о заболеваемости на 100 тыс. населения и доли проб питьевой воды, не соответствующей по микробиологическим показателям. Расчеты были выполнены с помощью статистического пакета анализа данных в Microsoft Excel, который настраивается вручную (инструменты анализа данных – корреляция, регрессия). В качестве переменной y выступает доля проб воды (водопровод, централизованное и нецентрализованное водоснабжение), а в качестве переменных x – заболеваемость по отдельным нозологиям (гепатит А, норовирус, ротавирус, сальмонелла, шигелла) [17, 18]. Так как переменные x коррелируют между собой (мультиколлинеарность), то регрессионный анализ выполнялся отдельно для каждой переменной (y_1-x_1 , y_1-x_2 и т.д.). Результаты регрессионного анализа являются статистически значимыми ($p < 0,05$), отвергают нулевую гипотезу и подтверждают альтернативную. При коэффициенте корреляции $< 0,30$ связь оценивалась как слабая, $r = 0,30-0,69$ – как средняя, $r \geq 0,70$ – сильная.

Результаты. Результаты исследований (таблица) показали статистически значимую зависимость между пробами воды, которые не соответствуют нормам по микробиологическим показателям, и показателями заболеваемости на 100 тыс. населения (сальмонеллез, шигеллез, гепатит А, норовирус, ротавирус).

Результаты корреляционно-регрессионного анализа по РФ показывают связь (рис.1, а-ж):

- между пробами питьевой воды из водопроводов, не соответствующими по микробиологическим показателям, и заболеваемостью гепатитом А ($r=0,50$, $R^2=0,86$), сальмонеллезом ($r=0,89$, $R^2=0,96$), шигеллезом ($r=0,93$, $R^2=0,98$);

- между пробами питьевой воды из распределительной сети, не соответ-



ствующими по микробиологическим показателям, и заболеваемостью гепатитом А ($r=0,73$, $R^2=0,91$), сальмонеллезом ($r=0,95$, $R^2=0,99$), шигеллезом ($r=0,96$, $R^2=0,94$);

- между пробами питьевой воды из

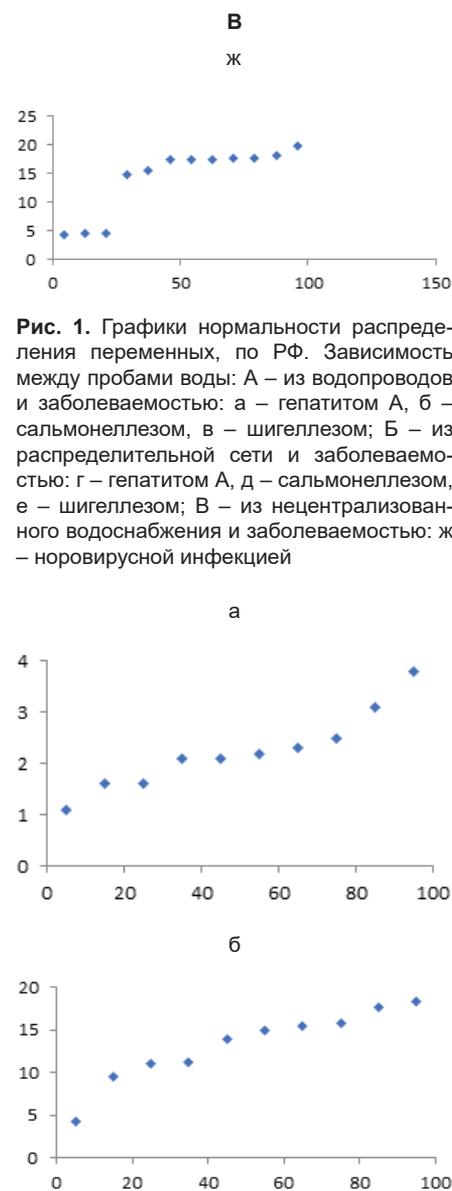


Рис. 2. Графики нормальности распределения переменных, по РБ. Зависимость между пробами воды: а – из распределительной сети и заболеваемостью ОКИ, б – из нецентрализованного водоснабжения и заболеваемостью ОКИ

нецентрализованного водоснабжения, не соответствующими по микробиологическим показателям, и заболеваемостью норовирусной инфекцией ($r=0,60$, $R^2=0,82$).

Корреляционно-регрессионный анализ по РБ показывает среднюю связь (таблица, рис.2, а-б):

- между пробами воды из распределительной сети, несоответствующими по микробиологическим показателям, и заболеваемостью ОКИ ($r=0,38$, $R^2=0,89$);

- между пробами воды из нецентрализованного водоснабжения, несоответствующими по микробиологиче-

ским показателям, и заболеваемостью ОКИ ($r=0,35$, $R^2=0,89$)

Обсуждение. Проведенный анализ показывает, что по РБ ситуация лучше, если рассматривать РФ в целом. По РБ острые кишечные инфекции бактериальной этиологии регистрируются чаще у детского населения, а корреляционно-регрессионная связь между инфекционными заболеваниями и несоответствующими пробами питьевой воды менее выражена, что может свидетельствовать о других факторах риска передачи возбудителей инфекций. Литературные данные говорят, что по РБ регистрируются пищевые отравления, возбудителями которых являются бактерии рода *Salmonella*. В общую заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) за каждый год входит заболеваемость сальмонеллезом, дизентерией, ОКИ установленной и неустановленной этиологии. Норовирусной и ротавирусной инфекцией также болеют чаще дети. Заболеваемость детского населения регистрируется в детских садах и носит групповой характер. Такие инфекции, как брюшной тиф и полиомиелит, не регистрируются уже много лет [2, 10, 11, 18]. Также по РБ не удается установить корреляционную связь между пробами питьевой воды и заболеваемостью ротавирусом, энтеровирусом, так как в ежегодной выборке присутствуют нулевые значения, а вспышки данных заболеваний регистрируются редко.

По РФ приведены общие суммарные данные по всем регионам, в том числе и неблагоприятным по санитарным условиям. Например, в государственных докладах РФ говорится, что по Республике Дагестан были зафиксированы случаи вспышек острых кишечных инфекций водного характера. Это говорит о том, что для корректных расчетов необходимо взять несколько регионов и провести отдельные корреляционно-регрессионные расчеты с большой выборкой (за 20 лет $n=20$). По последним литературным данным, к регионам, в которых в два раза превышен среднероссийский уровень по заболеваемости ОКИ, относятся Сахалинская и Томская область, Ямало-Ненецкий автономный и Ханты-Мансийский округа [17, 18].

Патогенные микроорганизмы сложно обнаружить в питьевой воде, поскольку их содержание ниже, чем сапрофитных микроорганизмов, а также они менее стабильны в окружающей среде. Согласно исследованиям некоторых авторов, соответствие питьевой воды по микробиологическим показателям

не дает нам гарантию безопасности для здоровья населения [5, 6, 29, 31, 40]. Недостатками вирусологических методов исследования являются дороговизна, низкая чувствительность, длительность, затрудняющие возможность обнаружения вирусных инфекций водной природы [1, 26].

В нашем исследовании использованы ежегодные данные, но также стоит учитывать фактор, что вспышки некоторых инфекционных заболеваний имеют свою сезонность. Так, согласно данным Роспотребнадзора, проводится ежегодный мониторинг в паводковый период, так как есть вероятность заражения острыми кишечными инфекциями через питьевую воду [17].

Заключение. При построении графиков нормальности распределения переменных была обнаружена положительная криволинейная зависимость. Результаты корреляционно-регрессионного анализа не доказывают прямую причинно-следственную связь между переменными, для доказательства нужен экспериментальный подход (например, при неблагоприятных условиях – паводковый период, наводнения), а также большая выборка, исследование отдельной территории и применение других методов статистики.

Анализ литературы показал, что на некоторых территориях РФ питьевая вода не соответствует по микробиологическим показателям, а причинами являются отсутствие зон санитарной охраны, очистных сооружений и обеззараживающих установок. Большинство водопроводов и источников водоснабжения не соответствуют требованиям [17]. Для улучшения качества питьевой воды и его соответствия по микробиологическим показателям рекомендуется доведение источников централизованного водоснабжения до соответствия требованиям санитарного законодательства, обеспечение системы водоподготовки необходимым количеством обеззараживающих установок и комплексов очистных сооружений, обеспечение источников нецентрализованного водоснабжения зонами санитарной охраны.

Литература

1. Байдакова Е.В., Унгуриану Т.Н., Михайлова Р.И. О количественной оценке микробного риска, связанного с эксплуатацией кишечных вирусов в питьевой воде // Анализ риска здоровья. 2019. С. 108-114.
Baidakova E.V., Ungureanu T.N., Mikhailova R.I. On quantitative assessment of microbial risk associated with the exploitation of intestinal virus-

es in drinking water // Health Risk Analysis. 2019. P. 108-114.

2. Бакуменко Л.П., Коротков П.А. Статистический анализ влияния качества питьевой воды на здоровье населения региона // Прикладная эконометрика. 2011. №2 (22). С. 32-47.

Bakumenko L.P., Korotkov P.A. Statistical analysis of the impact of drinking water quality on the health of the population of the region // Applied Econometrics. 2011. No. 2 (22). P. 32-47.

3. Гигиена водоснабжения населенных мест: учеб. пособие / Кавешников В.С. [и др]. Томск, 2022. С. 11-12.

Hygiene of water supply of populated areas / Kaveshnikov V.S.. [et al] // Tutorial. Tomsk. 2022. P. 11-12.

4. Гигиеническое нормирование различных видов вод на современном этапе / Синицына О.О. [и др] // Гигиена и санитария. М., 2022. №10. С. 1151-1157.

Hygienic normalization of different types of water at the present stage / Sinitsyna O.O. [et al] // Hygiene and sanitation. Moscow, 2022. No.10. P. 1151-1157.

5. Директива Совета Европейского Союза 98/83/ЕС от 3.11.98 по качеству воды, предназначенной для потребления человеком. М., 1999.

European Union Council Directive 98/83/EC of 3.11.98 on the quality of water intended for human consumption. M., 1999.

6. Загайнова А.В., Рахманин Ю.А., Талаева Ю.Г. Оценка микробного риска для установления зависимости между качеством воды и заболеваемостью населения кишечными инфекциями // Гигиена и санитария. 2010. № 3. С. 28-31.

Zagainova A.V., Rakhmanin Yu.A., Talaeva Yu.G. Evaluation of microbial risk to establish the relationship between water quality and morbidity of intestinal infections // Hygiene and Sanitation. 2010. No. 3. P. 28-31.

7. Куприянова Н.Ю. Эпидемиология и профилактика кишечных инфекций: учеб. пособие. М.: Иркутский гос. ун-т, 2014. 35 с.

Kupriyanova N.Y. Epidemiology and prevention of intestinal infections: textbook. M.: Irkutsk State University. 2014. 35 p.

8. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детского контингента г. Архангельска за 2015-2018 гг. / Поздеева М.А. [и др] // Уральский медицинский журнал. С. 115-118.

Clinical and epidemiologic features of acute intestinal infections in the pediatric population of Arkhangelsk in 2015-2018 / Pozdeeva M.A. [et al] // Ural Medical Journal. P. 115-118.

9. Особенности клинического течения ротавируса у детей / Терентьева Н.Т. [и др] // Здоровоохранение Кыргызстана: Кыргызская ГМА, кафедра детских инфекционных болезней. Бишкек. 2009. С. 169-170.

Features of the clinical course of rotavirus in children // Terentyeva N.T. [et al] / Health Care of Kyrgyzstan: Kyrgyz State Medical Academy, Department of pediatric infectious diseases. Bishkek. 2009. P. 169-170.

10. Острые кишечные инфекции: руковод. для врачей / Юшук Н.Д. [и др]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 48-84.

Acute intestinal infections: Guide for doctors / Yushchuk N.D. [et al]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 48-84.

11. Пивоварова Е.А. Анализ взаимосвязей соматической заболеваемости населения и показателей химической безопасности питьевой воды // Международный. науч.-исслед. ж-л. №4 (46). 2016. С. 120-121.

- Pivovarova E.A. Analysis of interrelations of somatic morbidity of the population and indicators of chemical safety of drinking water // *International Research Journal*. №4 (46). 2016. P. 120-121.
12. Соломай Т.В., Каира А.Н. Эпидемиологические особенности водных вспышек инфекций с фекально-оральным механизмом передачи // *Актуальные вопросы эпидемиологии инфекцион. болезней*. 2014. С. 31-37.
- Solomay T.V., Kaira A.N. Epidemiological features of water outbreaks of infections with fecal-oral mechanism of transmission // *Actual issues of epidemiology of infectious diseases*. 2014. P. 31-37.
13. Солдаткин П.К., Гаврилов А.В., Долгих Т.А. Энтеровирусные инфекции: учеб. пособие. Благовещенск: Амурская ГМА Минздрава России, 2020. 75 с.
- Soldatkin P.K., Gavrilov A.V., Dolgikh T.A. Enterovirus infections: Manual. Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, 2020. 75 p.
14. Сергеев В.И. Острые кишечные инфекции. Водный путь передачи возбудителей // *Врач*. 2013. №7. С.74-76.
- Sergevni V.I. Acute intestinal infections. Water route of pathogen transmission // *Physician*. 2013. No.7. P.74-76.
15. Трухина Г.М., Ярославцева М.А., Дмитриева Н.А. Современные тенденции санитарной микробиологии в реализации санитарно-эпидемиологического надзора за безопасностью водных объектов // *Здоровье населения и среда обитания*. 2022. Том 30. №10. С. 16-24.
- Trukhina G.M., Yaroslavtseva M.A., Dmitrieva N.A. Modern trends of sanitary microbiology in the implementation of sanitary and epidemiological supervision of the safety of water bodies // *Public health and habitat*. 2022. Vol. 30, No. 10. P. 16-24.
16. Управление Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан // URL: <https://02.rospotrebnadzor.ru/document/>. (Дата обращения: 20.05.2024).
- Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Bashkortostan // URL: <https://02.rospotrebnadzor.ru/document/>. (Date of reference: 20.05.2024).
17. Федеральная Служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. // URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/documents.php>. (Дата обращения: 20.05.2024.)
- Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. // URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/documents.php>. (Date of reference: 20.05.2024.)
18. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции / Косова А.А. [и др] // *Уральский медицинский журнал*. 2022. 21 (3): С. 114-128.
- Epidemiological characterization of norovirus infection / Kosova AA. [et al] // *Ural Medical Journal*. 2022. 21 (3): P. 114-128.
19. Abad F X, Pintó R M, Diez J M, Bosch A. Disinfection of human enteric viruses in water by copper and silver in combination with low levels of chlorine. *Appl Environ Microbiol*. 1994. P. 2377-2383.
20. Aleign T., Degarege A., and Erko B. Soil-transmitted helminth infections and associated risk factors among schoolchildren in Durbete town, northwestern Ethiopia. *Journal of Parasitology Research*. Vol. 2015. P. 5.
21. Ansari S A, Springhorpe V S, Sattar S A. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis*. 1991. P. 448-461.
22. Bacterial enteropathogens and antimicrobial susceptibility in children with acute diarrhoea in Babol // *Esmaeili Dooki MR [et al] / Caspian J Intern Med* 5(1). Iran. 2014. P. 30-34.
23. Domínguez À., Prats G., Teixidó À. Guia per a la Prevenció i el Control de les Toxiinfeccions Alimentàries. 2nd ed. Direcció General de Salut Pública; Barcelona, Spain: 2006. 159 p.
24. Differences in epidemic spread patterns of norovirus and influenza seasons of Germany: An application of optical flow analysis in epidemiology / Stegmaier T [et al.] // *Sci. Rep*. 2020. P. 1-14.
25. Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E. Le Minor . The genus *Salmonella*. The Prokaryotes: An Evolving Electronic Resource for the Microbiological Community. 3th ed. Springer-Verlag; New York, NY, USA: 2003. electronic release 314 p.
26. Development of a quantitative immunocapture real-time PCR assay for detecting structurally intact adenoviral particles in water / Ogorzaly L [et al.] // *J Virol Methods*. № 194. P. 235-241.
27. European Centre for Disease Prevention and Control Prevention of Norovirus Infection in Schools and Childcare Facilities. ECDC: Stockholm. 2013.
28. Emch M., Ali M., Yunus M. Health Place. 2008. P. 96-105.
29. Germani Y., Sansonetti P.J. The Genus *Shigella*. The Prokaryotes: An Evolving Electronic Resource for the Microbiological Community (Springer-Verlag, New York, US,2003). 314 p.
30. Gray N.F. Drinking water Quality. Problems and solutions. 1994. 344 p.
31. Intestinal parasites prevalence and related factors in school children, a western city sample-Turkey / Okyay P. [et al.] // *BMC Public Health*. Vol. 4, 2004. 64 p.
32. I Comparison of Enterococcal Populations in Animals, Humans, and the Environment- An European Study / Kühn [et al.] // *Int. J. Food Microbiol*. 2003. P.133-145.
33. Klein G. Taxonomy, Ecology and Antibiotic Resistance of Enterococci from Food and the Gastro-Intestinal Tract. *Int. J. Food Microbiol*. 2003. P. 123-131.
34. Molecular epidemiological survey of rotaviruses in sewage by reverse transcriptase seminested PCR and restriction fragment length polymorphism assay / Dubois E [et al.] // *Appl Environ Microbiol*. 1997. P. 1794-1800.
35. Nygard K., Gondrosen B., Lund V. Waterborne disease outbreaks in Norway // *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. 2003. Vol. 123, N 23. P. 3410-3413.
36. Popoff MY Le Minor. Genus *Salmonella*. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed. Part B. Vol. 2. Springer; New York, NY, USA: 2005. P. 764-799.
37. Payment P. Tap water and public health - the risk factor // *Water* 21. 2000. Vol. 8. P. 9.
38. Quantitative microbial risk assessment of distributed drinking water using faecal indicator incidence and concentrations / Hein J. [et al.] // *J. Water Health*. 2007. Vol. 5, suppl. 1. P. 131-149.
39. Recurrent multistate outbreak of *Salmonella* Newport associated with tomatoes from contaminated fields / Greene S. [et al.] // *Epidemiology and Infection*. 2008. P. 157-165.
40. Prevalence and factors associated with intestinal parasitic infection among children in an urban slum of Karachi / Mehraj [et al.] // *PLoS One*, vol. 3. No. 11, 2008. P. 1-6.
41. WHO, Emerging Issues in Water and Infectious Disease, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2003. 24 p.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова,
Е.Л. Казачков, Т.Н. Шамаева, Ю.С. Ищенко

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.15

УДК 618.3-06:616.98:578.834.1-036.86

В результате сравнительного анализа определен ряд статистически значимых особенностей медико-социального портрета у беременных женщин с различной степенью тяжести COVID-19. Увеличение медианы возраста, рост частоты соматической патологии (хроническая артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, избыточная масса тела, ожирение, системная красная волчанка) и полипатии являются характерными по мере нарастания тяжести течения COVID-19 у беременных. Легкое течение инфекции чаще встречается у первобеременных женщин, среднетяжелое и тяжелое течение – у беременных с родами и медицинскими абортами в анамнезе, крайне тяжелое течение – у повторнородящих женщин.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, беременность, социальный портрет, соматическая патология, гинекологический и акушерский анамнез.

As a result of a comparative analysis, a number of statistically significant features of the medical and social portrait of pregnant women with COVID-19 of varying severity were identified. An increase in the median age, an increase in the frequency of somatic pathology (chronic arterial hypertension, varicose veins of the lower extremities, overweight, obesity, systemic lupus erythematosus) and polyopathies are characteristic as the severity of COVID-19 in pregnant women increases. Mild infection is more common in primigravid women, moderate and severe in pregnant women with a history of childbirth and medical abortion, and extremely severe in multiparous women.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, pregnancy, social portrait, somatic pathology, gynecological and obstetric history.

Введение. Пандемия COVID-19 явилась серьезной проблемой в отношении тактики ведения беременных женщин на фоне манифестации SARS-CoV-2-инфекции. Имеющегося опыта предыдущих вспышек сезонных респираторных инфекционных заболеваний оказалось недостаточно в связи с наличием особенностей течения и влияния COVID-19 на организм

беременных. Данные исследований свидетельствуют о том, что в период гестации тяжесть течения COVID-19 может быть различной – от легкой до крайне тяжелой [3]. При этом неблагоприятные исходы беременности могут наблюдаться при любой степени тяжести COVID-19. Кроме того, в период гестации отмечены риски внезапного ухудшения состояния беременной на фоне первично стабильного течения заболевания [1, 8, 9, 11]. В период первой-четвертой волн пандемии проведение интенсивной терапии с респираторной поддержкой в условиях реанимационных отделений требовалось каждой четвертой беременной с пневмонией [12, 13]. С увеличением степени тяжести COVID-19 риск неблагоприятного исхода для матери и плода повышается [4, 5, 11]. При этом в доступной литературе ограничены сведения о крайне тяжелом течении COVID-19 в период гестации. В мета-анализе E.R. Smith et al. (2023), включившем 12 исследований из 12 стран с участием 13136 беременных женщин (1942 женщины с подтвержденным/вероятным COVID-19 и 11194 женщины без COVID-19 в течение гестации и в родах), определен высокий риск тяжелых заболеваний для матери и новорожденного, материнской летальности при манифестации COVID-19 на любом сроке гестации, но чаще в третьем триместре [10]. 5 мая 2023 г. Всемирная организация здравоохранения

официально заявила об окончании пандемии COVID-19. Но продолжается процесс мутации и циркуляции различных вариантов вируса SARS-CoV-2, сохраняющих высокую контагиозность [2]. В настоящее время активно изучается влияние COVID-19 на течение беременности и перинатальные исходы, но данные некоторых исследований имеют противоречивый характер, и пока недостаточно сведений для полного понимания рисков манифестации COVID-19 в период гестации. Данные об особенностях медико-социального портрета беременных с перенесенной в период гестации SARS-CoV-2-инфекцией различной степени тяжести ограничены.

Цель исследования: изучить особенности медико-социального портрета беременных женщин с различной степенью тяжести COVID-19.

Материалы и методы исследования. На базе родильных домов ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2» г. Челябинска и ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, являющихся акушерскими стационарами 2 уровня, в целом, сопоставимыми по уровню оснащенности и подходам к оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам на основе приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации №1130н от 20.10.2020 г. «О порядке оказания помощи по профилю акушерство и гинекология» и действу-

ИЩЕНКО Людмила Станиславовна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134; **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, katya_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9055-102X. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск: **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058; **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421; **ШАМАЕВА Татьяна Николаевна** – к.п.н., доцент, shamtan@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6327-2685; **ИЩЕНКО Юлия Сергеевна** – студент 4 курса, ischenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607

ющих клинических рекомендаций по профилю акушерство и гинекология, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации (<https://cr.minzdrav.gov.ru/>), проведено проспективное когортное исследование 1476 беременных женщин. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. На основе данных историй родов, индивидуальных карт беременных и родильниц проведена оценка медико-социальных характеристик исследуемых. В основную группу включено 1386 пациенток с COVID-19, которые были госпитализированы в родильный дом ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2 г. Челябинск», перепрофилированный в COVID-госпиталь по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с COVID-19, а также их новорожденным, на территории г. Челябинска и Челябинской области (ЧО) в период с апреля 2020 г. по сентябрь 2021 г. (1-4 волны пандемии COVID-19). В 1 группу (n=482) исследования были включены беременные с легким течением COVID-19, во 2 группу (n=718) – со среднетяжелым течением, в 3 группу (n=147) – с тяжелым течением, и в 4 группу (n=21) – с крайне тяжелым течением инфекции. Беременные женщины группы сравнения составили 5 группу (n=90) исследования. Степень тяжести COVID-19 оценивали согласно рекомендациям (Версия 5 (28.12.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf). Были разработаны критерии включения/невключения в основную группу. Критерии включения: подтвержденный случай COVID-19 (U07.1), наличие и доступность медицинской документации для сбора информации для исследования, письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, наблюдение в женской консультации, репродуктивный возраст. Критерии неключения: вероятный/подозрительный случай COVID-19 (U07.2/Z03.8), недоступность/отсутствие медицинской документации, отсутствие письменного информированного согласия на участие в исследовании и/или публикацию его результатов в открытой печати, многоплодная беременность, соматические заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные опухоли, психиатрические заболевания, ВИЧ-инфекция.

В группу сравнения (5 группа исследования) включены 90 беременных женщин, поступивших в родильный дом ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска с июля 2020 г. по февраль 2021 г. в III триместре с целью дородовой подготовки и родоразрешения. Группа сравнения формировалась методом гнездовой рандомизации. Случайным образом выбирали месяц и далее в исследование включали беременных, госпитализированных в пределах этого месяца. Критериями включения в группу сравнения являлись: отрицательный результат на SARS-CoV-2 из ротовой полости и носоглотки на момент госпитализации, отсутствие указания на COVID-19/острую респираторную вирусную инфекцию в течение всей настоящей беременности, третий триместр беременности.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли стандартными методами с помощью программы IBM SPSS Statistics 19. В качестве показателей дескриптивной статистики рассчитывали для количественных признаков медиану (Me) и квартили (Q1; Q3), для качественных признаков вычисляли абсолютную и относительную частоту (в %). Оценку различий по количественным и порядковым показателям между тремя и более группами осуществляли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а для последующих сравнений между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера (при нарушении условий применения критерия χ^2). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста беременных в 1-5 группах составила 29 (24;33), 31 (27;35), 32 (28;35), 33 (29;36,5), 29 (25;33) года соответственно ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,003$; $p_{1,5}=0,352$; $p_{2,3}=0,310$; $p_{2,4}=0,204$; $p_{2,5}=0,011$; $p_{3,4}=0,392$; $p_{3,5}=0,003$; $p_{4,5}=0,008$; $p_{\text{основная/сравнения(ос)}=0,132$), что свидетельствует о статистически значимом увеличении медианы возраста у пациенток 2, 3 и 4 групп по сравнению с 1 и 5 группами, без статистически значимых отличий между беременными 1 и 5 групп. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [4, 11, 12]. Пациентки относились преимущественно к восточнославянскому этносу без статистически значимой

разницы по группам исследования ($p_{1-5}=0,325$; $p_{\text{ос}}=0,769$). Пациентки 1 и 2 групп статистически значимо чаще не состояли в зарегистрированном браке по сравнению с беременными 5 группы – 351 (72,8%), 545 (75,9%), 116 (78,9%), 19 (90,5%), 79 (87,8%) случаев соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}=0,013$; $p_{1,2}=0,013$; $p_{1,3}=0,161$; $p_{1,4}=0,080$; $p_{1,5}=0,003$; $p_{2,3}=0,458$; $p_{2,4}=0,190$; $p_{2,5}=0,016$; $p_{3,4}=0,376$; $p_{3,5}=0,114$; $p_{4,5}=0,999$; $p_{\text{ос}}=0,007$). По характеру занятости статистически значимой разницы по группам не получено ($p_{1-5}=0,206$; $p_{\text{ос}}=0,408$). Из вредных привычек отмечалось табакокурение со статистически значимым преобладанием в 1 и 2 группах среди пациенток с COVID-19 – 48 (10,0%), 53 (7,4%), 4 (2,7%), 1 (4,8%), 3 (3,3%) случая соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}=0,023$; $p_{1,2}=0,137$; $p_{1,3}=0,005$; $p_{1,4}=0,710$; $p_{1,5}=0,044$; $p_{2,3}=0,043$; $p_{2,4}=0,999$; $p_{2,5}=0,189$; $p_{3,4}=0,492$; $p_{3,5}=0,999$; $p_{4,5}=0,573$; $p_{\text{ос}}=0,123$). Таким образом, мы не получили повышения рисков нарастания степени тяжести COVID-19 у курящих пациенток, хотя ряд исследований указывают на повышенный риск прогрессирования SARS-CoV-2-инфекции для курильщиков по сравнению с никогда не курившими [14, 15].

В целом, частота различных видов соматических заболеваний статистически значимо отличалась только у беременных 1, 2 и 5 групп исследования – 311 (64,5%), 504 (70,2%), 119 (81,0%), 19 (90,5%), 78 (86,7%) соответственно 1-5 группам ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,039$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,014$; $p_{1,5}<0,001$; $p_{2,3}=0,008$; $p_{2,4}=0,044$; $p_{2,5}=0,001$; $p_{3,4}=0,374$; $p_{3,5}=0,254$; $p_{4,5}=0,999$; $p_{\text{ос}}=0,001$). Это может говорить о том, что не факт наличия соматического заболевания, а его вид может иметь значение для риска развития тяжелых форм COVID-19. В нашем исследовании частота сочетанной соматической патологии (полипатии) была статистически значимо выше в 4 группе – 138 (28,6%), 246 (34,3%), 74 (50,3%), 17 (81,0%), 40 (44,4%) соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,039$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{1,5}=0,004$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{2,5}=0,058$; $p_{3,4}=0,010$; $p_{3,5}=0,378$; $p_{4,5}=0,003$; $p_{\text{ос}}=0,062$). Таким образом, наличие полипатии у беременных связано с риском крайне тяжелого течения COVID-19, что показано и в других исследованиях [3, 7]. При полипатии наиболее часто регистрировались хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), варикозное расширение вен нижних ко-

нечностей (ВРВНК), гипотиреоз. Болезни системы кровообращения (ХАГ, ВРВНК, врожденные пороки сердца, пролапс створок клапанов сердца, тромбофлебиты в анамнезе) встречались в 79,0 (16,4%), 166 (23,1%), 45 (30,6%), 10(47,6%) и 17 (18,9%) случаях в 1-5 группах исследования соответственно, в 3 и 4 группах регистрировались статистически значимо чаще ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,005$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,001$; $p_{1,5}=0,560$; $p_{2,3}=0,054$; $p_{2,4}=0,009$; $p_{2,5}=0,366$; $p_{3,4}=0,120$; $p_{3,5}=0,046$; $p_{4,5}=0,006$; $p_{oc}=0,498$). Сходные результаты получены авторами в других исследованиях [3, 4, 12]. Хроническая анемия статистически значимо чаще наблюдалась в 3 и 4 группах у пациенток с COVID-19 – 11 (2,3%), 8 (1,1%), 14 (19,5%), 3 (14,3%), 5 (5,6%) случаев в 1-5 группах соответственно ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,112$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,017$; $p_{1,5}=0,152$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,003$; $p_{2,5}=0,010$; $p_{3,4}=0,450$; $p_{3,5}=0,275$; $p_{4,5}=0,173$; $p_{oc}=0,104$). Полученные данные согласуются с результатами других работ, свидетельствующих о более высоком риске заболеваемости и развитии тяжелых форм COVID-19 у беременных с анемией [3, 4, 6]. Болезни эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ статистически значимо чаще регистрировались в 3 и 4 группах по сравнению с 1 и 2 группами и группой сравнения ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,604$; $p_{1,3}=0,001$; $p_{1,4}=0,003$; $p_{1,5}=0,051$; $p_{2,3}=0,002$; $p_{2,4}=0,005$; $p_{2,5}=0,025$; $p_{3,4}=0,196$; $p_{3,5}<0,001$; $p_{4,5}<0,001$; $p_{oc}=0,011$). По болезням щитовидной железы в целом (гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, нетоксический диффузный/узловой зоб) статистически значимых отличий между группами не выявлено ($p_{1-5}=0,174$; $p_{oc}=0,891$). Сахарный диабет (СД) имел место в 1 (0,2%), 2 (0,3%), 4 (2,7%), 1 (4,8%), 0 (0,0%) случае в 1-5 группах соответственно с более высокой частотой встречаемости в 3 группе ($p_{1-5}=0,004$; $p_{1,2}=0,999$; $p_{1,3}=0,012$; $p_{1,4}=0,082$; $p_{1,5}=0,999$; $p_{2,3}=0,009$; $p_{2,4}=0,083$; $p_{2,5}=0,999$; $p_{3,4}=0,492$; $p_{3,5}=0,300$; $p_{4,5}=0,189$; $p_{oc}=0,999$). Большинство исследований демонстрируют высокую частоту встречаемости СД у беременных с COVID-19, отмечают высокий риск тяжелого течения НКИ при наличии данного заболевания [3, 4, 11, 12]. Медиана индекса массы тела имела статистически значимые различия в 1-5 группах соответственно – 23 (20;27), 24 (21;28), 27 (24;31), 26 (22;32), 21 (19;23,3) ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,003$

$p_{1,5}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,055$; $p_{2,5}<0,001$; $p_{3,4}=0,966$; $p_{3,5}<0,001$; $p_{4,5}<0,001$; $p_{oc}<0,001$). Ожирение различной степени тяжести зафиксировано у 80 (16,6%), 140 (19,5%), 49 (33,3%), 9 (42,9%), 6 (6,7%) пациенток 1-5 групп соответственно ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,203$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,005$; $p_{1,5}=0,016$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,022$; $p_{2,5}=0,003$; $p_{3,4}=0,391$; $p_{3,5}<0,001$; $p_{4,5}<0,001$; $p_{oc}=0,002$).

Таким образом, нарушения обмена веществ (избыточная масса тела (ИМТ=25,0-29,9) и ожирение) статистически значимо чаще имели пациентки с COVID-19 с увеличением частоты в 3 и 4 группах исследования – 186 (38,6%), 356 (49,6%), 97 (66,0%), 14 (66,7%), 18 (20,0%) случаев соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,010$; $p_{1,5}=0,001$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,123$; $p_{2,5}<0,001$; $p_{3,4}=0,951$; $p_{3,5}<0,001$; $p_{4,5}<0,001$; $p_{oc}<0,001$). В крупных исследованиях J. Allotey et al. (2020), M. Jafari et al. (2021), M. La Verde and al. (2021), E. R. Smith and al. (2023) также показана связь ожирения и с риском развития COVID-19, и с риском тяжелого течения инфекции и неблагоприятных акушерских исходов [10-13]. Системная красная волчанка (СКВ) в стадии компенсации статистически значимо чаще регистрировалась в 4 группе пациенток с COVID-19 – 1 (0,2%), 1 (0,1%), 1 (0,7%), 2 (9,5%), 0 (0,0%) случаев ($p_{1-5}=0,002$; $p_{1,2}=0,999$; $p_{1,3}=0,413$; $p_{1,4}=0,005$; $p_{1,5}=0,999$; $p_{2,3}=0,311$; $p_{2,4}=0,002$; $p_{2,5}=0,999$; $p_{3,4}=0,041$; $p_{3,5}=0,999$; $p_{4,5}=0,034$; $p_{oc}=0,999$) соответственно в 1-5 группах. По частоте встречаемости болезней органов дыхания ($p_{1-5}=0,949$; $p_{oc}=0,463$), болезней органов пищеварения ($p_{1-5}=0,090$; $p_{oc}=0,019$) и болезней органов мочеполовой системы ($p_{1-5}=0,393$; $p_{oc}=0,527$), болезней уха и сосцевидного отростка ($p_{1-5}=0,360$; $p_{oc}=0,999$), инфекционных и паразитарных болезней ($p_{1-5}=0,250$; $p_{oc}=0,412$) статистически значимых отличий в 1-5 группах исследования не выявлено.

Установлен ряд особенностей акушерско-гинекологического анамнеза у исследуемых пациенток. Среди беременных с COVID-19 в 1 группе настоящая беременность была первой статистически значимо чаще – 162 (33,6%), 163 (22,7%), 24 (16,3%), 0 (0,0%), 31 (34,4%) пациентка соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,001$; $p_{1,5}=0,904$; $p_{2,3}=0,099$; $p_{2,4}=0,007$; $p_{2,5}=0,018$; $p_{3,4}=0,046$; $p_{3,5}=0,002$; $p_{4,5}=0,002$; $p_{oc}=0,064$). По мере на-

растания степени тяжести COVID-19 статистически значимо возрастало число повторнородящих женщин – 267 (55,4%), 504 (70,2%), 112 (76,2%), 19 (90,5%), 51 (56,7%) случаев соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,001$; $p_{1,4}=0,001$; $p_{1,5}=0,864$; $p_{2,3}=0,144$; $p_{2,4}=0,044$; $p_{2,5}=0,009$; $p_{3,4}=0,169$; $p_{3,5}=0,002$; $p_{4,5}=0,004$; $p_{oc}=0,073$). В группах со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 статистически значимо увеличивалось число женщин с 3 и более родами в анамнезе – 23 (4,8%), 71 (9,9%), 18 (12,2%), 3 (14,3%), 5 (5,6%) пациенток соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}=0,004$; $p_{1,2}=0,001$; $p_{1,3}=0,001$; $p_{1,4}=0,088$; $p_{1,5}=0,789$; $p_{2,3}=0,392$; $p_{2,4}=0,458$; $p_{2,5}=0,184$; $p_{3,4}=0,730$; $p_{3,5}=0,091$; $p_{4,5}=0,173$; $p_{oc}=0,340$). Родоразрешение путем кесарева сечения в анамнезе статистически значимо чаще проводилось у пациенток с COVID-19 в целом и в группе с крайне тяжелым ее течением в частности – 81 (16,8%), 153 (21,3%), 35 (23,8%), 10 (47,6%), 4 (4,4%) случая соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}<0,001$; $p_{1,2}=0,054$; $p_{1,3}=0,055$; $p_{1,4}=0,001$; $p_{1,5}=0,002$; $p_{2,3}=0,503$; $p_{2,4}=0,013$; $p_{2,5}<0,001$; $p_{3,4}=0,021$; $p_{3,5}<0,001$; $p_{4,5}<0,001$; $p_{oc}<0,001$). Медицинские аборт в анамнезе статистически значимо чаще проводились пациенткам с COVID-19, в частности во 2 и 3 группах исследования у 119 (24,7%), 226 (31,5%), 50 (34,0%), 6 (28,6%), 16 (17,8%) беременных соответственно в 1-5 группах ($p_{1-5}=0,008$; $p_{1,2}=0,011$; $p_{1,3}=0,026$; $p_{1,4}=0,687$; $p_{1,5}=0,156$; $p_{2,3}=0,548$; $p_{2,4}=0,777$; $p_{2,5}=0,007$; $p_{3,4}=0,621$; $p_{3,5}=0,007$; $p_{4,5}=0,360$; $p_{oc}=0,019$). По частоте различной гинекологической патологии в группах исследования в целом статистически значимых отличий не получено ($p_{1-5}=0,799$; $p_{oc}=0,604$).

Заключение. Таким образом, для беременных с COVID-19 характерно увеличение медианы возраста по мере роста степени тяжести инфекции в сравнении с беременными без COVID-19. Беременные с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 статистически значимо чаще состоят в зарегистрированном браке, проживают в крупных промышленных городах. У беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 статистически значимо чаще регистрируется табакокурение. Из соматических заболеваний у беременных с COVID-19 в целом, а также при тяжелом и крайне тяжелом течении инфекции статистически значимо чаще встречаются болезни системы кровообращения (ХАГ,

ВРВНК), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (СД, ожирение, избыточная масса тела), хроническая анемия. Повышение частоты ожирения статистически значимо коррелировало с нарастанием тяжести течения COVID-19. СКВ наблюдается статистически значимо чаще у беременных с крайне тяжелым течением COVID-19. Характерной особенностью для крайне тяжелого течения инфекции у беременных также является высокая частота полипатий. С увеличением степени тяжести COVID-19 статистически значимо возрастает число повторнородящих женщин. В целом, пациентки с COVID-19 статистически значимо чаще имеют в анамнезе родоразрешение операцией КС, медицинские аборт в анамнезе регистрируются статистически значимо чаще при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19.

Увеличение медианы возраста, рост частоты соматической патологии (ХАГ, ВРВНК, избыточная масса тела, ожирение, гипотиреоз, СКВ) и полипатии являются характерными по мере нарастания тяжести течения COVID-19 у беременных. Легкое течение инфекции чаще встречается у первородящих женщин, среднетяжелое и тяжелое течение – у беременных с родами и медицинскими абортами в анамнезе, крайне тяжелое течение – у повторнородящих женщин.

Литература

1. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда / Е.Е. Воропаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2021. №10. С. 179-186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.
2. Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction / E.E. Voropaeva [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. 2021. No. 10. P. 179-186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.
3. Итоговое заявление о работе пятнадцатого совещания Комитета Международных медико-санитарных правил (2005 г.) по чрезвычайной ситуации в связи с пандемией [Интернет]. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
4. Final statement on the work of the fifteenth meeting of the International Health Regulations Committee (2005) on the pandemic emergency [Internet]. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
5. Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19 / Е.Е. Воропаева [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. 2024. №1. С. 90-103. DOI: 10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103.
6. Clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with critical lung damage in the COVID-19 / E.E. Voropaeva [et al.] // *Ural Medical Journal*. 2024. No. 1. P. 90-103. DOI: 10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103.
7. Материнская смертность и near miss при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // *Проблемы репродукции*. 2021. №5. С. 114-120. DOI: 10.17116/repro202127051114.
8. Maternal mortality and critical conditions (near miss) in COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East / T.E. Belokrinitskaya [et al.] // *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021. No. 5. P. 114-120. DOI: 10.17116/repro202127051114.
9. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки / С.П. Морозов [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. №6. С. 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
10. Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography / S.P. Morozov [et al.] // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020. No. 6. P. 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
11. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных / С.П. Синчихин [и др.] // *Гинекология*. 2021. №6. С. 592-596. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201340.
12. Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women / S.P. Sinchikhin [et al.] // *Gynecology*. 2021. No. 6. P. 592-596. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201340.
13. Фус А.В., Подолынский Г.И. Полипатии: в поиске факторов этиопатогенетических рисков // *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина. 2020. №2. С. 135-144. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144.
14. Fus A.V., Podolinsky G.I. Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors // *RUDN Journal of Medicine*. 2020. No. 2. P. 135-144. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144.
15. Частота и исходы экстремально ранних преждевременных родов у беременных женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Л.С. Ищенко [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2023. №1. С. 80-83. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.20.
16. Frequency and outcomes of extremely early preterm birth in pregnant women with new coronavirus infection COVID-19 / L.S. Ishchenko [et al.] // *Yakut Medical Journal*. 2023. No. 1. P. 80-83. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.20.
17. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2022. №4. С. 47-54. DOI: 10.18565/aig.2022.4.47-54.
18. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic / T.E. Belokrinitskaya [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. 2022. No. 4. P. 47-54. DOI: 10.18565/aig.2022.4.47-54.
19. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis / E.R. Smith [et al.] // *BMJ Glob Health*. 2023; 8(1): e009495. DOI: 10.1136/bmjgh-2022-009495.
20. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.] // *Rev Med Virol*. 2021; 31(5): 1-16. DOI: 10.1002/rmv.2208.
21. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey [et al.] // *BMJ*. 2020; 370: m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
22. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics / M. La Verde [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 154(2): 212-219. DOI: 10.1002/ijgo.13726.
23. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7) / D. Simons [et al.] // *Addiction*. 2021; 116(6): 1319-1368. DOI: 10.1111/add.15276.
24. The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis / S. Gallus [et al.] // *Eur Respir Rev*. 2023; 32 (167): 220191. DOI: 10.1183/16000617.0191-2022.

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.16

УДК 616.12-089:124.7

М.Р. Бадыков, И.А. Лакман, Е.А. Бадыкова, В.В. Плечев,
И.Н. Усманова, И.Д. Ушницкий, Н.Ш. Загидуллин

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ОТДАЛЕННЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

Исследовано влияние заболеваемости COVID-19 на отдаленные сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и имплантированным электрокардиостимулятором. Были обследованы пациенты с СССУ, перенесшие COVID-19 и у которых COVID-19 не был обнаружен. Время наблюдения составило 30 месяцев, и конечной точкой было развитие сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой госпитализации. Сравнение частот встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек в группах показало отсутствие различий по всем конечным точкам согласно критерию «хи-квадрат», за исключением инфаркта миокарда – в группе «COVID-19» он встречался значимо чаще. Учитывая тесную взаимосвязь сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции, микрососудистой дисфункции и ишемической болезни сердца и в то же время невозможность модуляции ритма сердца при наличии СССУ и установленного пейсмекера, можно предположить, что вегетативная дисфункция у постковидных пациентов с СССУ и установленным пейсмекером вызывает миокардиальную ишемию и, как следствие, увеличение вероятности наступления инфаркта миокарда. Перенесенный COVID-19 у пациентов с СССУ при отдаленном наблюдении увеличивает риск развития инфаркта миокарда.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, COVID-19, электрокардиостимулятор, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярные конечные точки.

The impact of COVID-19 incidence on long-term cardiovascular endpoints in patients with sick sinus syndrome (SSS) and with an implanted pacemaker has been studied. Patients with COVID-19 and no COVID-19 were examined. The follow-up period was 30 months and the endpoints were cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and cardiovascular hospitalization. Comparison of the incidence of adverse cardiovascular endpoints in the COVID-19 and control groups showed no differences in all endpoints according to the chi-square test, with the exception of frequency of myocardial infarction in the "COVID-19". The close relationship between tachybradycardia, microvascular dysfunction and coronary artery disease, and at the same time the impossibility of modulating the heart rhythm in the presence of vegetative vascular dystonia and an established pacemaker assumed that autonomic dysfunction in postcovid patients caused myocardial ischemia and, as a result, an increase of myocardial infarction. Conclusion. During long-term follow-up, COVID-19 in patients with SSS increased the risk of myocardial infarction.

Keywords: sick sinus syndrome, COVID-19, pacemaker, coronary artery disease, cardiovascular endpoints.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа: **БАДЫКОВ Марат Рифкатович** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-9397-6250, cvsurgery@mail.ru, **БАДЫКОВА Елена Альбертовна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-8167-4271, Inurova@mail.ru, **ПЛЕЧЕВ Владимир Вячеславович** – д.м.н., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-6716-4048, cvsurgery@mail.ru, **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамилович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-2386-6707, znaufal@mail.ru, **УСМАНОВА Ирина Николаевна** – д.м.н., проф., ORCID ID: 0000-0002-1781-0291, Scopus Author ID: 57197718385, SPIN-код:1978-9470, irinausma@mail.ru.

ЛАКМАН Ирина Александровна – к.т.н., зав. лаб. ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», ORCID: 0000-0001-9876-9202, Lackmania@mail.ru; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», ORCID 0000-0002-4044-3004, Scopus Author ID: 56943434600, SPIN-код: 9424-3807, incadim@mail.ru.

Введение. SARS-CoV2, хорошо известный коронавирус, ответственный за пандемию COVID-19, продолжает оставаться актуальным во всем мире. Наряду с влиянием заболевания на дыхательную систему, известны и сердечные проявления COVID-19. Помимо других сердечно-сосудистых заболеваний, включая миокардит, сердечную недостаточность, тахикардию и инфаркт миокарда [3, 13], среди госпитализированных пациентов с COVID-19 широко распространены аритмии [8]. Тахикардии являются наиболее частыми нарушениями ритма. Статьи о брадикардиях, которые включают в себя дисфункции синусового и АВ-узла, встречаются гораздо реже, несмотря на то, что они связаны с худшим прогнозом. Опубликованы несколько наблюдательных исследований и клинических случаев, где нет данных о долгосрочном прогнозе брадикардии и дисфункции синусового узла при COVID-19 [3].

Недавно опубликованные сообщения указывают на причастность COVID-19 к аномалиям проводящей системы сердца, особенно к СА-узлу и атриовентрикулярному узлу. Хотя точный механизм остается неясным, считается, что это является результатом гипоксемии, воспаления или прямой вирусной инфильтрации, приводящей к нарушению функции миокарда [11]. Методы лечения брадикардии у пациентов с COVID, особенно в отношении обратимости процесса и необходимости постоянной кардиостимуляции, недостаточно изучены. Несмотря на своевременную имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС), смертность у пациентов с дисфункцией синусового узла остается высокой [6]. Клинические последствия впервые возникших брадикардий у пациентов с COVID-19 неизвестны, а подход к лечению является спорным без пони-

мания кратко- и долгосрочных результатов [3].

Синдром слабости синусового узла (СССУ) (также известный как дисфункция синусового узла) – это заболевание, характеризующееся нарушением функционирования синусового узла. Эта дисфункция может привести к сердечной недостаточности и брадикардии. Синдром слабости синусового узла чаще всего поражает пожилых людей, но может наблюдаться во всех возрастных группах. Причинные факторы можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы включают идиопатический дегенеративный фиброз, кардиомиопатию и ишемию. Внешние факторы включают лекарства, гипотиреоз, вегетативную дисфункцию и электролитные нарушения. У пациентов обычно наблюдаются обмороки или предобморочные состояния, сердцебиение, головокружение и утомляемость. Лечение заключается в устранении основных причин и установке кардиостимулятора [1].

Целью исследования было выявление влияния заболеваемости COVID-19 на отдаленные сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором.

Материалы и методы исследования. В ретроспективном отдаленном неконтролируемом исследовании было проведено сравнение отдаленных сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным ЭКС в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Имплантация системы кардиостимуляции была проведена в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» (Уфа).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз СССУ; наличие показаний для имплантации постоянного ЭКС, согласно Клиническим рекомендациям Брадикардии и нарушения проводимости (2020) [2]; добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании; возраст пациентов 40-85 лет; отсутствие декомпенсированных состояний. При этом критериями не включения в исследование были: нестабильная ИБС, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев, инсульт в течение 3 месяцев, ХСН IV степени по классификации NYHA, фракция выброса <35%, тяжелые хронические сопут-

ствующие заболевания, наличие в течение 5 лет злокачественной опухоли. Критерием исключения из исследования был отказ пациента от участия в исследовании.

Всего было отобрано 607 пациентов, поступивших в ОХЛСНР и ЭКС ГБУЗ РКЦ в период пандемии COVID-19, у которых развились тяжелые брадиаритмии, требующие имплантации ЭКС. Для анализа были выделены две группы пациентов с СССУ: группа «COVID-19» ($n=205$) и группа «Контроль» ($n=242$), куда вошли пациенты, не переносившие COVID-19 в течение периода наблюдения. 160 пациентов в дальнейшем были полностью исключены из исследования с диагнозом ОРВИ без подтвержденного COVID-19.

Диагноз COVID-19 устанавливался на основании наличия выявленных РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот и/или выявленных иммуноглобулинов М и G класса SARS-CoV-2 в соответствии с действующими на момент исследования рекомендациями по COVID-19 Минздрава России.

Конечными точками были выбраны следующие события: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, тромбоз/эмболия легочной артерии (ТЭЛА), смерть и сер-

дечно-сосудистая госпитализация. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события отслеживались с использованием системы электронных медицинских карт «Промед», а также во время контрольных осмотров в консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» на период 30 месяцев с апреля 2020 г. по июнь 2024 г.

Для анализа основных клинико-демографических характеристик пациентов СССУ проводили представление непрерывных числовых признаков в виде медианы Me и межквартильного размаха ($Q1-Q3$), для номинальных признаков – в виде абсолютной и относительной частоты (%). Оценку различий частоты с использованием непараметрических критериев: для непрерывных числовых признаков – критерий Манна-Уитни, для категориальных признаков – критерий «хи-квадрат» с поправкой Йейтса на редкость событий (при необходимости). Считали, что различия статистически значимы, если уровень значимости отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в группах исследования был $p < 0,05$. Исследование различий в длительности периода до наступления неблагоприятных конечных сердечно-сосудистых точек у больных с СССУ

Таблица 1

Клинические и инструментальные характеристики пациентов с СССУ

Признак	COVID-19 ($n=205$)	Контроль ($n=242$)	p -уровень различий
Представление непрерывных признаков: медиана и межквартильный размах, %			
ФВ ЛЖ	62 (58, 64)	62 (58, 64)	0,637
ЛП	39 (37, 42)	39 (37, 42)	0,879
ПЖ	23 (22, 25)	24 (22, 25)	0,878
ИМТ	28,2 (25,1 – 32,1)	27,7 (24,7 – 30,6)	0,176
Представление категориальных признаков: абсолютная частота и относительная частота, %			
ГБ	193 (94,2)	230 (95)	0,988
ФП	87 (42,4)	93 (38,4)	0,390
СД	37 (18,1)	38 (15,7)	0,509
ХБП	32 (15,6)	35 (14,5)	0,735
ИБС	199 (96,6)	238 (98,3)	0,558 [†]
ПИКС	40 (19,5)	47 (19,4)	0,981
ХСН	198 (96,6)	234 (96,7)	0,842 [†]
ОНМК в анамнезе	19 (9,3)	25 (10,3)	0,708
ХОБЛ+астма	10 (4,9)	7 (2,9)	0,275
Стент	53 (25,8)	47 (19,4)	0,104

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛП – передне-задний размер левого предсердия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ – базальный диаметр правого желудочка, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; [†] - тест «хи-квадрат» выполнен с поправкой Йейтса.

в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного COVID-19 проводили с использованием анализа выживаемости. В частности, использовали множительные оценки Каплана-Майера с оценкой доверительного интервала для них по формуле Гринвуда, а также проводили тест Гехана-Уилкоксона на различие в выживаемости. При нахождении оценок Каплана-Майера для конечных точек сердечно-сосудистой госпитализации, ИМ, инсульт, фибрилляция предсердий цензурированным событием являлось наступление смерти больного раньше окончания срока наблюдения (30 месяцев), для сердечно-сосудистой смертности цензурированными событиями являлись смерти от остальных причин до окончания периода наблюдения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заседание №9 от 17.12.2021. До включения в исследование у всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены результаты анализа клинико-демографических характеристик пациентов с СССУ в группах «COVID-19» ($n=205$) и «Контроль» ($n=242$). Как видно, группы не различались по половозрастному составу (возраст пациентов в группе «COVID-19» составлял 73 (66, 80) года, а в группе «Контроль» – 73 (67, 81)), по основным показателям структуры и функций камер сердца, частоте наличия сопутствующих заболеваний ($p>0,1$).

Сравнение частот встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек в группах COVID-19 и контрольной у пациентов с СССУ за 30-месячный период наблюдения показало отсутствие различий по всем конечным точкам согласно критерию «хи-квадрат» ($p>0,1$), за исключением инфаркта миокарда – в группе «COVID-19» он встречался значимо чаще ($p=0,040$) (табл. 2).

В табл. 3 представлены результаты теста Гехана-Уилкоксона сравнения длительности периода до наступления различных неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек в группах COVID-19 и контрольной у пациентов с СССУ за 30-месячный пе-

Сравнение частот конечных точек у пациентов в группах исследования

Конечная точка	COVID-19 ($n=205$), %	Контроль ($n=242$), %	p
Смерть от всех причин	26 (12,7)	27 (11,2)	0,620
СС смерть	15 (7,3)	19 (7,9)	0,832
СС госпитализация	71 (34,6)	94 (38,8)	0,359
ИМ	24 (11,7)	15 (6,2)	0,040*
Инсульт	14 (6,8)	18 (7,4)	0,804
ФП	34 (16,6)	38 (15,7)	0,801
ТЭЛА	0 (0)	1 (0,4)	0,934 [†]

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФП – впервые выявленная фибрилляция предсердий, СС госпитализация – сердечно-сосудистая госпитализация, СС смерть – сердечно-сосудистая смерть; [†] – тест «хи-квадрат» выполнен с поправкой Йейтса. * – различия статистически значимы при $p<0,05$.

Таблица 3

Результаты теста Гехана-Уилкоксона сравнения длительности периода до наступления конечной точки у пациентов в группах исследования

Конечная точка	Количество цензурированных наблюдений		p -уровень различий
	COVID-19 ($n=205$)	Контроль ($n=242$)	
СС смерть	11	8	0,431
СС госпитализация	17	20	0,968
ИМ	9	10	0,031*
Инсульт	11	11	0,890
ФП	6	8	0,627

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ФП – впервые выявленная фибрилляция предсердий, СС госпитализация – сердечно-сосудистая госпитализация, СС смерть – сердечно-сосудистая смерть; * – различия статистически значимы при $p<0,05$.

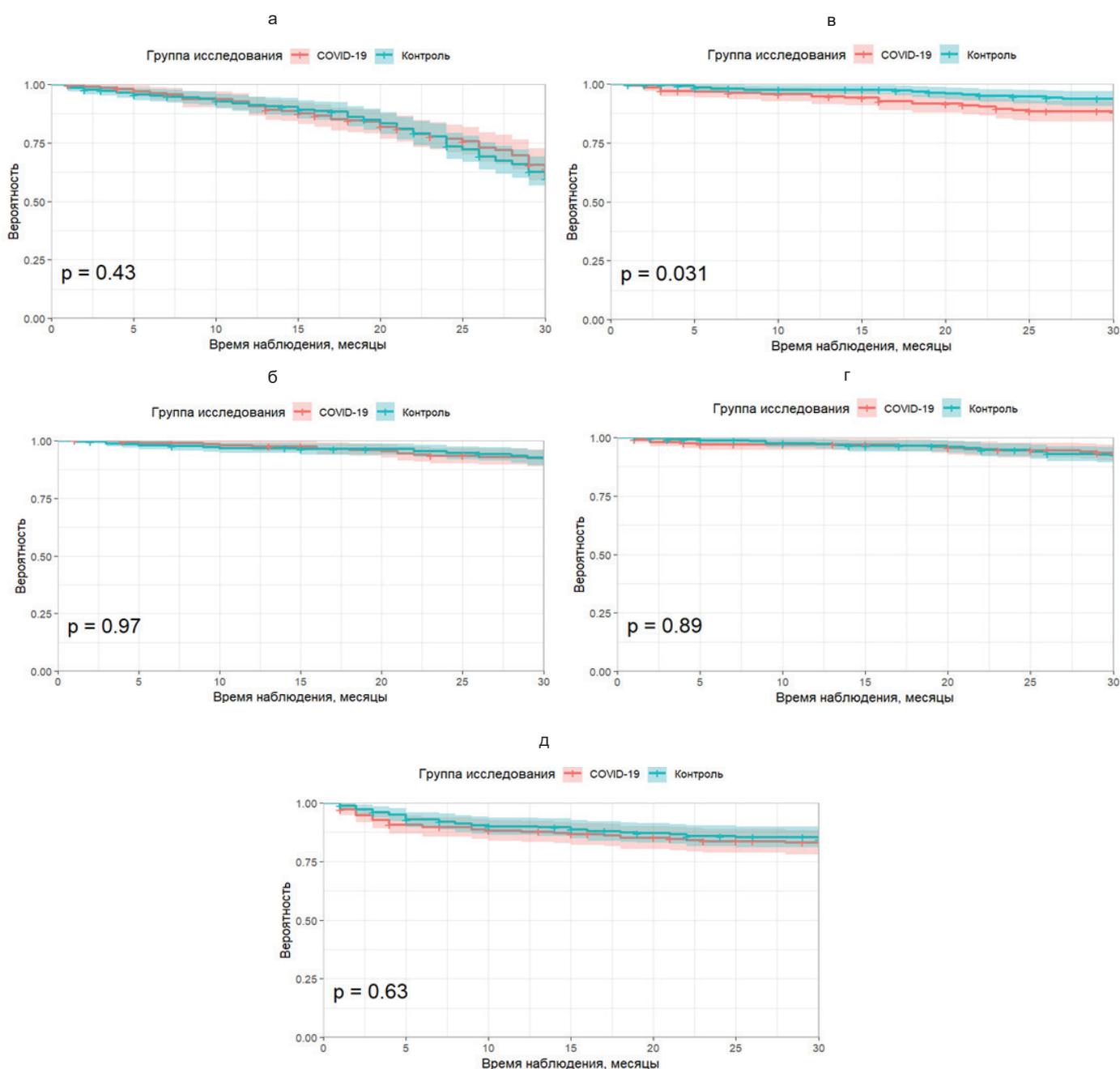
риод наблюдения. В таблице указано, сколько наблюдений было цензурировано в каждой группе при проведении анализа выживаемости для разных конечных точек. То есть, например, в группе пациентов с СССУ, перенёвших COVID-19, у 9 чел. наступила смерть до окончания 30-месячного периода наблюдения, при этом у них в период наблюдения до смерти не было ИМ. Как видно из результатов тестирования, значимые различия длительности периода до наступления неблагоприятных конечных точек наблюдались только для ИМ ($p=0,031$). Для события ТЭЛА тест Гехана-Уилкоксона не проводился, так как в группе пациентов, перенёвших COVID-19, данная неблагоприятная конечная точка не наблюдалась.

На рисунке представлены кривые Каплана-Майера с доверительным интервалом для конечных точек сердечно-сосудистой госпитализации, сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульт и впервые выявленная фибрилляция предсердий, соответственно, для пациентов с СССУ в группе «COVID-19»

и «Контроль» в период наблюдения 30 месяцев. На графиках цензурированные наблюдения отмечались знаком «+», доверительные интервалы кривых выживаемости по форме Гринвуда при 95% доверии выделены размытой тенью соответствующей кривой цвета.

В период пандемии COVID-19 переболело более 6 млрд пациентов, в том числе с предсердными аритмиями, наличием СССУ с имплантированным пейсмейкером [12]. В ряде исследований были показаны клинические случаи сочетания СССУ и COVID-19 [3, 8, 11].

Сравнение частот встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек в группах COVID-19 и контрольной у пациентов с СССУ за 30-месячный период наблюдения показало отсутствие различий по всем конечным точкам согласно критерию «хи-квадрат» ($p>0,1$), за исключением инфаркта миокарда – в группе «COVID-19» – он встречался значимо чаще ($p<0,05$). У пациентов с СССУ и COVID-19 количество ИМ было выше, чем в группе без COVID-19, несмотря



Кривые Каплана-Майера с доверительными интервалами по форме Гринвуда для конечных точек: а - сердечно-сосудистая госпитализация; б - смерть по сердечно-сосудистой причине; в - инфаркт миокарда; г - инсульт; д - впервые выявленная фибрилляция предсердий для пациентов с СССУ в группе COVID-19 и контрольная в период наблюдения 30 месяцев

на коррекцию брадикардии с помощью кардиостимуляции. Это согласуется с результатами крупного исследования Yan Xie et al. (2022), в котором приняли участие 153 760 чел. с COVID-19, и где было показано, что пациенты с COVID-19 при 12-месячном отдаленном наблюдении имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и инфаркт миокарда [10]. Сердечно-сосудистые симптомы, такие как тахикардия, повышение артериального давления, боли в сердце, являются важным компонентом пост-

ковидного синдрома и могут поражать до трети пациентов с COVID-19 [4]. В настоящее время постковидный синдром, который наблюдается у 20% населения, связывают во многом с симптомами сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции (ССВД) [5]. Последствия ССВД обычно проявляются в виде микрососудистой дисфункции, которая способна приводить к ИМ 2 типа. ССВД также может проявляться в виде нарушений, связанных с артериальной гипотензией, таких как ортостатическая или постприандиальная

гипотензия, и повторяющихся рефлекторных обмороков [5]. Л.Д. Асарцикли и соавт. [9] при обследовании COVID-19-реконвалесцентов показали значительно более высокие значения RMS-SD, рNN50 и HF как показатели ССВД в группе после COVID-19 по сравнению с контролем в период до 3 мес. после перенесенной вирусной инфекции [7].

Заключение. Перенесенный COVID-19 у пациентов с СССУ при отдаленном наблюдении увеличивает риск развития инфаркта миокарда, что, вероятно, связано с сердечно-со-

судистой вегетативной дисфункцией. Учитывая тесную взаимосвязь ССВД, микрососудистой дисфункции и ИБС [5], в то же время невозможность модуляции ритма сердца при наличии СССУ и установленного пейсмекера, можно предположить, что вегетативная дисфункция у постковидных пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС вызывает миокардиальную ишемию и, как следствие, увеличение вероятности наступления инфаркта миокарда. Доступных данных в литературных источниках о долгосрочном влиянии COVID-19 на неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов СССУ в настоящее время нет.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 22-18-20123).

Литература

1. Анализ отдалённых сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором / Е.А. Бадыкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2019;(2):53-57. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-53-57

2. Cardiovascular events follow-up analysis in patients with sinus node dysfunction and implanted pacemaker / E.A. Badykova [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):53-57. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-53-57

3. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 / А.Ш. Ревизилов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021;(4):203-245. doi:10.15829/1560-4071--2021-4448.

4. Bradyarrhythmia and conduction disorders. Clinical recommendations 2020 / A.S. Revishvili [et al.] // Russian Cardiac Journal. 2021;(4):203-245. doi:10.15829/1560-4071--2021-4448.

5. Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: marker of poor prognosis? / JS Chinitz [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 2020;43:1199-1204. doi:10.1111/pace.14042.

6. Cardiac complications in patients with COVID-19: A systematic review / E Brogi [et al.] // тJ Anesth Analg Cri. Care. 2022;2:18. doi:10.1186/s44158-022-00046-7

7. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden / A. Fedorowski [et al.] // Nat Rev Cardiol. 2024 Jun;21(6):379-395. doi:10.1038/s41569-023-00962-3.

8. Characteristics of bradyarrhythmia in patients with COVID-19: Systematic scoping review / T Nagamine [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 2022;45(4):556-566. doi:10.1111/pace.14466.

9. Characterization of Cardiac Autonomic Function in COVID-19 Using Heart Rate Variability: A Hospital Based Preliminary Observational Study / D Kaliyaperumal [et al.] // J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021;32:247-253. doi:10.1515/jbcpp-2020-0378.

10. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies / R Gopinathannair [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. 2020; 59: 329-336. doi: 10.1007/s10840-020-00789-9.

11. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Functions in Post-COVID / LD Asarcikli, [et al.] // Period J Interv Card Electrophysiol. 2022;63:715-721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8.

12. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y Xie [et al.] // Nat Med. 2022;28(3):583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.

13. Novel coronavirus 19 (COVID-19) associated sinus node dysfunction: a case series / G Peigh [et al.] // Eur Heart J Case Rep. 2020 May 8;4(F11):1-6. doi: 10.1093/ehjcr/yttaa132.

14. Reversible sinus node dysfunction in novel COVID-19 infection: two years of follow-up / Ch. Sundaram [et al.] // IHJ Cardiovascular Case Reports (CVCR). 2023;7(3-4):89-91. doi:10.1016/j.ihjccr.2023.11.001.

15. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19 / JA Fried [et al.] // Circulation. 2020;141(23):1930-1936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.

Ю.Н. Михайлов, Э.В. Филиппов, Г.В. Филиппова, Ф.Г. Иванова, Т.И. Николаева, П.В. Никифоров, Л.Н. Афанасьева

МУТАЦИИ ГЕНА EGFR (DEL19/L858R) ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО У ПАЦИЕНТОВ ЯКУТСКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.17

УДК 577.25:616.006.66

ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»: **МИХАЙЛОВ Юрий Николаевич** – химик-эксперт, ORCID ID: 0009-0009-7646-6433, mikhailovyn@mail.ru, **ФИЛИППОВ Эдуард Васильевич** – к.б.н., зав. лаб., ORCID ID: 0000-0003-0269-8943, Edy73@mail.ru, **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – руковод. отд., ORCID ID: 0000-0001-7661-1279, feodossiaiv@inbox.ru. **ФИЛИППОВА Галина Валерьевна** – к.б.н., биолог ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», с.н.с. Ин-та биологич. проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, ORCID ID: 0000-0002-2024-6062, pureeva@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., гл. врач ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID ID: 0000-0002-1099-573X, nti_nika@mail.ru; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – директор ЯРМИАЦ, доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID ID: 0000-0002-2758-155X, nicciforof@mail.ru; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – д.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID ID: 0000-0003-2592-5125, lenanik2007@mail.ru.

Исследована частота встречаемости мутаций Del 19 и L858R гена EGFR у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера с аденокарциномой легкого. У женщин мутации встречались в 3,8 раза чаще, чем у мужчин. У пациентов с I и II стадиями заболевания мутации выявлялись в 2,8 раза чаще, чем у пациентов с III и IV стадиями. У пациентов саха (якуты) частота мутаций в 3,4 раза выше, чем в этнической группе русские. У мужчин саха (якуты) частота мутаций гена EGFR в 9,6 раза выше, чем у мужчин в этнической группе русские. Показано, что при положительном статусе мутаций EGFR общая 36-месячная выживаемость пациентов увеличивается в 2,5 раза. Из них у пациентов с I и II стадиями заболевания выживаемость выше в 1,4, у пациентов до 65 лет в 2,9, у женщин - в 2,4 раза.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, мутации гена EGFR, выживаемость.

The frequency of Del 19 and L858R mutations of the EGFR gene was studied among patients of the Yakut Republican Oncology Dispensary with lung adenocarcinoma (n=177). Mutations were found 3.8 times more commonly in female population than in male. Mutations were detected 2.8 times more regularly among patients with stages I and II of the disease in compare with stages III and IV. The mutation frequency was 3.4 times over in the Sakha (Yakut) ethnic group patients as opposed to Russian ethnic group. In addition the mutation frequency was 9.6 times over in the Sakha (Yakut) ethnic group male patients as opposed to Russian ethnic

group. It was shown that the overall 36-month survival of patients with a positive status of *EGFR* mutations increases by 2.5 times (from 29.3% to 74.1%). Moreover in patients with stages I and II of the disease, survival rate increases by 1.4 times, in patients over 65 years old in 2.9 times, in female patients in 2.4 times.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, *EGFR* gene mutations, survival.

Введение. Рак легких является одним из наиболее часто встречающихся видов злокачественных новообразований (ЗНО) в мире [10]. В структуре смертности населения от ЗНО в России он составляет 16,8%, в Республике Саха (Якутия) достигает 18,5% [4]. Для рака легкого характерны поздняя выявляемость, быстрое и агрессивное течение и высокая смертность [16, 18]. Региональной особенностью нозологии является то, что среди женского населения Якутии показатели первичной заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов, легкого (С33, 34) выше среднероссийских в 1,9 раза [1].

Наиболее распространенной формой (80-85%) является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [16]. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям было установлено, что в 60-70% случаев (30-45% из которых – аденокарциномы) в опухолевых клетках выявляется гиперэкспрессия гена *EGFR*, обусловленная наличием активирующих мутаций [13, 15]. Это открытие явилось ключевым моментом в разработке эффективной стратегии лечения НМРЛ и привело к появлению нового молекулярного показателя чувствительности опухоли легкого к низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* (ИТК).

В настоящее время исследование мутаций гена *EGFR* в опухолях является стандартным в диагностике пациентов с НМРЛ и включено в Клинические рекомендации для определения показаний к таргетной терапии. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутациями гена *EGFR* в 19-м или 21-м экзоне в качестве терапии 1-й линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы *EGFR*: gefitinib, erlotinib, afatinib, или osimertinib [5].

Поскольку ИТК вошли в практику лечения НМРЛ в России, представляется важной информация о частоте встречаемости мутаций *EGFR*. Известно, что частота мутаций *EGFR* у пациентов с аденокарциномой легкого может зависеть от расовой принадлежности, статуса курения и пола пациента [9, 11, 14].

Так, мутации *EGFR* обнаруживают в 35-62 % случаев НМРЛ у жителей Восточной Азии и лишь в 10% НМРЛ

у европейцев и в Северной Америке [12]. В России мутации гена *EGFR* встречаются у 13-29% больных аденокарциномой НМРЛ [2, 7]. Данные о частоте встречаемости мутаций онкогена *EGFR* у больных НМРЛ в Республике Саха (Якутия), где преобладающая часть населения – коренные жители – саха (якуты), имеющие тюрко-монгольское (азиатское) происхождение с высокой генетической гомогенностью [17, 19], отсутствуют. Вместе с тем, эти данные имеют значение при определении показаний к таргетной терапии, прогнозе лечения и планировании, а также в получении новых сведений в онкологических исследованиях частоты встречаемости драйверных мутаций в России.

Целью данной работы является исследование частоты встречаемости мутаций Del 19 и L858R гена *EGFR* и оценка прогностической значимости ее диагностики у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера с аденокарциномой легкого.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты, опухолевый материал которых был тестирован на наличие мутаций в гене *EGFR* (Del 19 и L858R) и получившие лечение на базе Якутского республиканского онкологического диспансера (ЯРОД) с 2018 по 2020 г. Данные за больший период времени отсутствовали в связи с началом использования в диспансере данных исследований с соответствующей терапией с 2018 г. В исследование вошли 177 пациентов с верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого, с гистологическим типом опухоли аденокарцинома.

Клиническая часть исследования была проведена на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии, а исследования на наличие мутаций – в молекулярно-биологической лаборатории диспансера. Пациенты с положительным статусом мутаций гена *EGFR* получали лечебную таргетную терапию с применением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) первого и третьего поколений (эрлотиниб, gefitinib, осимертиниб). Пациенты, у которых мутации *EGFR* не были выявлены, получали иные виды терапии,

назначаемые индивидуально по схемам лечения, согласно Клиническим рекомендациям [5].

ДНК выделяли из опухолевых клеток срезов парафиновых блоков, содержащих фиксированный в формалине послеоперационный или биопсийный материал. Выделение ДНК проводилось после депарафинизации, с использованием наборов реагентов QIAmp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколом, по принципу протеиназной обработки с регидратацией и сорбцией на мембране с последующей элюцией. Для определения мутаций в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* (Del 19 и L858R) проводили амплификацию ДНК с детекцией в режиме «Real-Time», на приборах BioRad CFX 96 («BioRad», США).

Сведения о статусе курения у большинства пациентов отсутствовали, в связи с чем в работе не учитывались.

В исследование вошли 177 пациентов в возрасте от 42 до 83 лет. Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 9,1$ года (рис. 1).

Учитывая влияние возраста на развитие клинических изменений, пациенты были разделены на две возрастные группы: до 65 лет и 65 лет и старше. Возрастная категория «65 лет и старше» выделяется в клинических исследованиях в связи с прогрессивным нарастанием в организме биологических изменений [3, 6, 8]. Дробление на более мелкие возрастные группы не образовывало репрезентативной выборки. По этой же причине при разделении пациентов по стадиям заболевания

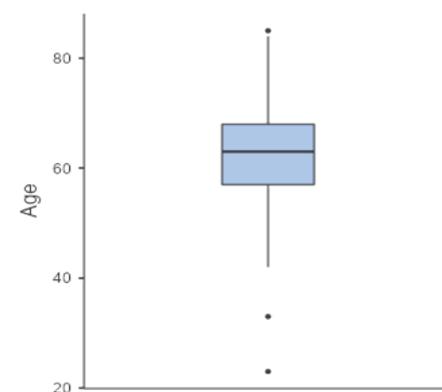


Рис. 1. Средний возраст обследованных пациентов (лет)

выделили 2 объединенные группы: I, II стадии и III, IV стадии.

Большую часть обследованных пациентов (68,9%) составили мужчины, женщины - 31,1% (таблица). Доля пациентов в возрасте до 65 лет составила 57,1%, 65 лет и старше - 42,9%. По стадии заболевания преобладающая часть (71,8%) - пациенты с III, IV стадиями, и 28,2% - с I, II стадиями заболевания. При анализе по этническому признаку выделены 2 основные группы: саха (якуты) – 92 обследованных (52,0%) и русские – 74 пациента (41,8%). Результаты анализов пациентов других национальностей (n=11): армяне (1), грузины (1), киргизы (1), татары (4), украинцы (1), эвенки (2) и эвены (1), совокупная доля которых составила 6,2% от всех обследованных ввиду нерепрезентативности выборки, в анализе по этническому признаку не использовались. Объединение национальностей в группы по расовой классификации не проводилось по той же причине, а также для исключения спорных вопросов этногенеза.

Полученные в ходе исследования данные подвергались статистическому анализу с использованием программы свободной среды разработки RStudio и статистического пакета Jamovi (критерий χ^2 , точный критерий Фишера, выживаемость по методу Каплана-Мейера, медиана выживаемости, общая выживаемость, логранговый критерий).

Результаты и обсуждение. Данные о наличии и видах мутаций были проанализированы в соответствии с полом, возрастом, национальностью и стадией заболевания пациентов (таблица). Суммарная частота мутаций в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* при НМРЛ (аденокарцинома) в общей выборке пациентов составила 15,2% (27/177). Полученное значение соответствует диапазону частот встречаемости данных мутаций в российской популяции (13-29%) [4, 7]. При этом исследованные мутации распределились равномерно: у 13 пациентов (7,3%) были выявлены делеции в 19-м экзоне, у 14 обследованных (7,9%) – замена L858R в 21-м экзоне. У женщин мутации встречались статистически значимо чаще в 3,8 раза (30,9%, 17/55), чем у мужчин (8,2%, 10/122) ($p < 0,001$).

Оценка распределения частоты мутаций по возрастным группам пациентов не показала значимых различий: в группе до 65 лет мутации выявлены у 14,8% пациентов (15/101), в группе 65 лет и старше – у 15,8% пациентов

Распределение выявленных мутаций в группах по полу, возрасту, стадиям заболевания, этносу пациентов

Группа	Обследовано, абс. (%)	Выявлено мутаций <i>EGFR</i> , абс. (%)		
		Делеции (del 19)	Точечная замена (L858R)	Всего
Всего пациентов	177 (100,0)	13 (7,3)	14 (7,9)	27 (15,2)
Пол				
мужчины	122 (68,9)	3 (2,5)	7 (5,7)	10 (8,2)
женщины	55 (31,1)	10 (18,2)	7 (12,7)	17 (30,9)
Возраст				
до 65 лет	101 (57,1)	9 (8,9)	6 (5,9)	15 (14,8)
65 лет и старше	76 (42,9)	4 (5,3)	8 (10,5)	12 (15,8)
Стадия заболевания				
I и II	50 (28,2)	8 (16,0)	6 (12,0)	14 (28,0)
III и IV	127 (71,8)	5 (3,9)	8 (6,3)	13 (10,2)
Национальность				
русские	74 (41,8)	4 (5,4)	1 (1,4)	5 (6,8)
саха (якуты)	92 (52,0)	9 (10,9)	11 (11,9)	21 (22,8)
другие	11 (6,2)	0	1 (9,1)	1 (9,1)
Мужчины				
русские	59 (48,4)	1 (1,7)	0	1 (1,7)
саха (якуты)	55 (45,1)	2 (3,6)	7 (12,7)	9 (16,3)
Женщины				
русские	15 (27,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	4 (26,7)
саха (якуты)	37 (67,3)	7 (18,9)	5 (13,5)	12 (32,4)

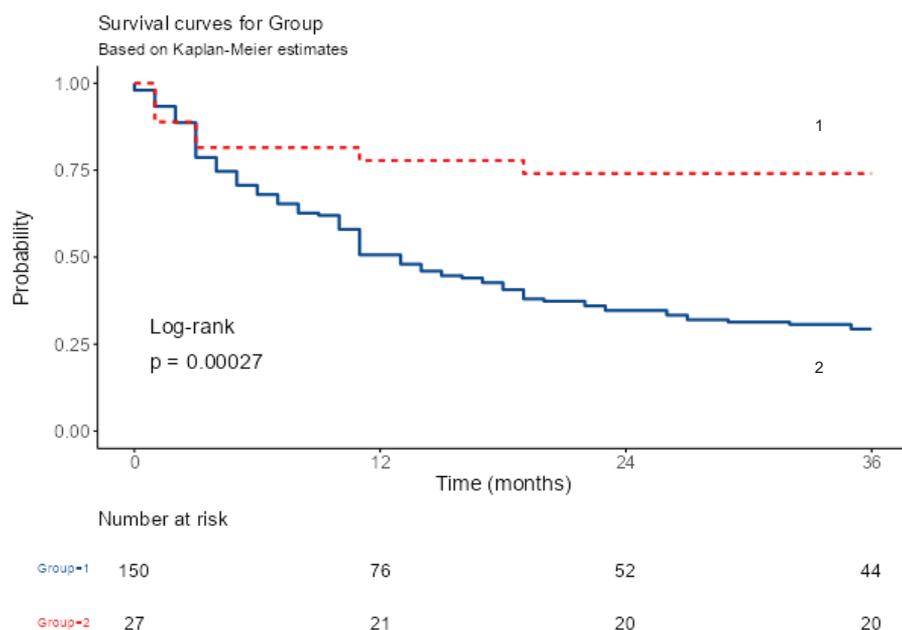


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов (кривая Каплана-Мейера) в зависимости от статуса мутаций *EGFR*: 1 – есть, 2 – нет

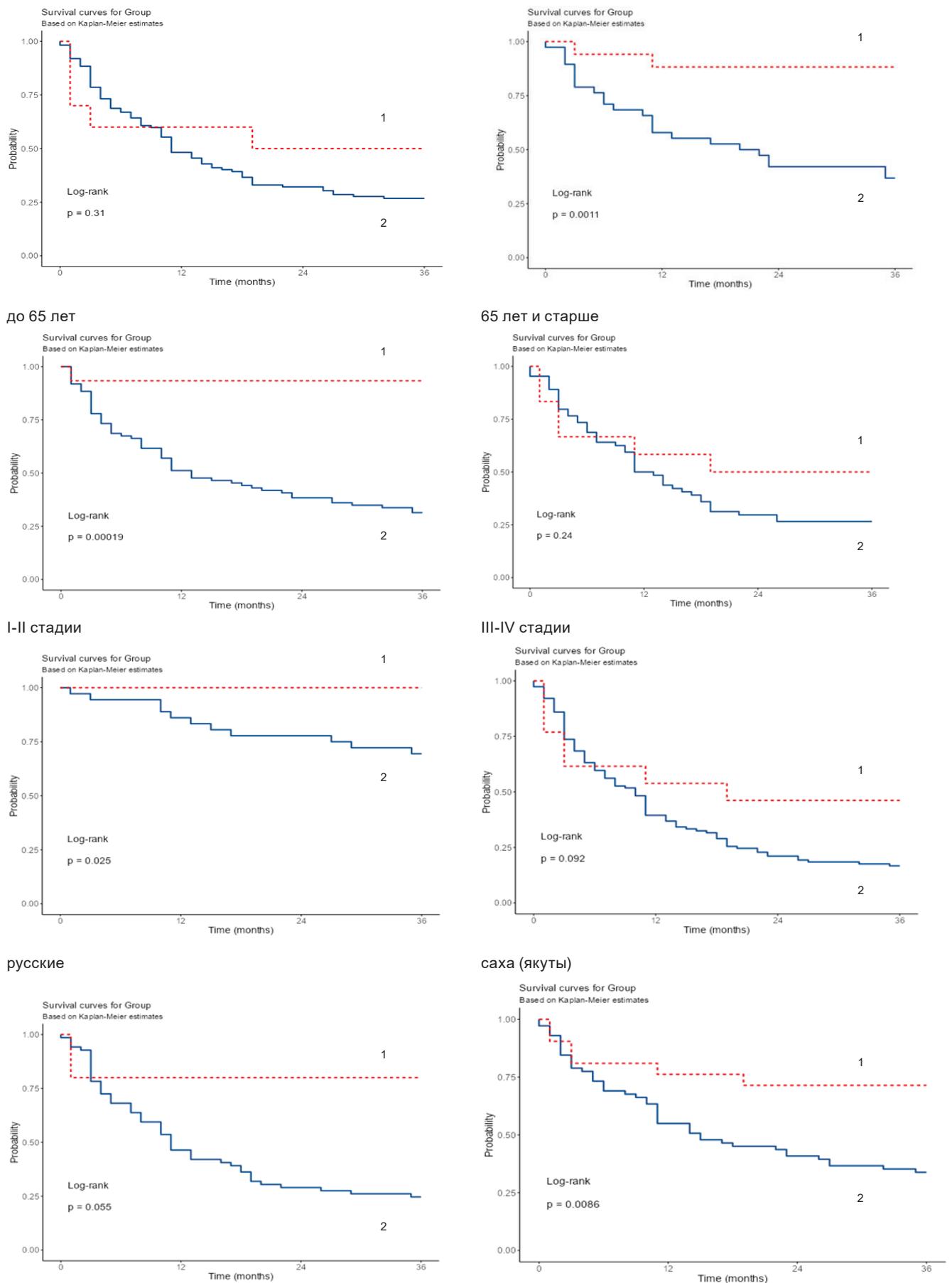


Рис. 3. Подгрупповой анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от статуса мутаций *EGFR*: 1 – есть, 2 – нет

(12/76) ($p = 0,864$). Различия в частоте мутаций Del 19 и L858R не показали статистической значимости.

У пациентов с I и II стадиями заболевания мутации выявлялись в 2,8 раза чаще (28,0%, 14/50), чем у пациентов с III и IV стадиями (10,2%, 13/127) ($p = 0,003$). Различия в частоте мутаций Del 19 и L858R не показали статистической значимости.

У пациентов группы саха (якуты) встречаемость мутаций составила 22,8% (21/92), что статистически значимо выше в 3,4 раза, чем в группе русские (6,8%, 5/74) ($p=0,005$). Необходимо отметить, что полученная частота для группы саха (якуты) значительно ниже, чем для жителей стран Восточной Азии (35-62%), и сопоставима со средним значением в российской популяции (13-29%). В группе русских также было получено значение вдвое ниже ожидаемого (6,8%). Здесь можно отметить, что в группе русские чаще встречались делеции (del 19) – 5,4% и реже точечные замены (L858R) – 1,4%, в то время как в группе саха (якуты) они были распределены примерно поровну (10,9/11,9%).

Для мужчин саха (якуты) встречаемость мутаций гена *EGFR* составляла 16,3% (9/55), что в 9,6 раза выше, чем у мужчин группы русские (1,7%, 1/59) ($p=0,006$). У женщин в этнических группах саха (якуты) и русские мутации были выявлены у 32,4% (12/37) и 26,7% (4/15) соответственно, различия не значимы ($p=0,683$). Таким образом, в отличие от мужчин, у женщин статистически значимых отличий частоты исследованных *EGFR*-мутаций в группах саха (якуты) и русские не выявлено.

Общая выживаемость во всей выборке пациентов по истечении 36 месяцев наблюдения составила 36,2% (64/177), с медианой выживаемости – 16 месяцев. У пациентов с НМРЛ при положительном статусе мутаций *EGFR* 36-месячная выживаемость выше в 2,5 раза (рис. 2). Так, у прошедших лечение пациентов с диким типом *EGFR* (wt) общая выживаемость составила 29,3% (44/150), с мутантным типом (mt) гена – 74,1% (20/27) соответственно. Различия в выживаемости между больными *EGFR*-wt и пациентами с mt-*EGFR* НМРЛ статистически значимы ($p=0,0003$). Медиана выживаемости для пациентов без мутаций составила 13 месяцев, у пациентов с *EGFR*-мутантным типом медиана более 36 месяцев событие, соответствующее медианному значению, не наступило.

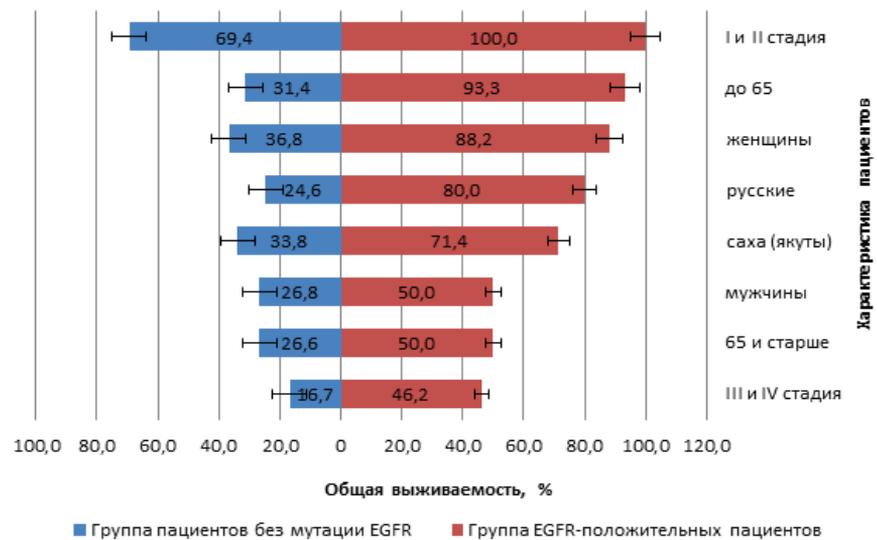


Рис. 4. 3-летняя выживаемость, подгрупповой анализ (время наблюдения 36 месяцев)

Полученные данные подтверждают факт того, что наличие мутации гена *EGFR* является статистически значимым положительным прогностическим фактором увеличения выживаемости.

В группах пациентов по гендерному признаку выживаемость у мужчин и женщин отличалась (рис. 3 и 4). Так, у мужчин с диким типом *EGFR* общая выживаемость составляла 26,8% (30/112), с мутантным типом гена 50,0% (5/10), различия были статистически не значимы ($p=0,31$). Медиана выживаемости при этом составила 11 и 19 месяцев соответственно. У женщин при наличии мутаций общая выживаемость статистически значимо увеличивалась в 2,4 раза. Так, при отрицательном статусе гена *EGFR* выживаемость составляла 36,8% (14/38), при положительном – 88,2% (15/17), ($p=0,001$). Медиана выживаемости при отсутствии мутаций 11 месяцев. У пациенток с мутантным типом гена *EGFR* событие, соответствующее медианному значению трехлетней общей выживаемости, не наступило.

В когорте пациентов, разделенных по возрасту, выживаемость также отличалась. В группе до 65 лет трехлетняя общая выживаемость, при наличии мутаций, статистически значимо выше в 3 раза. Так, в группе пациентов без мутаций она составляла 31,4% (27/86), у пациентов с мутацией – 93,3% (14/15), различия статистически не значимы ($p=0,0002$). Медиана выживаемости при отсутствии мутаций 13 месяцев. У пациентов до 65 лет с мутантным типом гена *EGFR* событие, соответствующее медианному значению

трехлетней общей выживаемости, не наступило. В группе пациентов 65 лет и старше *EGFR*-wt статус соответствовал выживаемости 26,6% (17/64), *EGFR*-mt – 50,0% (6/12), различия статистически незначимы ($p=0,24$). Медиана выживаемости 12 и 19 месяцев соответственно.

Выживаемость больных также отличалась в зависимости от стадий заболевания. Так, в группе с I и II стадиями при отсутствии мутаций выживаемость составляла 69,4% (25/36), при мутантном типе – все 14 пациентов на момент наблюдения были живы ($p=0,025$). У пациентов с I и II стадиями заболевания при обоих типах гена *EGFR* событие, соответствующее медианному значению трехлетней общей выживаемости, не наступило. В группе пациентов с III и IV стадиями заболевания выживаемость ниже. У пациентов без мутаций выживаемость 16,7% (19/114), с мутацией выше в 2,8 раза – 46,2% (6/13), различия статистически не значимы ($p=0,09$). Медиана выживаемости составила 10 и 19 месяцев соответственно.

Выживаемость пациентов в зависимости от этнической принадлежности не показала значимых отличий, наличие мутации увеличивало выживаемость в обеих национальных группах. Так, в группе русские выживаемость увеличилась в 3,2 раза с 24,6% (17/69) до 80% (4/5) ($p=0,055$) и в 2,1 раза в группе саха (якуты), с 33,8% (24/84) до 71,4% (15/21) ($p=0,009$). Медиана выживаемости при отсутствии мутаций составляла 11 и 15 месяцев соответственно. При мутантном типе гена в обеих национальных группах событие,

соответствующее медианному значению трехлетней общей выживаемости, не наступило.

В результате подгруппового анализа данных по общей выживаемости был выстроен ряд прогностических факторов выживаемости пациентов с аденокарциномой НМРЛ (рис. 4). Во всех изученных группах пациентов факт наличия мутаций *EGFR* приводил к увеличению общей выживаемости. С учетом статистической значимости можно выделить, расположив в порядке убывания значимости, следующие: ранняя стадия заболевания (I и II), возраст пациента до 65 лет, женский пол. У пациентов без мутаций *EGFR* статистически значимо в качестве положительного прогностического фактора выделяется ранняя стадия заболевания (I и II стадии).

Заключение. Суммарная частота мутаций Del 19 и L858R гена *EGFR* в общей выборке обследованных пациентов (15,2%) в целом соответствует диапазону частот встречаемости данных мутаций в российской популяции (13-29%). У женщин мутации встречались статистически значимо чаще в 3,8 раза (30,9%), чем у мужчин (8,2%). У пациентов с I и II стадиями заболевания мутации выявлялись в 2,8 раза чаще (28,0%), чем у пациентов с III и IV стадиями (10,2%). У пациентов в группе саха (якуты) частота встречаемости мутаций в 3,4 раза выше, чем в группе русские (22,8/6,8%). В группе русские чаще встречались делеции (del 19) – 5,4% и реже точечные замены (L858R) – 1,4%, в то время как в группе саха (якуты) они были распределены примерно поровну. У мужчин саха (якуты) встречаемость мутаций гена *EGFR* в 9,6 раза выше, чем у мужчин группы русские (16,3/1,7 %). У женщин в этнических группах саха (якуты) и русские частота мутаций статистически значимо не отличалась. Оценка по возрастным группам пациентов не показала значимых различий в частоте мутаций гена *EGFR*.

При положительном статусе мутаций *EGFR* у пациентов с аденокарциномой НМРЛ 36-месячная выживаемость увеличивается в 2,5 раза с 29,3% до 74,1%. Подгрупповой анализ позволил дополнительно выделить I и II стадии заболевания, возраст до 65 лет и женский пол в качестве положительных прогностических факторов, при ко-

торых выживаемость пациентов выше в 1,4/2,9/2,4 раза соответственно.

Данные о частоте мутаций гена *EGFR* у пациентов с аденокарциномой НМРЛ в Якутском республиканском онкологическом диспансере получены впервые и могут иметь значение для заполнения «белых пятен» карты частот встречаемости драйверных онкомутаций в России и мире. Анализ результатов работы показал, что наличие мутации гена *EGFR* является значимым положительным прогностическим фактором диагностики, а полученные данные имеют значение в определении тактики лечения и планировании медицинской помощи в онкологии.

Литература

1. Афанасьева Л. Н. Научное обоснование медико-организационных мероприятий по совершенствованию медицинской помощи при злокачественных новообразованиях в регионе Арктической зоны Российской Федерации: дис. ... д.м.н. М.: ФГБНУ «НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», 2023. 371 с.
2. Афанасьева Л.Н. Scientific justification of the medical-organizational measures for improvement of medical care in malignant neoplasms in the region of the Arctic zone of the Russian Federation: dis. ... MD. M.: FSBSI «N.A. Semashko Scientific Institute of public health», 2023. 371 p.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute - branch of FSBI «NMRC of Radiology» Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого». 2022. Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4 (дата обращения: 20.05.2024).
6. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Malignant neoplasms of bronchi and lung». 2022. Text: electronic // Clinical Recommendations Rubricator: website. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4 (date of application: 20.05.2024).
7. Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Критерий формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях // Клиническая медицина. 2015; 93 (11): 5-11.

Milyukov V.E., Zharikova T.S.. Criteria for the formation of age groups of patients in medical studies // Clinical medicine. 2015; 93 (11): 5-11.

6. Огнерубов Н.А., Сычев В.Д., Козлова Н.А., Чанг В.Л. Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт. Современная онкология. 2020; 22 (3): 88–93. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200393.

Ognerubov N.A., Sychev V.D., Kozlova N.A., Chang V.L. Molecular genetic portrait of non-small cell lung cancer in Tambov region: regional experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 88–93. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200393

7. Погодина А.Б., Газимов А.Х. Основы геронтологии и гериатрии. Ростов н/Д: Феникс, 2007.

Pogodina A.B., Gazimov A.KH. Basic gerontology and geriatrics. Rostov na Donu: Feniks; 2007.

8. Elez-Burnjakovic N., Ugrin N., Obradovic J. et al., "Distribution of EGFR SNPs -191C/A and 181946G/A in patients with lung cancer depending on smoking status in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina," Journal of BU ON. Vol. 23. No. 2. P. 384–390, 2018

9. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. Vol. 68. No. 6. P. 394-424.

10. Jurišić V., Obradovic J., et al., "Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation", Analytical Cellular Pathology, vol. 2018, Article ID 6192187, 9 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6192187>

11. Liang H, Li C, Zhao Y, et al. / Concomitant Mutations in EGFR 19Del/L858R Mutation and Their Association with Response to EGFR-TKIs in NSCLC Patients. Cancer Manag Res. 2020 Sep 18;12:8653-8662. doi: 10.2147/CMAR.S255967. PMID: 32982456; PMCID: PMC7509478.

12. Lynch T, Bell DW, Sordella Retal. N Engl J Med. 2004 May 20; 350(21): 2129-3.

13. Seow W. J., Matsuo K., Hsiung C. A. et al., "Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations," Human Molecular Genetics. Vol. 26. No. 2. P. 454–465, 2016.

14. Sequist L, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334.

15. Small Cell Lung Carcinoma: Staging, Imaging, and Treatment Considerations / B.W. Carter [et al.] // RadioGraphics. 2014. Vol. 34. No. 6. P. 1707-1721.

16. Stepanov V.A. «Origin of Sakha: Analysis of Y-chromosome Haplotypes». Molecular Biology. 2008. Vol. 42, No 2. P. 226—237, 2008.

17. Thatcher N. First- and second-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer: a global view / N. Thatcher // BMC Proceedings. 2008. Vol. 2. No. (Suppl 2):S3. P. S3.

18. Tikhonov D.G., Gurkan C., Demirdov K. D., et al. On the origins of the Sakhas' paternal lineages: Reconciliation of population genetic / ancient DNA data, archaeological findings and historical narratives // Siberian Research. 2019. 1(1). P. 91 -111. <http://doi.org/10.33384/26587270.2019.01.004e>.

М.Ю. Стрекаловская, Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева,
В.А. Штаборов

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ДОФАМИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЙ РФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.18

УДК [612.017.1+612.018]:616.345-
006(470.11)

Проведено изучение соотношения концентрации дофамина в периферической крови с уровнем иммунной защиты у северян в зависимости от состояния здоровья. Установлено, что уровень регистрации частоты повышенных концентраций дофамина в периферической венозной крови у практически здоровых жителей северных территорий РФ высокий и составляет $7,14 \pm 0,38\%$, у больных людей - значительно выше ($59,21 \pm 1,7\%$). Также установлен высокий уровень регистрации повышенных концентраций IL-10 и TNF- α как у практически здоровых людей, так и у лиц с онкологическими заболеваниями. Отмечалось увеличение частоты регистрации дефицита фагоцитарной активности, циркулирующих зрелых, активированных лимфоцитов, натуральных киллеров и фенотипов лимфоцитов с рецепторами к трансферрину и IL-2. При онкологической патологии отмечалась высокая частота дефицита нейтрофилов, фагоцитарной активности, NK, зрелых, активированных Т-клеток, фенотипов лимфоцитов с рецепторами к трансферрину и IL-2.

Ключевые слова: дофамин, кортизол, тироксин, Т-лимфоциты, натуральные киллеры, Т-хелперы, цитокины, IL-10, TNF- α , фагоциты.

The correlation of dopamine concentration in peripheral blood with the level of immune protection in Northerners was studied. The registration level of elevated dopamine concentrations in peripheral venous blood was found to be high and $7.14 \pm 0.38\%$ in almost healthy residents of northern territories of the Russian Federation, and significantly higher in patients ($59.21 \pm 1.7\%$). There was also a high registration level of elevated concentrations of IL-10 and TNF- α in both practically healthy people and people with oncological diseases. An increase in the frequency of phagocyte deficiency, circulating mature, activated lymphocytes, natural killer and phenotypes of transferrins and IL-2 receptors was observed. In oncological pathology, a high frequency of deficiency of neutrophils, phagocyte activity, NK, mature, activated T-cells, phenotypes of lymphocytes with receptors to transferrin and IL-2 was observed. In oncological pathology, there was a high incidence of deficiency of neutrophils, phagocytic activity, NK, mature, activated T cells, lymphocyte phenotypes with transferrin and IL-2 receptors.

Keywords: dopamine, cortisol, thyroxine, T-lymphocytes, natural killers, T-helpers, cytokines, IL-10, TNF- α , phagocytes.

Введение. Механизмы влияния норадреналина и адреналина достаточно известны, а имеющиеся данные об эффектах дофамина противоречивы [5]. Дофамин, являясь промежуточным предшественником норадреналина и адреналина, секретируется хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. Регуляция активности мозгового слоя надпочечников осуществляется симпатическими импульсами. Каждая хромаффинная клетка на одном конце контактирует с артериальным капилляром, а другим обращена к венозному синусоиду, куда выделяются синтезированные катехо-

ламины. Синусоиды формируют центральную вену надпочечника, которая впадает в нижнюю полую вену. Это обеспечивает одновременное поступление в циркуляцию и глюкокортикоидов, и катехоламинов, что делает возможным их совместное действие на эффекторные органы.

Известно, что дофамин может ингибировать секрецию тиреотропного гормона и пролактина при гипертиреозах. Имеются сведения об участии дофамина в регуляции процессов возбуждения и торможения в ЦНС. Влияние дофамина на состояние иммунной системы может быть различным: от стимуляции до резкого подавления активности. При онкологических заболеваниях происходит нарушение иммунной защиты [2]. Представляло интерес сравнение результатов изучения повышенных концентраций дофамина и ассоциированных с ними изменений иммунного статуса у практически здоровых людей в сравнении с больными людьми, имеющими злокачественные новообразования кишечника у жителей северных территорий РФ [1,

9]. Современные данные об уровне дофамина свидетельствуют, что недостаток дофамина играет важную роль при стрессе, старении организма, а также ограничивает рост и развитие опухолей [4]. Из литературных источников зарубежных авторов известно, что исследования уровня дофамина при различных заболеваниях проводились у скандинавских жителей и уровень его содержания изменялся, относительно той или иной патологии, но не во всех случаях [11]. На каком уровне и что является причиной изменений уровня дофамина, вызывает определённый интерес.

Цель – выявить уровень дофамина в периферической венозной крови и состояние иммунной защиты у жителей северных территорий РФ в зависимости от состояния здоровья.

Материалы и методы. В Институте физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН им. акад. Н.П. Лавёрова РАН проведено обследование 70 практически здоровых человек, не имеющих в анамнезе острой и хронической патологии на момент

ФИЦ КИА им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций, г. Архангельск: **СТРЕКАЛОВСКАЯ Марина Юрьевна** – м.н.с., mary.nesterowa2010@yandex.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., директор, гл.н.с., dobrodeevalk@mail.ru, **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., зав. лаб., в.н.с., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **ШТАБОРОВ Вячеслав Анатольевич** – к.б.н., с.н.с., shtaborov@mail.ru.

обследования, на содержание дофамина, кортизола, тироксина, нейтрофильных гранулоцитов, % активных фагоцитов, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов, цитокинов в периферической венозной крови. В качестве группы сравнения взято 172 чел. со злокачественными новообразованиями кишечника. Обследование проведено в медицинской компании «Биокор», г. Архангельск.

Возраст обследованных составил от 21 до 75 лет. Обследование проводилось с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 (с изменениями и дополнениями на 2008 г.)). Забор крови для исследования проводили из локтевой вены в 8-10 ч утра, натощак. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови (эритроцитов) методом центрифугирования-отделения жидкой части крови от клеток с целью подготовки биоматериала для последующего проведения анализов. Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимзе, приготовление лимфовзвеси, фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Для выявления фагоцитарной активности нейтрофилов использовали следующую методику: брали смесь 100 мкл латекса (суспензию латекса готовили, вводя во флакон «Латекс» 2 мл буферного раствора, интенсивно встряхивая

в течение 2 мин) и 100 мкл крови с гепарином, перемешивали и ставили в термостат на 30 мин, температура аппарата была поставлена 37°C. Затем из пробирки отсасывали надосадочную жидкость, перемешивали и делали из неё мазок крови. Предметные стёкла с мазками высушивали при комнатной температуре. Далее фиксировали в смеси Никифорова на 20 мин, окрашивали по Романовскому-Гимзе 40 мин. Отмытые и высушенные предметные стёкла изучали под микроскопом при увеличении объектива x90 и окуляра x7. Проводили оценку полученных результатов с помощью фагоцитарного показателя, т.е. процента фагоцитирующих клеток из числа сосчитанных нейтрофилов и фагоцитарного числа, т.е. количества поглощённых одним активным нейтрофилом частиц.

Оценивали уровень Т-клеток (CD3+), Т-хелперов, (CD3+ CD4+), натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+), активированных лимфоцитов с рецепторами к трансферрину (CD71+) и IL-2 (CD25+) с помощью метода непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва) и проточной цитометрии на проточном цитометре «Epics XL» (Beckman Coulter, США). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке периферической венозной крови изучалось содержание дофамина («IBL» Hamburg, Германия) (приняты пределы его содержания - до 30 пг/мл), кортизола («DBC», Канада), тироксина («Human GmbH», Германия), интерлейкинов (IL) 1 β , 4, 6, 10, 13 («BIOSOURCE», США). Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета

прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Проведено определение границ нормального распределения показателей. Сравнение распределения данных с нормальными выполнялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Распределения результатов оказались сходны с нормальным, поэтому для описания данных производилось вычисление среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Сравнение количественных значений между группами осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости t-критерия $p < 0,05-0,001$.

Результаты и обсуждение. Установлен высокий уровень регистрации повышенных концентраций дофамина, IL-10 и TNF- α в периферической венозной крови как у практически здоровых людей, так и у лиц с онкологическими заболеваниями толстого кишечника (табл. 1). Высокие уровни кортизола могут отрицательно влиять на состояние иммунной системы организма человека. Кортизол контролирует клеточную пролиферацию и антипролиферативную активность в отношении раковых клеток, что представляет интерес. Тироксин является самым влиятельным тиреоидным гормоном щитовидной железы, регулирует обмен веществ и энергии. Повышение его концентрации в крови влияет на многие функции в организме. Повышенный уровень IL-1 β может отражать активность микроокружения опухолевого процесса и развитие иммунодепрессии. IL-4 оказывает влияние на

Таблица 1

Частота регистрации повышенных концентраций дофамина, кортизола, тироксина и цитокинов в периферической венозной крови в норме и при онкологической патологии толстого кишечника у жителей северных территорий РФ в зависимости от состояния здоровья

Изученные параметры	Частота регистрации повышенных концентраций у практически здоровых людей, n=70, %	Частота регистрации повышенных концентраций у больных с онкологическими процессами толстого кишечника, n=172, %	Физиологические пределы
Дофамин	7,14±0,38	59,21±1,7 ***	>30 пг/мл
Кортизол	7,82±0,41	17,65±0,55 ***	>600 нмоль/л
Тироксин (Т4)	7,36±2,11	9,2±0,35*	10-25 пмоль/л
IL-1 β	22,92±0,99	24,56±0,87*	>5 пг/мл
IL-4	7,55±0,52	9,38±0,48*	>5 пг/мл
IL-6	1,92±0,27	3,33±0,38*	>20 пг/мл
IL-10	8,93±0,53	17,86±0,75***	>10 пг/мл
IL-13	2,44±0,38	4,08±0,41*	>20 пг/мл
TNF- α	1,89±0,08	42,11±0,38 ***	>20 пг/мл

Примечание. n – количество обследованных, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

рост и развитие опухоли, а увеличение его выработки ускоряет развитие патологических процессов. Повышенное содержание IL-6 связано со многими заболеваниями, в том числе и с онкологическими, которые ассоциированы с нарушениями функций иммунной системы. IL-6 может вырабатываться злокачественными клетками опухолевых образований, а при активации выработки данного цитокина запускаются транскрипционные механизмы и происходит активное деление раковых клеток. IL-10 – это естественный иммунодепрессант, основной противовоспалительный цитокин. Его особая функция заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, так как уже при этой реакции наблюдается не физиологический, а патологический эффект. И, как следствие, при чрезмерном воспалении повреждаются здоровые клетки и ткани организма. Немаловажная роль при онкологической патологии принадлежит IL-13, так как его рецепторы сверхэкспрессируются и влияют на клеточную пролиферацию. Также этот цитокин является аутокринным фактором роста злокачественных клеток. Фактор некроза опухоли активизирует рецепторы, распознающие злокачественную клетку, препятствует дальнейшему её развитию. TNF- α , наравне с цитокинами, усиливает воспалительный процесс, с целью защиты от чужеродных антигенов [8]. Нарушение регуляции TNF- α ассоциировано со многими за-

болеваниями, в том числе и с онкологическими.

Как видно из данных табл. 1, у больных, имеющих злокачественные новообразования толстого кишечника, по сравнению с практически здоровыми лицами, а также с физиологическими пределами значительно чаще выявляются повышенные уровни дофамина, кортизола и цитокинов (IL-10 и TNF- α). Известно, что 75-90% дофамина крови в основном секретируется в кишечнике [10, 12]. Развитие злокачественного новообразования в желудочно-кишечном тракте сопровождается увеличением концентрации в крови TNF- α с параллельным снижением миграции иммунокомпетентных клеток в область поражения [3]. В желудочно-кишечном тракте дофамин обеспечивает расширение сосудов, увеличение кровотока в мезентериальных сосудах на фоне снижения перистальтики [6].

Поскольку дофамин вырабатывается клетками диффузной эндокринной системы, можно полагать, что повышенные концентрации в крови дофамина происходит путем повышения его секреции клетками APUD, хотя никто не исключает возможности секреции дофамина эндотелиоцитами. Взаимосвязь повышенных уровней дофамина и TNF- α в крови, возможно, опосредована влиянием очага неблагополучия на секрецию кортизола.

Повышение концентрации дофамина в периферической венозной крови происходит за счёт сульфата дофа-

мина. Попав в периферическую кровь, дофамин в высоких концентрациях, естественно, влияет на гемодинамику. Есть основание считать, что дофамин тормозит развитие и активность самых разнообразных реакций посредством непосредственных влияний на мембрану и в основном через регуляцию автономной системы. Представляло интерес изучить содержание дофамина в крови у пациентов с заболеваниями кишечника, поскольку известно, что дофамин крови представлен в основном амином, синтезируемым в кишечном тракте. После приема пищи содержание дофамина в крови мезентериальных сосудов увеличивается в 50 раз, и даже длительное голодание снижает его концентрацию очень незначительно. Кроме того, заметные концентрации дофамина секретируют клетки APUD почек и надпочечников, снижают сопротивление ренина и альдостерона.

Установлены повышенные концентрации дофамина, концентрации кортизола и тироксина в крови также были значительно повышены. Таким образом, полученные данные подтверждают выявленную закономерность участия дофамина в интероцептивной висцеральной сигнализации о наличии повышенных концентраций кортизола и тироксина. Учитывая, что дофамин, секретированный в ЦНС, не проникает в кровь, можно предполагать, что повышение содержания дофамина является одним из этапов реализации ин-

Таблица 2

Частота регистрации пониженных концентраций нейтрофильных гранулоцитов, % активных фагоцитов, натуральных киллеров и Т-лимфоцитов в периферической венозной крови при нормальном и повышенном содержании дофамина у жителей северных территорий РФ в зависимости от состояния здоровья

Исследуемые параметры и физиологические пределы	Частота регистрации пониженных концентраций у практически здоровых людей, n=70, %		Частота регистрации пониженных концентраций у больных с онкологической патологией тонкого кишечника, n=172, %	
	при нормальном содержании дофамина, n=70	при повышенном содержании дофамина, n=70	при нормальном содержании дофамина, n=172	при повышенном содержании дофамина, n=172
Нейтрофильные гранулоциты, $<2 \times 10^9$ клеток/л	2,86 \pm 0,24	5,71 \pm 0,34**	6,9 \pm 0,32	8,2 \pm 0,47*
% активных фагоцитов, <50	20,86 \pm 0,65	24,29 \pm 0,7*	72,41 \pm 0,97	84,62 \pm 1,66**
Натуральные киллеры CD3-CD16+CD56+, $<0,4 \times 10^9$ клеток/л	1,43 \pm 0,17	2,86 \pm 0,24***	63,95 \pm 1,45	76,92 \pm 1,34**
Т-хелперы, CD3+ CD4+, $<0,4 \times 10^9$ клеток/л	4,29 \pm 0,29	5,71 \pm 0,34**	13,79 \pm 0,42	17,44 \pm 1,39**
CD3+, $<1 \times 10^9$ клеток/л	13,19 \pm 1,97	14,29 \pm 0,54*	40,23 \pm 0,73	45,92 \pm 0,95*
CD25+, $<0,5 \times 10^9$ клеток/л	15,27 \pm 2,83	17,14 \pm 0,59*	50,02 \pm 17,59	55,56 \pm 1,65*
CD71+, $<0,4 \times 10^9$ клеток/л	11,97 \pm 2,32	12,99 \pm 0,51*	42,86 \pm 3,13	54,88 \pm 0,90**

Примечание. n – количество обследованных, ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05.

тероцептивной сигнализации в мозг об этих изменениях.

Определена частота регистраций пониженных концентраций нейтрофильных гранулоцитов, активных фагоцитов, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов и фенотипов лимфоцитов с рецепторами к трансферрину и IL-2 в крови в зависимости от уровня дофамина у практически здоровых людей и при онкологической патологии. Исследуемые параметры сравнивали с физиологическими пределами (табл. 2). Отмечалось увеличение частоты регистрации дефицита фагоцитарной активности, циркулирующих зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, натуральных киллеров и фенотипов лимфоцитов с рецепторами к трансферрину и IL-2 и повышенный уровень дофамина в крови у практически здоровых людей. При онкологической патологии отмечалась высокая частота дефицита нейтрофилов, фагоцитарной активности, NK, Т-хелперов, зрелых форм Т-клеток, фенотипов лимфоцитов с рецепторами к трансферрину и IL-2, а также повышенный уровень дофамина.

Снижение концентрации циркулирующих иммунокомпетентных клеток при повышенных уровнях содержания в крови дофамина может быть объяснено особенностями влияния дофамина на гемодинамику. Действие введенного в вену дофамина наступает быстро и заканчивается через 5-10 мин. Введение дофамина внутривенно капельно в малых концентрациях обуславливает улучшение коронарного кровоснабжения путём расширения коронарных сосудов, увеличения объёма систолического выброса крови сердца, снижения сопротивления периферических сосудов и резкого расширения сосудов брыжейки [7].

Возможно, снижение концентраций иммунокомпетентных клеток в венозной крови из локтевой вены обеспечивается перераспределением клеток в сосудах желудочно-кишечного тракта из циркулирующего в маргинальный пул.

Таким образом, установлено повышение концентрации дофамина в периферической венозной крови у пациентов с заболеваниями кишечника. Выявлен очень высокий уровень дефицита активности эффекторных клеток, а именно фагоцитов, натуральных киллеров, зрелых форм Т-лимфоцитов и активированных лимфоцитов с рецепторами к трансферрину и IL-2. Представляет интерес дальнейших научных исследований по изучению

изменений уровня дофамина в зависимости от пола и возраста у жителей северных территорий РФ, так как не исключена вероятность его изменения от возрастных и половых особенностей показателей крови в зависимости от состояния здоровья.

Заключение. Итак, при обследовании практически здоровых жителей северных территорий РФ частота повышенных концентраций дофамина составляет $7,14 \pm 0,38\%$, у больных повышенные концентрации дофамина в крови регистрируются в 7 раз чаще ($59,21 \pm 1,7\%$). Выявлены повышенные концентрации кортизола, тироксина, IL-10 и TNF- α у практически здоровых людей. Отмечалось незначительное повышение остальных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Указанная закономерность при обследовании больных более выражена. Повышенные концентрации дофамина в периферической крови обуславливают снижение уровня содержания активированных, дифференцированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, что наиболее резко выражено при онкологической патологии. Снижение концентрации иммунокомпетентных клеток при повышенных концентрациях дофамина возможно в результате их перераспределения из циркулирующего в маргинальный пул.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

Литература

1. Влияние климатогеографических факторов Севера на адаптивные реакции организма человека / С.А. Ульяновская, Д.В. Баженов, В.Г. Шестакова, М.Н. Калинин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. 64(1). С. 147–154. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.147-154.
2. The influence of climatic and geographical factors of the North on adaptive reactions of the human body / Ulyanovsk S.A., Bazhenov D.V., Shestakova V.G., Kalinkin M.N. // Pathological physiology and experimental therapy. 2020. 64(1). P. 147-154. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.147-154.
3. Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях in vitro у больных злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 2023. № 69(4). С. 665-675. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675.
4. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V. Adhesive activity of leukocytes of venous peripheral blood in vitro conditions in patients with malignant neoplasms // Issues of oncology. 2023. No. 69(4).

P. 665-675. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675.

3. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрОРАН, 2018. С. 203.

Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. The influence of migratory and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes. Yekaterinburg: UrORAN, 2018. P. 203.

4. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 2) / О.А. Бочарова, Е.В. Бочаров, В.Г. Кучеряну [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2019. Т. 18, № 14. С. 18. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-25-33.

Dopaminergic system: stress, depression, cancer (part 2) / Bocharova O. A., Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Karpova R.V., Vershinskaya A. A. // Russian Biotherapeutic Journal. 2019. Vol. 18 No. 14. P. 18. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-25-33.

5. Молодовская И.Н. Дофаминергическая система и ее взаимосвязь с гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системами (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. № 40 (6). С. 34–43. DOI: 10.15372/SSMJ20200604.

Molodovskaya I.N. Dopaminergic system and its relationship with hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-thyroid systems (literature review) // Siberian Scientific Medical Journal. 2020. No. 40 (6). P. 34-43. DOI: 10.15372/SSMJ20200604.

6. Особенности взаимосвязи регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у здоровых и больных ишемической болезнью сердца, проживающих на Европейском севере и в Арктике РФ / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, С.Н. Балашова, К.О. Пашинская // Клиническая медицина. 2023. Т. 101, № 2-3. С. 116-122. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-116-122.

Features of the relationship between the regulation of hemodynamics and the activity of immune reactions in healthy and patients with coronary heart disease living in the European north and in the Arctic of the Russian Federation / Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O. // Clinical medicine. 2023. Vol. 101. No. 2-3. P. 116-122. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-116-122.

7. Роль дофамина в сердце в здоровье и болезнях / Нейман Дж., Хофманн Б., Дейн С., Гергс У. // Международная конференция по науке. 2023. № 24 (5):5042. DOI: 10.3390/ijms24055042.

The role of dopamine in the heart in health and diseases / Neiman J., Hofmann B., Dane S., Gergs U. // International Conference on Science. 2023. No. 24 (5):5042. DOI: 10.3390/ijms24055042.

8. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология // Архив внутренней медицины. 2020; 10(6). С. 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.

Topolyanskaya S.V. Tumor necrosis factor-alpha and age-associated pathology // Archive of Internal Medicine. 2020; 10(6). P. 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.

9. Фотопериодическая вариация гормонов щитовидной железы и аутоантител у мужчин Европейского Севера / И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова, В.А. Попкова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. №2.

C. 77–80. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.23.

Photoperiodic variation of thyroid hormones and autoantibodies in men of the European North / Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Popkova V.A., Elfimova A.E., Potutkin D.S. //Yakut Medical Journal. 2020. No. 2. P. 77-80. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.23.

10. Liu CZ, Zhu JX. Источник, метабо-

лизм и функция дофамина в пищеварительном тракте. 2020 г. № 72 (3) С. 336-346.

Liu CZ, Zhu JX. The source, metabolism and function of dopamine in the digestive tract. 2020 No. 72 (3) P. 336-346.

11. Geijer T, Neiman J, Rydberg U., Gyllander A., Jönsson E., Sedvall G., Valverius P., Terenius L. Dopamine D2-receptor gene polymorphisms in

Scandinavian chronic alcoholics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1994;244(1):26-32. DOI: 10.1007/BF02279808.

12. Xue. R., Zhang H., Pan J., Du Z., Zhou W., Zhang Z., Tian Z., Zhou R., Baim L. Peripheral Dopamine Controlled by Gut Microbes Inhibits Invariant Natural Killer T Cell-Mediated Hepatitis. Front. Immunol. 2018, 9, 2398.

С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, Т.Е. Бурцева, Н.М. Гоголев,
Л.Н. Афанасьева

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.19

УДК 614.2(571.56-17)

Проведен анализ проблем современного здравоохранения Арктической зоны Республики Саха Якутия, территории с крайне специфическими социально-экологическими условиями, где в течение последних двух десятилетий отмечается отрицательная динамика численности населения. Большое внимание в статье уделено вопросам материально-технического обеспечения центральных районных больниц, проблеме нехватки квалифицированных кадров. Показана деятельность работы регионального Министерства здравоохранения для разрешения ряда наиболее актуальных вопросов, в т.ч. по работе мобильных бригад врачей и санавиации. Предложены практические рекомендации по улучшению медицинского обслуживания населения и привлечению медработников для работы в отдаленных улусах республики, в т.ч. за счет предоставления льготных условий назначения трудовой пенсии. Интеграция новых технологий, улучшение инфраструктуры и создание программ для удержания и привлечения медработников не только являются важными шагами улучшения системы здравоохранения в Арктической зоне РС(Я), но и должны способствовать снижению оттока населения.

Ключевые слова: Арктическая зона, организация здравоохранения, динамика населения, дефицит кадров, Якутия.

We made an analysis of problems of the modern health care in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia), a territory with extremely specific social and environmental conditions, where low population growth has been noted for the past two decades. This article considers issues of logistics of central district hospitals, problem of shortage of qualified personnel. The work of the regional ministry of health to solve some of the most urgent issues, including mobile medical and air ambulance teams is presented. Practical recommendations on improving health care and attracting medical workers to work in remote areas of the republic by providing favourable conditions for employment pensions. Integrating new technologies, improving infrastructure and creating programs to retain and attract health workers are not only important steps to improve the health system in the Arctic zone of the RS(Ya) but should also contribute to reducing the outflow of population.

Keywords: Arctic zone, health organization, population dynamics, manpower shortage, Yakutia.

Введение. Арктическая зона Республики Саха (Якутия) (АЗ РС(Я)) занимает более 40% Арктической зоны России и более половины от площади региона. Вся эта обширная область,

разделенная на 3 часовых пояса, является не только стратегически важной территорией РФ, но и ареалом расселения коренных народов Севера, где благодаря ведению традиционного образа жизни и хозяйственной деятельности сохраняются их язык и самобытная культура. АЗ РС(Я) также богата полезными ископаемыми и, благодаря разнообразным природным условиям, имеет внушительный рекреационный потенциал. Но отдаленность от центра, дисперсность расселения жителей, значительное количество малых и средних сельских поселений, очаговый характер промышленно-хозяйственного освоения и слабо развитая социальная и транспортная инфраструктура на фоне экстремального климата обуславливают ее значительную зависимость от «большой земли», высокую ресурсоемкость, зависимость от поставок из других регионов и низкий уровень жизни местного населения. Вследствие вышеизложенного только

за последние два десятилетия численность населения АЗ РС(Я) снизилась более чем на четверть. Убыль людей увеличила затраты на социальное и медицинское обслуживание, образование, создала дефицит кадров (особенно высококвалифицированных) и угрозу традиционной хозяйственной деятельности, а также породила заметный дисбаланс в столице региона, куда в основном переселяется экономически активная часть жителей Крайнего Севера.

Цель исследования – анализ проблем современного здравоохранения АЗ РС(Я) как территории с крайне специфическими социально-экологическими условиями.

Материалы и методы исследования. Для анализа многолетней динамики численности населения якутской Арктики авторами использованы данные ТО ФСГС по РС(Я), в т.ч. материалы Всероссийских переписей населения (ВПН) 2002 и 2020

СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович – к.б.н., доцент, с.н.с. ЯНЦ КМП, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2482-2928>; SPIN: 7751-0521; sachaja@yandex.ru

Медицин. ин-т Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>, SPIN: 2677-0163,

БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – д.м.н., доцент, проф.; зав. лаб. ЯНЦ КМП, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-2072>, eLibrary SPIN: 5032-4405, **ГОГОЛЕВ Николай Михайлович** – к.м.н., директор МИ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6696-7378>, SPIN: 8663-8332; **АФАНАСЬЕВА**

Лена Николаевна – д.м.н., министр здравоохранения Республики Саха (Якутия), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>; SPIN: 5567-4610.

гг. Сведения о количестве и техническом состоянии зданий медучреждений, укомплектованности врачами и средним медицинским персоналом (СМП), наиболее распространенных проблемах, встречающихся в ходе работы арктических медучреждений Якутии получены от руководителей центральных районных больниц АЗ РС(Я). Данные об абитуриентах, поступивших в Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, и их успеваемости предоставлены учебно-методическим отделом упомянутого учебного заведения. Результаты итогов работы мобильных бригад врачей и санавиации предоставлены Якутским республиканским онкологическим диспансером (ЯРОД), Региональным центром мобильных бригад и Республиканским центром медицины катастроф МЗ РС(Я).

Результаты и обсуждение. Как видно по данным табл. 1, с 2002 по 2020 г. количество детей в АЗ РС(Я) снизилось на 31,4 %, а число граждан старше 60 лет возросло на 57,7 %. В целом по региону численность детей уменьшилась незначительно (-5,0%), а количество пожилых возросло на 88,4%. Дополнительным свидетельством оттока молодых людей из АЗ РС(Я) является прямая связь ($r = +0,7$) между показателем оттока населения по районам (улусам) и долей жителей Арктики старше 60 лет в 2020 г.

При анализе национального состава населения четко видно, что убыль

жителей Арктики (в некоторых районах до 1/3 и выше, например, Верхнеколымский или Усть-Янский улусы) происходит за счет отъезда некоренного населения. Так, если в 2002 г. их доля в общей структуре жителей АЗ составляла 32,3%, то к 2020 г. этот показатель 20,9% (табл. 2).

Из-за отдаленности и отсутствия круглогодичного наземного сообщения с центральной частью региона одной из насущных проблем жителей АЗ РС(Я) являются высокие цены на все товары и авиабилеты, из-за чего не все жители имеют возможность ежегодно выезжать в Якутск. К тому же из-за климатических условий почти по всей территории АЗ РС(Я) у населения нет возможности полноценно заниматься растениеводством. Безусловно, крайне специфические условия Арктики оказывают существенное влияние на организм человека – нехватка биологически активной ультрафиолетовой радиации, повышенная электромагнитная активность, ветра, низкие температуры воздуха и другие особенности Севера могут приводить к обострению хронических заболеваний, появлению так называемого синдрома полярного напряжения и другим серьезным нарушениям здоровья, а также увеличению смертности от внешних причин [3, 7, 13-15]. Более того, по данным ряда исследователей, в силу малочисленности коренного населения и особенностей их расселения в Якутии наблюдается высокая частота наследственных заболеваний [2,

11, 16]. Подчеркнем, что наблюдаемые за последние десятилетия климатические изменения ведут к разрушению вечной мерзлоты, что в свою очередь усиливает выбросы метана, являющегося катализатором глобального потепления [1]. А это не только прямая угроза всей инфраструктуре Арктики, но и новые экологические проблемы, в т.ч. предпосылки для расширения ареала переносчиков и возбудителей различных заболеваний и выноса из многолетнемерзлых грунтов опасных инфекций прошлого [8].

Анализ литературных данных показывает, что значительная часть населения Арктической зоны России неудовлетворена качеством получаемой медицинской помощи. Так, в исследованиях, проведенных в 2017 г. в Мурманской области, деятельности региональной системы здравоохранения оценку «неудовлетворительно» поставили 34,9% респондентов [10]. В 2019 г. в Ямало-Ненецком автономном округе качеством оказываемых медицинских услуг были удовлетворены лишь 16,9% [9]. И это несмотря на то, что значительная часть опрошенных в этих регионах являлись жителями городов. К сожалению, в отдаленных районах Якутии подобных обследований в последние годы не проводилось, за исключением Оймяконского улуса, вопрос о включении которого в состав АЗ РС(Я) все еще остается открытым [4-6]. Так, в ходе медико-социального анкетирования, проведенного весной 2023 г., установили, что полностью

Таблица 1

Возрастная структура жителей арктических районов РС(Я), по данным ВПН 2002 и 2020 гг.

Район/улус	Всего, чел.	До 15 лет		60 +		Индекс старости	Всего, чел.	До 15 лет		60 +		Индекс старости
		чел.	%	чел.	%			чел.	%	чел.	%	
2002 год						2020 год						
Абыйский	4750	1400	29,5	456	9,6	32,6	3838	900	23,4	654	17,0	72,7
Аллаиховский	3421	1013	29,6	263	7,7	26,0	2379	612	25,7	432	18,2	70,6
Анабарский	4024	1386	34,4	193	4,8	13,9	3479	1095	31,5	321	9,2	29,3
Булунский	9775	2657	27,2	565	5,8	21,3	7706	1892	24,6	888	11,5	46,9
Верхнеколым.	5653	1366	24,2	542	9,6	39,7	3803	846	22,2	797	21,0	94,2
Верхоянский	13666	4332	31,7	1108	8,1	25,6	10037	2408	24,0	1614	16,1	67,0
Жиганский	4312	1352	31,4	359	8,3	26,6	4177	1246	29,8	599	14,3	48,1
Момский	4699	1592	33,9	385	8,2	24,2	3733	1098	29,4	588	15,8	53,6
Нижнеколым.	5932	1581	26,7	490	8,3	31,0	4214	1059	25,1	705	16,7	66,6
Оленекский	4091	1465	35,8	295	7,2	20,1	4313	1386	32,1	482	11,2	34,8
Среднеколым.	8353	2637	31,6	811	9,7	30,8	6805	1770	26,0	1310	19,3	74,0
Усть-Янский	10009	2724	27,2	583	5,8	21,4	6810	1595	23,4	1108	16,3	69,5
Эв.-Быгантай.	2761	902	32,7	221	8,0	24,5	2913	841	28,9	390	13,4	46,4
Всего/среднее*	81446	24407	30,0*	6271	7,7*	25,7	64 207	16748	26,1*	9888	15,4*	59,0
по РС(Я)	949280	251880	26,5	79109	8,3	31,4	995686	239300	24,0	149046	15,0	62,3

удовлетворены работой врачей 9,3% жителей района, работой среднего медперсонала 22,4%, качеством медицинской помощи – 4,1%. В целом более 40% опрошенных оймьяковцев планировали сменить место жительства. И именно неудовлетворенность качеством медицинских услуг являлась наиболее значимой причиной для предполагаемого отъезда, а суровые климатические условия и безработица являлись лишь второстепенными факторами [12].

С уверенностью можно утверждать, что аналогичная ситуация наблюдается во всех арктических улусах, т.к. из 84 населённых пунктов АЗ РС(Я) около половины находятся на удалении более 100 км (по воздушному пути) от своих улусных центров, а более 80 % в течение полугодия и более не имеют с ними наземного сообщения. Например, с. Харыялах Оленекского улуса, расположенное всего в 2 км от улусного центра в весенне-осенний период остается отрезанным от ЦРБ. То есть с учетом малонаселенности АЗ РС(Я) очевидно, что общепринятые показатели обеспеченности населения медработниками или койками (чел./10 тыс. нас.) не должны использоваться как индикатор состояния здравоохранения на этой территории. По той же причине, вследствие закона малых чисел, в разрезе районов даже незначительные ежегодные изменения в количестве заболевших или умерших в перерасчете на 100 тыс. населения демонстрируют значительные колебания. Кстати, представленные в официальных источниках данные по численности населения в действительности сильно отличаются от реальных цифр в меньшую сторону. Например, в сельских поселениях Нижнеколымского улуса в настоящее время фактически проживает 844 чел. (в т.ч. 254 ребенка), тогда как в данных ВПН-2020 зафиксирован 1591 чел. В с. Утая Верхнеколымского улуса в зимний период фактически проживает не более 25 чел., то есть в 4 раза меньше, чем указано в данных ВПН.

Таким образом, для рядового жителя Арктики, проживающего вне районного центра, а это около половины населения, первоочередным вопросом является преодоление дороги до ЦРБ. Аналогичные сложности возникают у выезжающих в наслег медицинских работников. Кроме того, во многих местных медучреждениях имеются проблемы из-за отсутствия или неисправности транспорта, необходимого для данной местности, диагностиче-

Таблица 2

Численность и состав населения в арктических районах РС(Я)

Район/улус	Численность нас., тыс. чел.		Национальный состав, % (по данным ВПН)					
	2000	2023	2002			2020		
			КМНС	саха	другие	КМНС	саха	другие
Абыйский	5,1	3,8	5,9	80,9	13,2	10,3	80,2	9,5
Аллаиховский	3,7	2,3	20,7	39,9	39,4	26,4	38,2	35,4
Анабарский	3,9	3,5	45,4	27,3	27,3	76,3	19,2	4,5
Булунский	9,9	8,0	30,3	23,2	46,5	40,8	24,4	34,8
Верхнеколымский	6,1	3,7	10,3	25,9	63,8	16,7	28,3	55,0
Верхоянский	15,2	10,0	3,2	70,2	26,6	5,2	78,7	16,1
Жиганский	4,5	4,1	49,1	33,5	17,4	63,5	25,0	11,5
Момский	4,7	3,8	17,9	70,0	12,1	31,0	62,1	6,9
Нижнеколымский	6,7	4,2	22,9	18,7	58,4	37,2	17,5	45,3
Оленёкский	4,1	4,4	64,0	30,5	5,5	83,4	13,9	2,7
Среднеколымский	8,4	6,7	5,6	80,8	13,6	8,8	79,8	11,4
Усть-Янский	11,9	6,8	11,6	37,7	50,7	22,2	46,7	31,1
Эв.-Бытангайский	2,7	2,9	43,6	53,4	3,0	59,4	39,0	1,6
Всего/среднее*	86,9	64,2	20,3*	47,5*	32,2*	32,4*	46,7*	20,9*
Среднее по РС(Я)	3,5	45,5	51,0	4,2	47,1	48,7

Таблица 3

Количество и техническое состояние зданий медучреждений в арктических районах РС(Я) по состоянию на I полугодие 2024 г.

Больничные учреждения	Район/улус													Всего
	Абыйский	Аллаиховский	Анабарский	Булунский	Верхнеколым.	Верхоянский	Жиганский	Момский	Нижнеколым.	Оленёкский	Среднеколым.	Усть-Янский	Эвено-Бытангайский	
ЦРБ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13
Участковые больницы	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Городские больницы	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Врачебные амбулатории	5	-	1	5	3	7	1	1	1	3	9	4	1	41
Противотуб. диспансеры	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-	-	3
ФАП	1	4	-	2	2	11	2	4	-	-	-	5	1	32
ФП	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Всего	7	5	2	8	6	21	5	6	5	4	10	10	3	92
Количество зданий ЦРБ	10	7	3	10	15	40	5	6	8	6	12	14	6	142
в т.ч. аварийные	4	2	1	4	7	17	1	3	4	2	5	4	2	56
требующие капремонт	4	2	0	2	2	16	1	-	2	0	2	4	1	36
Количество зданий ЦРБ, введенных в эксплуатацию в 2014-2024 гг.	1	1	0	1	1	5	1	2	2	0	3	4	1	22

ского и лечебного оборудования. Как правило, повсеместно отмечены высокие тарифы на коммунальные услуги. Нередко возникают затруднения с доставкой медикаментов. Малая скорость и нестабильность интернет-соединения, а также высокие цены на услуги связи создают значительные помехи в деятельности медучреждений,

не позволяя в полной мере пользоваться современными технологиями.

Особое внимание следует обратить на большой износ зданий при ЦРБ. Так, например, по состоянию на 2024 г., при Абыйской ЦРБ 4 из 10 зданий находятся в аварийном состоянии, в Верхнеколымском улусе – 7 из 15, а в Среднеколымском улусе 8 из

12 зданий построены более 30 лет назад (табл. 3). В общей сложности, по состоянию на первое полугодие 2024 г. 65% всех зданий при ЦРБ либо требуют капитального ремонта, либо находятся в аварийном состоянии.

Однако необходимо оговориться, что за последние 2-3 года в АЗ РС(Я) произошли значительные положительные изменения по улучшению материально-технической базы районных медучреждений. Так, в рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение», предусматривающей мероприятия по улучшению материально-технической базы районных медучреждений, новые ФАПы появились в селах Быковский Булунского улуса (2022 г.), Чкалов Аллаиховского и Хайыр Усть-Янского улусов (2023 г.). В 2021 г. введены в эксплуатацию врачебные амбулатории в селах Алеко-Кюель Среднеколымского и Куберганя Абыйского улусов, в 2022 г. – в селах Налымск Среднеколымского, Нелемное Верхнеколымского, Сайды Верхоянского, Кустур Эвено-Бытантайского и Усть-Куйга Усть-Янского улусов, в 2023 г. – в селах Кюсюр Булунского и Андрюшкино Нижнеколымского улусов, в 2024 г. – в с. Сасыр Момского улуса. Также в Момском улусе (с. Хонуу) 12 марта 2024 г. состоялось торжественное открытие 3-этажного больничного комплекса со взрослой и детской поликлиниками.

Хотя в ряде улусов активно практикуются меры по социальной поддержке вновь прибывших медработников, бытовые условия не всегда удовлетворяют потребности специалистов, особенно в холодное время года. Более того, у приезжих медработников, за исключением участников программы «Земский доктор/«Земский фельдшер», не имеется постоянной прописки, что лишает их льгот, предусмотренных для жителей АЗ РС(Я), например, в приобретении авиабилетов по субсидированным ценам. Все описанные проблемы обуславливают высокую текучесть приезжих кадров. Выражено это наблюдалось в период пандемии COVID-19 – отмечены случаи, когда не отработав положенный срок, специалисты в погоне за «ковидными выплатами», выезжали из улусов. Отдельной проблемой следует считать нехватку узкоспециализированных врачей, в т.ч. инфекционистов, психиатров-наркологов, офтальмологов, неврологов и т.д. К сожалению, из-за малочисленности населения Арктики нет возможности организовать

полноценную работу гериатрической службы, хотя за последние два десятилетия количество людей старше 60 лет в АЗ РС(Я) значительно возросло.

В целом по всей Арктике отмечают низкие показатели укомплектованности врачами (59,7%) и СМП (69,7%), из-за чего в некоторых районах специалисты вынуждены совмещать по 2-3 должности. Стоит также признать, что эффект от реализуемых с 2012 г. программ «Земский доктор» и «Земский фельдшер» носит лишь временный характер – в подавляющем большинстве случаев специалисты изначально настроены на непродолжительный срок работы.

Важно подчеркнуть, что среди вновь прибывших медработников доля выпускников Медицинского института СВФУ остается низкой (54,8 %), тогда как именно это образовательное учреждение должно являться главной кузницей кадров медицинской элиты республики (табл. 4). К слову, в период с 2018 по 2023 г. из общего количества поступивших в МИ СВФУ (n = 2451) только 3,8% уроженцы АЗ РС(Я). При этом даже после прохождения конкурсного отбора выпускники северных школ гораздо чаще бросают учебу, чем остальные студенты. Так, согласно данным учебно-методического отдела МИ СВФУ, из 269 уроженцев АЗ РС(Я), поступивших в Мединститут на специальность «Лечебное дело», «Стоматология» и «Педиатрия», в период с 2010 по 2023 г., диплом об окончании вуза получили 33,8 % (91 чел.), учатся или находятся в академическом отпуске

29,7 % (80 чел.), отчислены 36,4% (98 чел.). Большинство находящихся в академическом отпуске и отчисленных прекратили обучение из-за низкого уровня базового среднего образования, в первую очередь по предметам «химия» и «биология». Это еще одно наглядное свидетельство, что проблема нехватки медицинских кадров на Севере комплексная и не должна возлагаться исключительно на плечи высшей школы или Минздрава.

Учитывая все вышесказанное, для закрепления врачей в сельской местности необходимо не только улучшать условия работы и быта врачей, усилить работу по целевому распределению молодых специалистов, но и начинать работу по профориентации со школьной скамьи, а также усилить предметную подготовку выпускников по профильным предметам. Кроме того, на наш взгляд, эффективным рычагом для привлечения новых кадров в отдаленные улусы явилось бы внесение дополнений в постановление Правительства РФ от 22 сентября 1999 г. N 1066 о предоставлении льготных условий назначения трудовой пенсии для медработников, работающих в Арктической зоне.

Тем не менее, несмотря на многочисленные сложности в работе, в республике продолжается активная деятельность по медицинскому обследованию населения отдаленных районов республики. Так, одним из достижений регионального здравоохранения надо назвать создание мобильной мультидисциплинарной бригады «Онкоде-

Таблица 4

Сведения о количестве медработников и укомплектованности медучреждений в арктических районах РС(Я) по состоянию на I полугодие 2024 г.

Район/улус												
Абыйский	Аллаиховский	Анабарский	Булунский	Верхнеколым.	Верхоянский	Жиганский	Момский	Нижнеколым.	Оленекский	Среднеколым.	Усть-Янский	Эвено-Бытантайский
Абсолютное количество врачей, в т.ч. выпускников СВФУ, чел.												
15/9	12/3	9/6	33/20	19/5	38/18	19/14	12/9	15/4	16/12	24/19	28/9	10/9
Абсолютное количество среднего медперсонала, в т.ч. выпускников учебных заведений Якутии, чел.												
54/52	27/27	30/29	72/68	39/28	128/114	48/48	50/48	35/14	39/27	79/75	71/31	30/30
Укомплектованность врачами, %												
51,7	55,8	58,7	63,5	69,1	58,5	71,6	55,8	42,5	54,0	63,5	54,9	76,9
Укомплектованность средним медперсоналом, %												
78,8	60,0	71,8	58,8	73,5	61,1	84,2	78,1	47,2	69,0	72,5	57,7	93,9

сант», состоящей из врачей-онкологов ЯРОД. В период с 2020 по 2023 г., работая в тесной связке с улусными медучреждениями, специалисты побывали почти во всех арктических улусах, кроме Булунского, где осмотрели 3841 чел. В ходе исследований было выявлено 33 случая онкозаболеваний, 169 чел. направлены для дальнейшего осмотра в г. Якутск.

В значительной степени улучшить обеспеченность жителей АЗ РС(Я) комплексной медицинской помощью удалось благодаря реализации масштабного проекта Минздрава РС(Я), разработанного и внедренного при активной поддержке ряда других региональных органов - Министерства развития Арктики РС(Я), Министерства транспорта РС(Я) и Министерства инноваций РС(Я). Так, 30 января 2023 г. на базе Республиканского центра общественного здоровья и медицинской профилактики был создан Региональный центр мобильных бригад (Приказ МЗ РС(Я) № 01-07/163). В настоящее время Центр объединяет 7 многопрофильных бригад (в т.ч. одна педиатрическая), укомплектованных специалистами узкой направленности и всем необходимым оборудованием. В течение первого года деятельности мобильные многопрофильные бригады (ММБ) побывали не менее 3 раз в каждом из арктических улусов. Суммарное время пребывания в каждом районе составило в среднем 1,5 мес. (табл. 5). За этот период врачи объездили все населенные пункты якутской Арктики и осмотрели 33226 чел., в т.ч. 11884 ребенка. Кроме плановых осмотров 359 больным оказана помощь на дому, 159 – неотложная помощь. Также проведено 72 малых оперативных вмешательств. К сожалению, в составе ММБ психиатр-нарколог и клинический психолог присутствовали только во время посещения Усть-Янского улуса. В целом результаты деятельности ММБ показали себя с лучшей стороны, и поэтому с 2024 г. ареал их деятельности стал охватывать еще 5 промышленных улусов - Мирнинский, Нерюнгринский, Ленский, Алданский и Оймяконский.

Внедрение в практическое здравоохранение подобных проектов не только увеличивает качество оказания медицинской помощи, способствует своевременной диагностике заболеваний, формирует культуру здоровья населения, но и очевидно, что значительно снижает финансовые затраты жителей отдаленных улусов. Что касается оперативной медицинской помощи в

Показатели работы мобильных многопрофильных бригад в арктических районах РС(Я) за 2023 г.

Район/улус	Количество вылетов бригад врачей за год	Общая продолжительность пребывания, дней	Посещено населенных пунктов	Осмотрено чел.		Охват (от общей численности нас. на 1 янв. 2023 г.), %	Впервые выявлено заболеваний, случаев	Взято на диспансерный учет, чел.	Направлено в республиканские мед. учреждения, чел.
				всего	в т.ч. детей				
Абыйский	3	42	7	2440	870	64,4	365	60	117
Аллаиховский	3	30	5	1396	453	59,4	282	76	203
Анабарский	3	30	2	1938	673	56,1	442	289	286
Булунский	4	52	8	2983	1006	37,3	873	29	201
Верхнеколым.	3	39	6	1749	410	46,7	342	73	285
Верхоянский	4	80	19	5522	2407	55,2	1158	191	681
Жиганский	4	31	4	2327	1090	57,0	713	88	370
Момский	3	33	7	2371	817	62,7	641	249	342
Нижнеколым.	4	46	4	2132	882	50,6	405	27	151
Оленекский	3	29	4	1683	434	38,6	440	125	241
Среднеколым.	5	66	10	4172	1632	61,9	861	148	507
Усть-Янский	4	60	10	3157	787	46,4	812	318	324
Эв.-Бытантай.	3	26	3	1356	423	46,0	279	113	188
Итого	46	564	89	33226	11884	51,7	7613	1786	3896

АЗ РС(Я), то бесспорно, неопределимую роль здесь играет деятельность саннавиации. За 2020-2023 гг. в якутской Арктике было выполнено 2510 санзаданий, оказана помощь 3833 пациентам, в т.ч. 742 с COVID-19 (Справка от Республиканского Центра медицины катастроф МЗ РС(Я) от 26.03.2024 г. № 0118/180).

Все вышеупомянутые экспедиции оказывают бесценную помощь улусным медучреждениям. Поэтому очевидно, что вся эта работа будет иметь продолжение. В связи с этим считаем целесообразным изыскание средств для возведения при арктических ЦРБ дополнительных жилых модульных благоустроенных помещений как для прибывающих на постоянную работу медицинских работников, так и для отдыха командированных специалистов.

Заключение. Исследование современного состояния здравоохранения в АЗ РС(Я) раскрывает серьезные вызовы и проблемы, возникающие в уникальных социально-экологических условиях этого региона. Массовый отток людей с этой территории связан с рядом факторов и одним из ведущих является неудовлетворенность населения медицинским обслуживанием. Для решения данной проблемы под эгидой

Министерства здравоохранения РС(Я) с 2020 г. начали создаваться мобильные бригады врачей, обслуживающие жителей труднодоступных населенных пунктов в арктических и промышленных районах. Важно подчеркнуть, что существенный вклад в укрепление материально-технической базы арктических ЦРБ внесла реализация Национального проекта «Здравоохранение», благодаря которой в 2021-2024 гг. в АЗ РС(Я) было построено 14 объектов здравоохранения.

Однако проблема низкой укомплектованности врачами в АЗ РС(Я), в т.ч. выпускниками Медицинского института СВФУ, на данный момент требует пристального внимания. Она является комплексной и для её решения необходима консолидация различных региональных ведомств. Необходимо усилить работу по улучшению условий работы и быта для медработников и материально-технической базы медучреждений, внедрять новые технологии, акцентировать внимание на профориентации школьников, усилить научные исследования и медико-социальные проекты в области арктической медицины. Учитывая временный эффект от программ «Земский доктор» и «Земский фельдшер», считаем

необходимым предоставление льготных условий назначения трудовой пенсии для медработников, работающих в Арктической зоне.

Литература

1. Арустамова И.С., Исаева Л.О., Остапенко П.Р. Экологические последствия выбросов метана в атмосферу // Науч. чтения им. проф. Н.Е. Жуковского : Сб. науч. ст. XIII Междунар. науч.-практ. конф. Краснодар, 2023. С. 186-190.
2. Arustamova I.S., Isaeva L.O., Ostapenko P.R. Environmental consequences of methane emissions into the atmosphere // Scientific readings named after Professor N.E. Zhukovsky: Sat. scientific Art. XIII Int. scientific-practical Conf., Krasnodar, December 21-22, 2022. Krasnodar, 2023. P. 186-190
3. Арктическая медицина в XXI веке/ Афтanas Л.И., Воевода М.И., Пузырёв В.П. [и др.] // Вестн. Российской академии наук. 2015. Т. 85, № 5-6. С. 501-506. doi: 10.7868/S086958731506002X
4. Arctic medicine in the XXI century/ Aftanas L.I., Voevoda M.I., Puzirev V.P. [and others] // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2015. T. 85, No. 5-6. P. 501-506
5. Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование // Вестн. РАМН. 2022. Т. 77, № 6. С. 447-457. doi: 10.15690/vramn2209
6. Gmshinsky I.V., Nikityuk D.B. Polar stress: mechanisms and experimental modeling // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022. T. 77. No. 6. P. 447-457
7. Данилов Ю.Г. Физико-географический подход к выделению Арктической зоны в Якутии // Арктика XXI век. Естествен. науки. 2016. № 1. С. 4-9.
8. Danilov Yu. G. Physiographic approach to the identification of the Arctic zone in Yakutia // Arctic XXI century. Natural Sciences. 2016. No. 1. P. 4-9
9. Иванова Р.Н. Климат Оймяконья как фактор отнесения к территории арктической зоны Российской Федерации // Вопросы географии Якутии. Вып. 12. Природно-климатич. условия Северо-Восточной Якутии. Сб. науч. трудов. Новосибирск: Наука, 2017. С. 32-37
10. Ivanova R.N. Climate of Oymyakon as a factor of classification as a territory of the Arctic zone of the Russian Federation // Questions of geography of Yakutia. Vol. 12. Natural and climatic conditions of North-Eastern Yakutia. Collection of scientific papers. Novosibirsk: Nauka, 2017. P. 32-37
11. Иванова Т.С. К вопросу о включении Оймяконского улуса Республики Саха (Якутия) в состав Арктической зоны Российской Федерации // Холод и здоровье: сб. мат-лов междисциплинарн. мобильн. науч.-практич. семинара (24–29 марта 2021 г.) / Под ред. С.С. Слепцова. Новосибирск: Наука, 2023. С. 24-33. doi: 10.7868/978-5-02-041524-9(3)
12. Ivanova T.S. On the issue of including the Oymyakonsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia) in the Arctic zone of the Russian Federation // Cold and health: Collection of materials from an interdisciplinary mobile scientific and practical seminar (March 24–29, 2021) / Ed. S.S. Sleptsov. Novosibirsk: Nauka, 2023. P. 24-33
13. Коннова Л.А., Львова Ю.В., Руднев Е.В. О влиянии полярного сияния и геомагнитных бурь на техносферу и население в Арктическом регионе // Вестн. СПб ун-та Гос. противопожарной службы МЧС России. 2020. № 3. С. 1-5.
14. Konnova L.A., Lvova Yu.V., Rudnev E.V. On the influence of the aurora and geomagnetic storms on the technosphere and population in the Arctic region // Bulletin of the St. Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia. 2020. No. 3. P. 1-5
15. Малхазова С.М., Миронова В.А., Башмакова И.Х. Природноочаговые болезни в Арктике в условиях меняющегося климата // Вестн. Московск. ун-та. Серия 5: География. 2022. № 1. С. 43-57.
16. Malkhazova S.M., Mironova V.A., Bashmakova I.Kh. Natural focal diseases in the Arctic in a changing climate // Bulletin of Moscow University. Episode 5: Geography. 2022. No. 1. P. 43-57
17. Маркин В.В., Силин А.Н., Вершинин И.С. Здоровье людей в Арктике: социально-пространственный дискурс (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа) // Экономич. и социальн. перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020. Т. 13, № 5. С. 182–199. doi: 10.15838/esc.2020.5.71.11
18. Markin V.V., Silin A.N., Verшинin I.S. Human health in the Arctic: socio-spatial discourse (using the example of the Yamalo-Netets Autonomous Okrug) // Economic and social changes: facts, trends, forecast. 2020. Vol. 13, No. 5. P. 182–199
19. Положенцева О.А. Уровень и качество жизни как фактор саморазвития местных сообществ Мурманской области // Вестн. Алтайской акад. экономики и права. 2020. № 10-1. С. 69-75; URL: <https://vvael.ru/ru/article/view?id=1348> (дата обращения: 29.02.2024)
20. Polozhentseva O.A. Level and quality of life as a factor in the self-development of local communities in the Murmansk region // Bulletin of the Altai Academy of Economics and Law. 2020. No. 10-1. P. 69-75
21. Саввина М.Т., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л. [и др.] Наследственные болезни и программы молекулярно-генетического скрининга в генетически изолированных популяциях // Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 1. С. 3-13. doi: 10.25557/2073-7998.2022.01.3-13.
22. Savvina M.T., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L., [and others]. Hereditary diseases and carrier's screening programs in genetically isolated populations. Medical Genetics. 2022;21(1):3-13
23. Слепцов С.С., Андреев М.Н., Слепцова С.С. Влияние качества здравоохранения на отток населения из отдаленных районов Якутии (на примере Оймяконского улуса) // Успехи современ. естествознания. 2023. № 7. С. 42-48. doi: 10.17513/use.38069.
24. Sleptsov S.S., Andreev M.N., Sleptsova S.S. The influence of the quality of healthcare on the outflow of the population from remote areas of Yakutia (on the example of the Oymyakonsky ulus) // Advances in modern natural science. 2023. No. 7. P. 42-48
25. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // Известия Коми науч. центра УрО РАН. 2017. № 4(32). С. 33-40.
26. Solonin Yu.G., Boyko E.R. Medical and physiological problems in the Arctic // News of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2017. No. 4(32). P. 33-40
27. Тихонов Д.Г. Арктическая медицина / под ред. В.А. Галкина, М.И. Томского; РАМН, СО, ЯНЦ КМП. - Якутск : Издательство ЯНЦ СО РАН, 2010. 313 с.
28. Tikhonov D.G. Arctic medicine / ed. V.A. Galkina, M.I. Tomsky; RAMS, SO, YNC KMP. - Yakutsk: Publishing house YSC SB RAS, 2010. 313 p.
29. Томский М.И. Население промышленных районов Якутии и «синдром полярного напряжения» // Экономика Востока России. 2015. № 1. С. 78-81.
30. Tomsky M.I. Population of industrial regions of Yakutia and the "polar voltage syndrome" // Economics of the East of Russia. 2015. No. 1. P. 78-81
31. Федоров А.И. Сухомясова А.Л., Голикова П.И. [и др.] Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние // Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 7. С. 29-30. doi: 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30.
32. Fedorov A.I. Sukhomyasova A.L., Golikova P.I. [and others] Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state // Medical genetics. 2020. T. 19. No. 7. P. 29-30

И.В. Аверьянова, О.О. Алёшина

АНАЛИЗ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА-СУЛЬФАТА У МУЖЧИН-СЕВЕРЯН: ВЛИЯНИЕ ПОКОЛЕНИЯ ПРОЖИВАНИЯ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.20

УДК: 612.45; 57.017.3

Цель исследования - выявление региональных особенностей, а также оценка изменений среднего уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у мужчин-северян в зависимости от поколения проживания в условиях Севера.

В общую выборку были включены мужчины (средний возраст 40,0±0,8 года), постоянно проживающие на территории Магаданской области.

Показано, что сывороточные концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата, их соотношение, а также кортизол в вечерней порции слюны являются значимыми маркерами, отражающими перестройки эндокринного профиля при возрастании стажа проживания в условиях Севера, что подтверждает общепризнанную роль глюкокортикоидов при адаптации человека к экстремальным факторам, в том числе и климатогеографическим.

Ключевые слова: Север, мужчины среднего возраста, кортизол, ДГЭА-С, поколение проживания

The aim of the study is to identify regional characteristics and to assess changes in the mean level of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate in male northerners according to the generation living in the North.

The total sample included male residents (average age 40.0 0.8 years) permanently residing in the territory of Magadan region.

The study has resulted in referring serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations, their ratio, as well as cortisol concentrations in the evening saliva tests to significant markers that reflect readjustments in the endocrine picture with increasing length of residence in the North, thus confirming the generally recognized role of glucocorticoids in hormonal support of the body adaptation to extreme factors including climatic environments.

Keywords: North, middle-aged men, cortisol, DHEA-S, the generation of residence

Введение. Вопрос о механизмах долговременной адаптации пришлого населения к суровым условиям Севера продолжает быть актуальным и требует дальнейшего изучения. В настоящее время на территории Магаданской области из числа постоянных жителей, помимо аборигенов, сложились еще достаточно многочисленные популяции из числа европеоидов: мигранты и уроженцы различных поколений [1]. В процессе наших многолетних физиологических исследований было установлено, что европеоиды из числа мигрантов и уроженцев имеют как свои особенности, так и много общего в адаптационных перестройках функциональных систем. Показано, что у юношей-европеоидов из числа мигрантов и укорененных уроженцев 1-го-3-го поколений постоянных жителей Магаданской области были выявлены основные составляющие стратегии адаптационных перестроек в зависимости от принадлежности

к конкретному поколению, проявляющиеся оптимизацией анализируемых систем: увеличением вклада парасимпатической составляющей, снижением гипертензивной направленности в работе сердечно-сосудистой системы, уменьшением общих энергетических затрат, снижением атерогенности липидного профиля, что в целом отражает эффективность адаптационных перестроек к действию экстремальных природно-климатических факторов окружающей среды в ряду от представителей 0-го поколения к обследуемым из числа 2-го и 3-го поколений [1].

Известно, что успешность адаптации организма к экстремальным климатогеографическим условиям определяется состоянием адаптивных механизмов, основу которых составляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН). Структура адаптивных нейрогормональных и эндокринных реакций является достаточно пластичной и подвержена изменениям в зависимости от длительности проживания в северных регионах [7, 26]. Кортизол и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) считаются ценными маркерами оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [19], при этом кортизол считается главным

биомаркером её активности [14], функционал которого направлен на обеспечение физиологического гомеостаза и процессов адаптации к стрессовым ситуациям, однако поддержание их высокого уровня является энергетически неэффективным и препятствует другим физиологическим процессам [32, 29]. Измерение концентрации кортизола может предоставить важную информацию о способности человека приспосабливаться к различным требованиям окружающей среды [17], так как его концентрация подвержена изменениям как под воздействием психологических, так и физиологических факторов стресса [28]. Для сохранения энергетического баланса при воздействии гормонов ГГН-оси действуют различные механизмы адаптации их уровней к условиям окружающей среды в разных временных масштабах, т.е. на протяжении поколений, между родителями и их потомством и в течение жизни отдельного человека [21]. Было показано, что ДГЭА, в основном присутствующий в виде сульфатированного эфира (ДГЭА-С), обладает антиглюкокортикоидным эффектом *in vitro* и может защищать от побочных эффектов повышенного уровня циркулирующего кортизола [19].

Учитывая широкий спектр физиологических эффектов вышепредставленных гормонов, а также концепцию об оптимизационных перестройках основных физиологических систем с увеличением срока проживания в условиях Севера, **целью** данной работы явился анализ саливарного и сывороточного кортизола, оценка уровня ДГЭА-С в крови, а также соотношения ДГЭА-С/кортизол в популяции жителей-северян мужского пола в зависимости от принадлежности к конкретному поколению.

Материалы и методы исследования. В ходе реализации программы научного мониторинга жителей-северян «Арктика. Человек. Адаптация» на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН (г. Магадан) была проведена оценка основных показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у мужчин-северян с различным стажем проживания в условиях Севера, являющихся постоянными жителями Магаданской области.

В общую выборку вошли 70 мужчин (средний возраст $40,0 \pm 0,8$ года), характеризующихся следующими антропометрическими показателями: длина тела – $180,7 \pm 0,9$ см, масса тела $87,5 \pm 2,1$ кг, индекс массы тела – $26,8 \pm 0,6$ кг/м². Анализируемая выборка была разделена на подгруппы с учетом поколения проживания в условиях Севера (0-е поколение (n=15), 1-е поколение (n=35), 2-3-е поколение (n=20)).

У испытуемых проводили взятие венозной крови вакуумной системой в лаборатории ООО «Юнилаб-Хабаровск». Двукратно (утренняя и вечерняя порции) в слюне (нг/мл) был оценен кортизол методом ИФА на анализаторе (ридер) иммуноферментных реакций «Muitiscan FS». ДГЭА-С (мкг/дл) и кортизол в сыворотке крови (нмоль/л) определяли методом ИХА с использованием автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора

Mindray CL 6000i. Из полученных данных был произведен расчет индекса ДГЭА-С (мкмоль/л)/ кортизол (нмоль/л) [6], интерпретация численных величин которого отражает различные стадии адаптации (< 1,1 – адаптационные резервы истощены; от 1,1 до 2,1 – адаптационные резервы расходуется; > 2,1 – адаптационные резервы сохранены).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (заключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации (2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критерием включения в исследование являлось отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья. Все лица, входящие в выборку, были постоянными жителями Магаданской области и характеризовались сопоставимыми условиями жизни, в том числе одинаковым режимом двигательной активности. У исследуемых контролировались утренняя активность, потребление кофеина, курение – факторы, которые могут влиять на утренние уровни кортизола и ДГЭА-С; взятие крови проводилось натощак до 10 ч утра. Испытуемых инструктировали воздерживаться от необычной физической активности или стресса в течение 24 ч до взятия крови. Образцы утреннего слювенного кортизола отбирались исследуемыми сразу после пробуждения, вечернего – перед отходом ко сну, самостоятельно, согласно инструкции. Уровни гормонов во всех образцах измеряли одновременно, чтобы избежать вариабельности между анализами.

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартного пакета статистических программ StatSoft Statistica 7.0. Проверка на

нормальность распределения измененных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). При множественном сравнении был использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для выявления статистически значимых различий между конкретными группами – апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Scheffe. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Уровни кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови, а также их соотношение в зависимости от поколения проживания в условиях Севера представлены в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о возрастании уровня сывороточного кортизола в ряду от 0-го к представителям 2-го-3-го поколений, при этом следует указать, что средняя величина данных показателей в каждой анализируемой группе значительно превышала верхний нормативный предел, характерный для жителей Севера без патологических нарушений (314 нмоль/л) [10]. Оценка уровня ДГЭА-С выявила наличие оптимальной концентрации данного показателя с его значимым возрастанием по мере увеличения поколения проживания на Севере. Аналогичная тенденция выявлена и по соотношению ДГЭА-С/кортизол. При этом исходя из критериев классификации, для мужчин 0-го поколения была характерна стадия истощения адаптационных резервов, тогда как для представителей 1-го-3-го поколений – сохранение адаптационных резервов.

Анализ уровня кортизола в слюне (табл. 2) позволил отметить разнонаправленные тенденции изменения его концентрации в различные временные

Таблица 1

Концентрация сывороточного кортизола, ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол в зависимости от поколения проживания на Севере

Анализируемый показатель	Поколение			Уровень значимости различий, p		
	0	1	2-3	0-1	1-(2-3)	0-(2-3)
Кортизол, нмоль/л	$383,6 \pm 28,0$	$397,7 \pm 15,3$	$450,8 \pm 23,9$	p=0,47	p=0,04	p<0,001
ДГЭА-С, мкг/дл	$275,2 \pm 21,9$	$370 \pm 20,4$	$419,0 \pm 23,3$	p<0,001	p=0,06	p<0,001
ДГЭА-С мкмоль/л	$7,47 \pm 0,59$	$10,04 \pm 0,55$	$11,37 \pm 0,63$	p<0,001	p=0,06	p<0,001
ДГЭА-С, мкмоль/л /Кортизол, нмоль/л	$1,80 \pm 0,11$	$2,37 \pm 0,14$	$2,59 \pm 0,18$	p<0,001	p=0,17	p<0,001

интервалы в течение суток. Так, если содержание слюварного кортизола в утренней порции слюны с увеличением стажа проживания на Севере сохраняется на неизменном уровне, где средние величины значительно превышают верхний референсный порог для данного показателя, то уровень кортизола в вечерней порции слюны значимо снижался в ряду от представителей 0-го ко 2-му и 3-му поколениям с приближением к нормативному диапазону. Стоит отметить, что суточные колебания уровня кортизола в слюне в зависимости от поколения проживания в условиях Севера свидетельствуют о сохранении суточной биоритмологии.

В нашем исследовании отмечены высокие значения уровня кортизола в крови жителей-северян с возрастанием средних величин в ряду от 0-го к представителям 2-3-го поколений, свидетельствующие о проявлении гиперкортизолемии, которая была зафиксирована и в более ранних работах, у жителей северных территорий [2, 5, 8, 9.]. Считается, что подобная усиленная активация гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при проживании на Севере является неотъемлемой частью адаптивных перестроек к неблагоприятным северным условиям, направленной на поддержание показателей основного обмена для компенсации холодового фактора [9]. В ранее проведенных исследованиях (90-е гг. XX столетия) по оценке гормонального статуса человека, проживающего в условиях Севера (Магаданская область) [5], авторы также отмечали, что для приезжих жителей северных регионов были характерны повышенные концентрации кортизола в крови с его значительными колебаниями в течение первых 15 лет жизни в суровых условиях, при этом значимых отличий между мигрантами и уроженцами Севера выявлено не было.

Следует отметить, что полученные в нашем исследовании результаты кортизолемии были значимо ниже относительно полученных ранее данных [5]: так, средние значения сувороточного кортизола у приезжих магаданцев с различным сроком проживания на Севере (до 3 лет, от 3 до 10 лет и более 10 лет) варьировали от $489,9 \pm 18,8$ до $604,8 \pm 25,0$ нмоль/л, что на значимую величину было выше, чем у современных жителей-мигрантов – представителей 0-го поколения. Аналогичные различия отмечались и относительно уроженцев прошлого

Концентрация слюварного кортизола в зависимости от поколения проживания в условиях Севера

	Поколение			Уровень значимости различий, p		
	0	1	2-3	0-1	1-2	0-(2-3)
Утро	$42,9 \pm 3,1$	$44,0 \pm 2,6$	$41,0 \pm 4,1$	$p=0,39$	$p=0,27$	$p=0,57$
Вечер	$11,8 \pm 1,2$	$10,4 \pm 1,3$	$8,3 \pm 0,9$	$p=0,21$	$p=0,09$	$p<0,01$

столетия в сравнении с современными представителями 1-го поколения. Стоит отметить, что у современных жителей Магаданской области значимо более высокие значения уровня кортизола в крови были зафиксированы только у представителей 2-го и 3-го поколений, тогда как мужчины 0-го и 1-го поколений имели сопоставимые средние значения данного показателя, что не противоречит результатам, полученным ранее. Учитывая, что рядом авторов кортизолу приписывается роль в сохранении энергетических ресурсов и обеспечении адекватных долгосрочных реакций на раздражители различной этиологии [32], возрастание его концентрации в зависимости от поколения проживания в условиях Севера можно рассматривать как нормальную реакцию на острый стрессор, направленную на поддержание функций выживания [23, 32].

Также впервые на территории Магаданской области были получены результаты уровня кортизола в слюне у мужчин как предиктора напряжения функциональных резервов, а также оценена его суточная биоритмология, что необходимо для получения информации о дисбалансе хронобиологических ритмов ввиду особенной светопериодики нашего региона. Кортизол долгое время использовался в качестве маркера активности системы стресса, часто предполагая, что уровни кортизола (слюны) количественно определяют воздействие «биологического стресса» [20]. Однако отслеживание суточных кривых кортизола – пиковых значений через 30 мин после пробуждения и снижающихся величин до ночного минимума – явно имеет большую ценность, чем одноточечные уровни, что необходимо для выявления характерных аспектов функции ГГН [15].

В настоящее время суточное снижение уровня кортизола к вечернему времени рассматривается в качестве достаточно информативного биомаркера торможения обратной связи в оси

ГГН, вызванной кортизолом, тогда как уровень кортизола при пробуждении отражает чувствительность рецепторов надпочечников и их реактивность на воздействие аденокортикотропного гормона (АКТГ) [20]. Полученные нами данные указывают (табл. 2) на достаточно высокие средние величины концентрации кортизола в утренней порции слюны у обследуемых всех групп, не претерпевающие изменения по мере увеличения поколения проживания в условиях Севера, что является отражением возрастания чувствительности рецепторов надпочечников.

Циркадные колебания кортизола, обычно измеряемые как разница между уровнем кортизола при пробуждении и перед сном, а также реактивность кортизола на стрессовые факторы связаны с состоянием здоровья [11], при этом указывается, что меньшая разница концентрации утреннего и вечернего кортизола связана с ухудшением физического, а также психического здоровья [18]. Самые низкие значения разницы величин утренних и вечерних проб кортизола были отмечены в группе мужчин 0-го поколения.

В целом полученные результаты сравнительного анализа слюварного кортизола в утренней и вечерней порциях слюны свидетельствуют, что циркадный ритм в каждой анализируемой группе (0-е, 1-е и представители 2-го и 3-го поколений) сохранен, несмотря на гиперсекрецию кортизола в утренней порции слюны, при этом наименьшие величины кортизола в вечерней пробе были характерны мужчинам 2-го и 3-го поколения, что свидетельствует об оптимизации чувствительности к ингибированию обратной связи оси ГГН у мужчин, характеризующихся наиболее продолжительным стажем проживания в северных условиях. Известно, что функциональная активность оси ГГН направлена на облегчение адаптации поведения с течением времени, используя прошлый опыт для подготовки к ожидаемым будущим вызовам путем

Таблица 2

изменения системных «контрольных точек», сдвига регуляторного контроля и программирования поведенческих склонностей [25], сохраняя гормональные уровни в безопасных пределах за счет подавления обратной связи [24, 31], что согласуется с результатами вечерней пробы кортизола у обследуемых мужчин 2-го и 3-го поколения.

Считается, что универсальным механизмом адаптации является переключение стероидогенеза в надпочечниках с продукции глюкокортикоидов на секрецию андрогенов, в частности ДГЭА-С [4], обеспечивающее таким образом функциональное равновесие катаболического и анаболического ветров обмена и характеризующее стадии адаптивного ответа [3]. Антистрессовые механизмы ДГЭА-С включают в себя изменения в метаболизме кортизола до его неактивного метаболита кортизона, результирующее соотношение которых перераспределяет энергию и восстанавливает гомеостаз [22]. В данной работе зафиксировано увеличение секреции ДГЭА-С в ряду от 0-го ко 2-му и 3-му поколениям, что, вероятно, является ответной реакцией на возрастание концентрации уровня кортизола в крови в зависимости от поколения проживания на Севере.

ДГЭА-С и кортизол оказывают различное и часто антагонистическое действие друг на друга [13], так как два данных гормона совместно регулируют друг друга и их совместное повышение или дисбаланс определяют суммарное воздействие на ткани, поэтому необходимо учитывать соотношение обоих стероидов в дополнение к их абсолютным концентрациям [27]. Необходимость рассмотрения соотношения ДГЭА-С/кортизол также иллюстрируется концепцией «анаболического баланса», которая учитывает соотношение анаболических и катаболических гормонов и может указывать на предрасположенность к заболеваниям, связанным со стрессом и старением [13]. В настоящее время соотношение сульфатированного метаболита ДГЭА и кортизола используется как показатель катаболического / анаболического баланса [33], при этом высокие величины ДГЭА-С/кортизол указывают на оптимальный анаболический баланс, тогда как низкие его значения ассоциированы с хроническим стрессом, ухудшением состояния здоровья [33], со смертностью [16], деменцией [12], метаболическим синдромом [16] и снижением иммунитета после физического стресса [30].

Необходимо отметить, что соотношение «кортизол – ДГЭА» рассматривается как ключевой маркер устойчивости человека к стрессу, ведь для адекватной защиты от стресса ДГЭА, который характеризуется протективным эффектом по отношению к центральной нервной системе, всегда должен преобладать над кортизолом, который деструктивно влияет на гиппокамп [22]. Расчет и интерпретация индекса ДГЭАС/кортизол у групп мужчин, различающихся по срокам проживания в условиях Севера, на основании результатов определения концентрации в сыворотке крови двух гормонов-антагонистов, позволили выявить, что 0-е поколение характеризуется напряжением системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и значением данного индекса, свидетельствующим о расходовании адаптивных резервов, тогда как в 1-м-3-м поколениях отмечена оптимизация данной системы с сохранением адаптационных резервов.

Заключение. Полученные в нашем исследовании результаты позволили установить, что сывороточные концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата, их соотношение, а также кортизол в вечерней порции слюны являются значимыми маркерами, отражающими перестройки эндокринного профиля при возрастании стажа проживания в условиях Севера, что подтверждает общепризнанную роль глюкокортикоидов при адаптации человека к экстремальным факторам, в том числе и климатогеографическим. В качестве одного из основных выводов можно констатировать наличие выраженной тенденции активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у мужчин-северян, проявляющейся в виде гиперкортизолемии, высоких средних величинах ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/ кортизол, возрастающих по мере увеличения поколения проживания. Полученные данные указывают, что исходя из цифровых величин соотношения ДГЭА-С/кортизол для мужчин 0-го поколения была характерна стадия истощения адаптационных резервов, тогда как для представителей 1-го, 2-го и 3-го поколений – сохранение адаптационных резервов. Полученные данные свидетельствуют, что в процессе адаптации к хронически действующим возмущающим факторам Севера наряду с катаболическими реакциями за счет гиперпродукции кортизола, интенсивность которых при длительных периодах адаптации возрастает, одновре-

менно происходит включение мощных восстановительных анаболических процессов, в которых ДГЭА-С в популяции мужчин-северян играет важную роль, при этом для полного понимания данного явления требуется проведение дополнительных исследований.

Следует отметить, что возрастание соотношения ДГЭА-С/кортизол в ряду от представителей 0-го поколения к жителям с наиболее продолжительным стажем проживания в условиях Севера согласуется с ранее выявленными оптимизационными перестройками функционального состояния физиологических систем по мере увеличения поколения проживания, что позволяет рассматривать показатель ДГЭА-с/кортизол в качестве нового критерия степени адаптированности.

Впервые проведенный анализ концентраций слюнного кортизола в утренней и вечерней порциях слюны у жителей-северян свидетельствует, что несмотря на гиперсекрецию кортизола в утренней порции слюны, циркадный ритм был сохранен на фоне значимого снижения кортизола в вечерней пробе лишь у мужчин 2-го и 3-го поколения. По-видимому, полученные результаты являются отражением выраженной чувствительности рецепторов надпочечников во всей популяции и оптимизационных перестройках чувствительности к ингибированию обратной связи оси ГГН у мужчин, характеризующихся наиболее продолжительным стажем проживания в северных условиях.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что адаптационные перестройки к условиям проживания на Севере и с учетом длительности их периодов формируются с участием активации системы гипофиз-кора надпочечников и имеют свои особенности в зависимости от поколения проживания в суровых климатогеографических условиях.

Необходимо отметить, что при прочих равных условиях весьма информативным, на наш взгляд, оказался анализ показателя ДГЭА-С/кортизол, величина которого может служить определенным показателем вариантов адаптационных перестроек жителей-северян при различной продолжительности проживания в экстремальных климато-природных условиях Севера и в целом служить маркером степени адаптированности, а также высокоинформативным критерием отбора для работы в экстремальных условиях жизнедеятельности в приарктических регионах.

Литература

1. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Стратегия адаптивных перестроек функциональных систем укоренённых европеоидов – уроженцев различных поколений Северо-Востока России // *Экология человека*. 2023. 30(4). С. 259-273. doi: 10.17816/humeco321856.
2. Averyanova IV, Maksimov AL Adaptation of functional systems in different generations of Caucasians in the North-East of Russia. *Human Ecology*. 2023. 30(4). P. 259-273.
3. Волкова Н.И., Бичкаева Ф.А. Анализ содержания кортизола и глюкозы в сыворотке крови у жителей арктического и приарктического регионов Севера зрелого возраста // *Глобальные проблемы Арктики и Антарктики: сб. науч. мат-лов Всероссийской конф. с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения акад. Николая Павловича Лавёрова*. Ответс. редакторы: А.О. Глико, А.А. Барях, К.В. Лобанов, И.Н. Болотов. 2020. С. 956-961.
4. Volkova NI, Bichkaeva FA. Analysis of the blood serum content of adult Arctic and Arctic North // In the collection: *Global Problems of the Arctic and Antarctic. Collection of scientific materials of All-Russia conference with international participation, dedicated to the 90th anniversary of academician Nikolay Pavlovich Laverov*. Responsible editors: A.O. Gliko, A.A. Barah, K.V. Lobanov, I.N. Bolotov. 2020. P. 956-961.
5. Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Дегидроэпандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // *Андрология и генитальная хирургия*. 2015. 16(1). С. 13-22. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-13-22>.
6. Goncharov NP, Katsiya GV Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review) // *Andrology and Genital Surgery*. 2015. 16(1). P. 13-22.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): Патофизиология. В 3 т. Изд. 4-е. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2008.
8. Zaichik ASH, Churilov LP. General pathophysiology (with the basics of immunopathology): *Pathophysiology*. In 3 volumes. Ed. 4th. SPb: JeL-BI-SPb. 2008.
9. Максимов А.Л., Бартош Т.П. Инварианты нормы гормонального статуса человека на Северо-Востоке России: научн.-практ. Рекомендации. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 1995. 29 с.
10. Maksimov AL, Bartosh TP. Variations of the norm of human hormonal status in the North-East of Russia: scientific –practical recommendations. Magadan: NESCFER RAS, 1995. 29 p.
11. Assessment of adaptive reserves of the body of men: theoretical basis, technology: methodological. A.M. Nikiforova MES Russia. / Aleksanin S.S., [et al.] /SPB.: CPI «Izmaylovsky», 2022. 19 p.
12. Пирогов А. Б. Нейроэндокринная организация адаптации жителей Северо-Востока России // *Бюл. физ. и пат. дых.* 1998. 1. С. 14-27.
13. Pirogov A.B. Neuroendocrine structure of adaptation of the Russian north-eastern population // *Bulletin of physiology and respiratory pathology*. 1998. 1. P. 14-27.
14. Содержание инсулина, С-пептида и кортизола в динамике теста толерантности к глюкозе у коренных и пришлых жителей Крайнего Севера / Догадин С.А. [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. 1997. 43(2). С. 7-10.
15. Levels of insulin, C-peptide, and hydrocortisone in the course of glucose tolerance test in indigenous population of the Extreme North and in newcomers/ Dogadin SA [et al] // *Problems of Endocrinology*. 1997. 43(2). P. 7-10
16. Хаснулин В.И. Особенности психоэмоционального стресса у жителей регионов севера и Сибири с дискомфортным климатом при высоком и низком содержании гормонов стресса в крови // *Мир науки, культуры, образования*. 2012. 5(36). С. 32-35.
17. Khasnulin VI. Features of emotional stress in the residents of the north and siberian regions with discomfortable climate at high or low content of hormones in the blood // *World of science, culture and education*. 2012. 5(36). P. 32-35
18. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // *Экология человека*. 2012. 1. С. 3-11.
19. Khasnulin VI, Khasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes // *Human ecology*. 2012. 1. P. 3-11
20. Adam EK, Kumari M Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research // *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:1423-1436. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.011
21. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates / Ferrari E [et al] // *Eur J Endocrinol*. 2001;144(4):319-329. DOI:10.1530/eje.0.1440319
22. Aldwin CM, Park CL, Spiro A *Handbook of Health Psychology and Aging*, Guilford Publications, Inc, New York. 2007. P. 119-141 DOI:10.1348/000712607X246
23. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and α -amylase in healthy male subjects / Ghiciuc CM [et al] // *Neuroendocrinol Lett*. 2011;32(4): 475-480.
24. Clow Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines / Stalder T [et al] // *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:414-432. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.010
25. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study / Phillips AC [et al] // *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(2): 285-292. DOI: 10.1530/EJE-10-0299
26. de Bruijn R, Romero LM The role of glucocorticoids in the vertebrate response to weather // *General and Comparative Endocrinology*. 2018;269:11-32, <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.07.007>.
27. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis / Adam EK [et al] // *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018
28. Diurnal patterns and associations among salivary cortisol, DHEA and alpha-amylase in older adults / Wilcox RR [et al] // *Physiology & Behavior*. 2014;129:11-16, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.012>.
29. Do diurnal salivary cortisol curves carry meaningful information about the regulatory biology of the HPA axis in healthy humans? / Abelson JL, [et al] // *Psychoneuroendocrinology*. 2023. 150. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106031>.
30. Homberger B, Jenni-Eiermann S, Jenni L Distinct responses of baseline and stress-induced corticosterone levels to genetic and environmental factors // *General and Comparative Endocrinology*. 2015;210: 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.09.020>.
31. Kamin HS, Kertes DA Cortisol and DHEA in development and psychopathology // *Horm. Behav*. 2017;89: 69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
32. King SL, Hegadoren KM Stress hormones: how do they measure up? // *Biol Res Nurs* 2002;4: 92-103.
33. McEwen BS Protective and damaging effects of stress mediators // *N. Engl. J. Med*, 1998;338: 171-179. DOI:10.1056/NEJM199801153380307
34. McEwen BS, Akil H Revisiting the stress concept: implications for affective disorders // *J. Neurosci*. 2020;40: 12-21. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019
35. Møller N, Jørgensen JOL Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects // *Endocr Rev*. 2009;30:152-177. DOI:10.1210/er.2008-0027
36. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / Maninger N [et al] // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009;30(1):65-91. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002>.
37. Obayashi K Salivary mental stress proteins // *Clin Chim Acta*. 2013;425:196-201. doi: 10.1016/j.cca.2013.07.028
38. Oyola MG, Handa RJ Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *The International Journal on the Biology of Stress*. 2017;20:1-19. DOI:10.1080/10253890.2017.1369523
39. Raised cortisol:DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. / Butcher SK [et al] // *Ageing Cell*. 2005;4(6):319-324. DOI:10.1111/j.1474-9726.2005.00178.x
40. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response / Herman JP [et al] // *Compr. Physiol*. 2016;6:603-621. DOI:10.1002/cphy.c150015
41. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU How do glucocorticoids influence stress-responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions// *Endocrinol. Rev*. 2000;21: 55-89. DOI:10.1210/edrv.21.1.0389
42. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications // *World J. Biol. Psychiatry*. 2001;2:115-143, 10.3109/15622970109026799

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

М.Ю. Кислицына, А.В. Михайленко, Е.Г. Гаврилова

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ
У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ В УСЛОВИЯХ
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.21

УДК:53.7

Целью данного исследования является обобщение существующих литературных данных по повреждению эндотелия у кардиохирургических пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства с применением аппарата искусственного кровообращения. Поиск и анализ литературных данных о повреждении эндотелия был проведен в таких медицинских информационных системах, как PubMed, Cochrane, E-library, Cyberleninka. Кроме того, рассмотрены основные исторические аспекты изучения эндотелиальной функции и методы ее диагностики. Врачам анестезиологам-реаниматологам, кардиохирургам и трансфузиологам важно учитывать данное патологическое состояние во время оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде, в связи с возможным негативным влиянием на исходы лечения

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, искусственное кровообращение, эндотелиальный гликокаликс.

The aim of this study is to summarize studies conducted over the past decades on endothelial damage in cardiac surgery patients who underwent surgical interventions with artificial blood circulation. We searched and analyzed literature on endothelial dysfunction in various medical databases, including PubMed, Cochrane, Elibrary, and Cyberleninka. In addition to medical aspects, our literature review covers historical aspects of the research of endothelial function and dysfunction. We suggest that pathological processes in endothelium during surgery and postoperative period predict adverse treatment outcomes, and therefore should be taken into account by anesthesiologists, resuscitators, cardiac surgeons and transfusionists. Anaesthetists, cardiologists and transfusionists should take this pathological condition into account during surgical interventions and in the postoperative period due to possible negative impact on treatment outcomes

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, artificial blood circulation, endothelial glycolyx.

Введение. Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о важной роли эндотелия в физиологических и патологических процессах в организме. В норме эндотелий ежесекундно противостоит воздействию повреждающих факторов и, синтезируя множество биологически активных веществ, предотвращает негативное влияние на сосудистую стенку и регулирует ее функции. Однако во время хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ИК) происходит острое повреждение эндотелиальных клеток, что значительно нарушает сосудистые функции и является предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде.

За последние 70 лет произошли значительные изменения в технологиях обеспечения искусственного кро-

вообращения. ИК является важной и неотъемлемой составляющей оперативных вмешательств на открытом сердце. Разработаны новые аппараты и контуры с минимальным объемом заполнения, изготовленные из биосовместимых материалов, внедрены такие техники, как гемодилюция, гипотермия и защита миокарда [1]. Однако несмотря на неоспоримые достижения, ИК по-прежнему остается нефизиологичной процедурой, которая нарушает гомеостаз организма и увеличивает риск послеоперационных осложнений, что связано не только с расстройством системы гемостаза, но и с повреждением функционального сосудистого слоя – эндотелия. Многочисленные эксперименты по улучшению и повышению качества перфузии заключаются не только в модификации приборов, но и в своевременной диагностике расстройств, возникающих во время и после проведения перфузии.

Общие функции эндотелиоцитов, такие как регуляция тонуса сосудов, гемостаз, адгезия и ангиогенез, могут варьировать в зависимости от топографии и специфических особенностей клеточной структуры [3]. Морфологическое и физиологическое разнообразие эндотелиальных клеток по всему

сосудистому дереву обусловлено их гетерогенностью. Еще один компонент, отвечающий за разнообразие структуры и функции эндотелия, — эндотелиальный гликокаликс (ЭГК).

Современные представления о патогенезе ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии, атеросклероза, системных аутоиммунных процессов, хронической болезни почек, сахарного диабета и многих других состояний, включают в себя эндотелиальную дисфункцию как обязательный компонент патологического процесса [4, 5]. Пациенты, подвергающиеся кардиохирургическим вмешательствам, являются группой высокого риска по наличию хронического поражения сосудистого русла вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, сами по себе кардиохирургические операции приводят к острому повреждению эндотелиальной стенки, что способствует развитию пери- и послеоперационного синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Летальный исход при СПОН имеет место более чем у 50–80% кардиохирургических больных, и этот показатель не проявляет тенденции к снижению [9].

Влияние острого повреждения эндотелия в условиях ИК на функ-

Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ России: **КИСЛИЦЫНА Марина Юрьевна** – студентка, kislitsynamari0412@yandex.ru, **МИХАЙЛЕНКО Анна Валерьевна** – студентка, **ГАВРИЛОВА Елена Геннадьевна** – к.м.н., доцент; зав. отд. Научно-клинич. центра анестезиологии и реаниматологии, зав. отд. Центра по лечению коронавирусной инфекции.

ции органов и систем. Многие исследователи рассматривают маркеры эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических пациентов как предикторы осложненного течения и неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде, обусловленных повреждением разных систем и органов [8, 12].

Доказано, что эндотелий влияет на сосудистый тонус опосредованно через высвобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов, одним из таких является эндотелин-1 - самый сильный вазоконстриктор в сосудистом русле. В исследовании Iker Mergan и др. выявлено повышение эндотелина-1 у всех пациентов после операции с использованием вспомогательного кровообращения, что, по мнению исследователей, является маркером эндотелиального повреждения [17]. Значительное повышение уровня эндотелина у пациентов после операций с использованием ИК отмечает группа исследователей Dogman и соавт. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием ИК, концентрация плазменного эндотелина увеличилась до 200%. В то же время у пациентов, перенесших операцию без ИК, концентрация эндотелина увеличилась не более чем на 50%. Авторы полагают, что достоверное повышение уровня эндотелина как одного из маркеров повреждения эндотелия происходит по ряду причин: активация тромбоцитов, реперфузионное повреждение миокарда, повреждение эндотелия неппульсирующим потоком во время ИК, а также канюляция предсердия и аорты. Кроме того, кратное повышение концентрации эндотелина приводит к вазоконстрикции легочных сосудов и трансплантатов, что осложняет течение послеоперационного периода [15]. Данные выводы подтверждает работа Михеева С.Л. и соавт., которые оценивали уровень эндотелина-1 у пациентов, перенесших АКШ с использованием ИК, до и после операции. По результатам исследования авторы выявили прямую корреляцию между уровнем эндотелина-1 в плазме крови и тяжестью послеоперационного течения. Причем у пациентов, столкнувшихся с развитием СПОН после операции, уровень эндотелина был высоким до операции и оставался повышенным в послеоперационном периоде. Авторы полагают, что обнаруженная корреляция может говорить о том, что высокий уровень эндотелина-1 является предиктором осложненного течения послеоперационного периода [7, 8].

Еще одним методом изучения острого эндотелиального повреждения является оценка вазомоторной функции эндотелия на фоне введения вазоактивных веществ. Чаще всего для этих целей используются ацетилхолин или аденозин, вызывающие NO-опосредованную дилатацию сосудов. Снижение выраженности вазодилатации указывает на дисфункцию эндотелия. Это подтверждает исследование Krispinsky и соавт., в которое вошли пациенты до года, оперированные с использованием АИК для коррекции врожденной патологии сердца. Для оценки вазомоторной функции эндотелия авторы использовали ацетилхолин и нитропруссид натрия, доставка которых осуществлялась с помощью ионофореза. Сразу после операции с использованием АИК значительно уменьшалась вазодилатация в ответ на введение ацетилхолина. Что интересно, изменений на введение нитропруссид натрия после операции не наблюдалось. Авторы полагают, что это связано с тем, что ацетилхолин воздействует на эндотелий, в то время как NO — на гладкие мышцы сосудов, функция которых после операции не изменилась. Также авторы измеряли уровень послеоперационного креатинина: у всех пациентов он повышался до уровня, соответствующего критерию острого повреждения почек (ОПП), что, как полагают авторы, связано с нарушением функции эндотелиального барьера сосудов почек [20].

Противоположные результаты получили Fouquet и соавт., обнаружив, что эндотелий-зависимая дилатация сосудов на внутриаартериальное введение ацетилхолина сохраняется. Оценка вазодилатации проводилась с помощью миографии: вольфрамовый интродюсер устанавливался интраоперационно в просвет внутренней грудной артерии. Также авторы сравнивали, влияет ли тип насоса, роликовый или центробежный, на ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию, однако разницы в двух группах не обнаружили. Такие результаты, как полагают исследователи, связаны с отсутствием локальной воспалительной реакции, несмотря на наличие системной воспалительной реакции после начала операции с использованием АИК [16].

В научной литературе описаны методы изучения нарушения функции эндотелия путем исследования гистологического материала и клеточных культур. Например, исследование Marc Ruel и др., при котором у пациен-

тов, перенесших АКШ с применением ИК или без ИК, были выделены и культивированы эндотелиальные клетки-предшественники из периферической крови до и через 24 ч после операции. Затем клетки были идентифицированы путем флуоресцентного двойного связывания лектина с липопротеином и осматривались в микроскопе. Исследователи пришли к выводу, что АКШ без ИК и с ИК приводило к увеличению количества эндотелиальных клеток-предшественников и демонстрировало эквивалентную пролиферативную активность. Однако миграционная функция эндотелиальных клеток-предшественников была выше у пациентов без ИК, а послеоперационная жизнеспособность эндотелиальных клеток-предшественников, скорректированная с учетом исходного уровня до операции, также была выше после АКШ без ИК по сравнению с АКШ с ИК. Эндотелиальные клетки-предшественники пациентов с ИК были менее жизнеспособны после операции, чем до нее, тогда как у пациентов без ИК наблюдалось обратное. Авторы данного исследования делают вывод, что АКШ без ИК приводит к меньшему количеству осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем оперативные вмешательства с применением АИК [19]. Культуральное исследование использовали также N. Dekker и др. Эндотелиальные клетки микрососудов почек и легких инкубировали с плазмой пациента, и барьерную функцию эндотелия *in vitro* оценивали с помощью измерения электрического импеданса клетки-субстрата. В своей работе авторы показывают, что снижение барьерной функции почечного и легочного эндотелия, называемое гиперпроницаемостью, достоверно более выражено у пациентов, которым выполнялись операции в условиях ИК, и сохраняется по меньшей мере 72 ч после операции. По мнению исследователей, такая патологическая проницаемость эндотелия связана с повышением уровня циркулирующего ангиопоэтина-2 у данной группы пациентов. Данное исследование доказывает, что в патологическом процессе эндотелиальной дисфункции во время операций с использованием ИК участвует система ангиопоэтин/тиразинкиназа-2, что в свою очередь является новым этапом в развитии научного поиска [22, 23].

Функция и состояние эндотелиального гликокаликса в условиях ИК. На поверхности эндотелия присутствует сложная многокомпонентная

система, называемая гликокаликсом. В норме в крови содержатся небольшие концентрации структурных молекул ЭГК, но в условиях патологии происходит полная или частичная потеря этой структуры, и ее компоненты в большом количестве попадают в кровоток. К таким молекулам относятся синдекан-1, гиалуронан, гепарансульфат, VE-кадгерин и эндокан. [13]. В рамках исследования Wu Qiaolin и др. в качестве маркеров повреждения гликокаликса оценивались плазменные концентрации синдекана-1, гепарансульфата и гиалуронана до и после операции с использованием ИК. Исследователи пришли к однозначному выводу о значительном повышении данных биохимических маркеров как признака дегградации эндотелиального гликокаликса [18]. Похожую работу провели Florian Brettner с соавт., оценивая маркеры повреждения ЭГК у пациентов двух групп: с АИК и без АИК. Результаты показали, что в обеих группах концентрация данных маркеров повышалась вне зависимости от вида оперативного вмешательства и наличия перфузионной поддержки, однако у пациентов в группе с АИК определялась количественно большая концентрация маркеров в плазме крови. Исследователи связывали данное повышение не только с негативным влиянием АИК на ЭГК, но и с наличием хронических сопутствующих патологий в указанной группе пациентов, что играет важную роль в восстановлении пациентов после оперативного вмешательства [28]. Сходные данные получили Robich M. и др., исследуя длительность воздействия ИК на дегградацию ЭГК. Методом корреляционного анализа была выявлена значимая связь между временем воздействия ИК и уровнем синдекана-1 в крови пациентов. Ученые также обращают внимание, что разработка терапии, направленной на выведение из крови продуктов распада эндотелиального гликокаликса может быть полезной у пациентов, которым проводятся вмешательства в условиях ИК [25]. Кроме того, определение уровня синдекана-1 в крови поможет прогнозировать развитие послеоперационных осложнений в раннем периоде, что доказала группа ученых Hye-Bin Kim и др. Авторы исследовали связь между количеством синдекана-1 в крови и развитием ОПП у пациентов после операции по поводу замены клапанов сердца в условиях ИК в раннем послеоперационном периоде. По результатам исследования было выявлено, что концентрация синдекана-1,

превышающая 90нг/мл , позволяла достоверно прогнозировать развитие ОПП у данной группы пациентов [21].

В литературе также описаны исследования ЭГК с применением темнопольной микроскопии, что является одним из основных методов неинвазивного прижизненного изучения гликокаликса у человека. В исследовании Claudia Nussbaum и др. данный метод применяли у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства с ИК и без него. Толщину гликокаликса оценивали путем измерения пограничной области перфузии в подъязычной зоне до и после операции. Кроме того, проводилась оценка плотности сосудов и индекс потока микроциркуляции. После операции в условиях ИК толщина гликокаликса значительно уменьшалась, постепенно возвращаясь к исходному уровню в послеоперационном периоде. Также авторы отмечают транзитное снижение параметров, характеризующих микроциркуляцию [24]. Так, Dekker и соавт. [29] в исследовании взрослых пациентов, перенесших АКШ с АИК, применяли данный метод для оценки ЭГК. Проводилось измерение перфузии в подъязычной области до, во время и после ИК с последующим анализом плотности перфузируемых сосудов и оценкой пограничной области перфузии — параметра, обратного размерам гликокаликса. Метод позволил установить, что применение контура с фосфорилхолином связано с лучшей сохранностью эндотелиального гликокаликса по сравнению с контурами, покрытыми гепарином, тогда как микроциркуляторная перфузия была нарушена в равной степени в обеих группах. Следовательно, нарушения микроциркуляторной перфузии, вызванные ИК, по-видимому, не зависят от покрытия.

Проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод, что дисфункция эндотелия, а также разрушение ЭГК могут быть как фактором, предрасполагающим к развитию осложнений в течение послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов, так и маркером прогрессирующего повреждения органов и систем, связанного с использованием вспомогательного кровообращения.

Заключение. По данным научной литературы, одним из главных патологических процессов при применении ИК является повреждение эндотелия. Гемодинамические факторы, такие как давление и скорость сдвига, а также газовый состав крови, гормоны и медиаторы, включая катехоламины, ва-

зопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II, тромбин, цитокины, липопротеины эндотоксины и другие молекулы, оказывают влияние на функциональную активность эндотелия.

Таким образом, невзирая на незаменимость ИК в кардиохирургической практике, данный метод имеет несколько негативных факторов, влияющих на организм, в частности: контактная активация лейкоцитов и системы гемостаза, механическая травма форменных элементов, гипероксия, гипотермия, гемодилюция. Непульсирующий режим кровотока также является одним из дополнительных повреждающих факторов, связанных с ИК. Метод пульсирующего кровотока вызывает постоянный интерес в клинической перфузиологии, поскольку, согласно современным представлениям, он способствует нормализации общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), улучшению перфузии тканей, увеличению экстракции кислорода и снижению уровня стрессорных гормонов, а также благотворно влияет на почечный и мозговой кровоток [10, 26]. Однако выбор режима кровотока не всегда возможен в хирургической практике, а также невозможно исключить влияние других неблагоприятных факторов на организм, поэтому в настоящее время исследователями рассматриваются варианты снижения нагрузки на организм путем выявления основных патофизиологических паттернов и влияния на них. Этим объясняются многочисленные исследования нарушений эндотелиальной функции у кардиохирургических пациентов при ИК и без него [6, 11].

Несмотря на растущее число клинических исследований, оценивающих количество циркулирующих маркеров повреждения эндотелия, доказательств причинно-следственной связи между дисфункцией эндотелиального барьера и развитием постоперационных осложнений скудны и в основном ограничены экспериментальными моделями [27, 23]. В то же время достоверное повреждение эндотелия требует медикаментозной коррекции в постоперационном периоде. Так, в работе Р.Э. Якубцевича и Кроткова К.О. доказано позитивное влияние на коррекцию эндотелиальной дисфункции у больных кардиохирургического профиля таких препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сенситизаторы кальция, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа и бета-блокаторы [14].

Пациенты, которым проводятся оперативные вмешательства в условиях работающего сердца, также подвержены развитию эндотелиальной дисфункции, что представлено в работе Шлык И.Ф. Однако проведение АКШ с ИК является предиктором возникновения более тяжелых осложнений в интра- и постоперационном периодах в сравнении с операцией на работающем сердце [2, 11]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), развивающаяся интраоперационно у пациентов кардиохирургического профиля, требует более тщательного изучения и методов коррекции, так, исследователи И.В. Корнев и др. сообщают, что при использовании мини-инвазивного ИК эндотелиальная дисфункция менее выражена в сравнении с ЭД, возникающей при использовании стандартного экстракорпорального контура. Таким образом, использование мини-инвазивных систем ИК или приоритетный выбор оперативного вмешательства на работающем сердце, достоверно снижает риск развития ЭД в послеоперационном периоде.

Нарушение функции эндотелия тесно связано с развитием осложнений во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля. В этом контексте перспективными могут оказаться изучение вазомоторной дисфункции эндотелия путем доплерографического исследования, изучение ЭГК путем темнопольной микроскопии, лабораторные методы, а также гистологические методы исследования, так как они позволяют достоверно оценить состояние сосудистого русла. Данные исследования расширяют представление о нарушении микроциркуляции, происходящем у пациентов во время оперативных вмешательств с применением и без применения АИК. Ранняя диагностика данного патологического процесса может повлиять на более тщательный подход к выбору методики оперативного вмешательства. Осведомленность медицинского персонала и прежде всего анестезиологов-реаниматологов о значении и методах диагностики эндотелиальной дисфункции является важной задачей, поскольку даже незначительное повреждение эндотелия сосудов может иметь серьезные последствия в виде развития полиорганной недостаточности. Внедрение методов изучения структуры и функции эндотелия, в том числе эндотелиального гликокаликса, поможет в поиске маркеров и предикторов неблагоприятных исходов при проведе-

нии кардиохирургических оперативных вмешательств с ИК, благодаря чему возможно будет оценить состояние организма в периоперационном периоде и прогнозировать послеоперационные осложнения.

Литература

1. Аверина Т. Б. Искусственное кровообращение // *Анналы хирургии*. 2013. №2. С. 5-12.
Averina T.B. Extracorporeal circulation. // *Annals of surgery*. 2013. No.2. P. 5-12.
2. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Скопин А.И. Сердечно-сосудистая хирургия. Искусственное кровообращение в Российской Федерации – 2018 год. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019. Т. 61, №4. С.255–264. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-255-264
Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Skopin A.I. Cardiovascular surgery. Extracorporeal circulation in Russian Federation – 2018. // *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. V. 61(4). P. 255–264.
3. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // *Артериальная гипертензия*. 2017. Т. 23, № 2. С. 88-102. doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial hypertension*. 2017. V. 23(2). P. 88-102.
4. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. 2017. Т. 16. № 1. С. 4–15. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017. V16(1). P. 4–15.
5. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. 2019. Т. 18, № 2. С. 19– 27. doi: 10.24884/1682- 6655-2019-18-2-19-27.
Vlasov T.D., Nesterovich I.I., Shimanski D.A. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019; 18(2). P.19–27.
6. Корнев В.И., Калинина Н.М., Старцева О.Н. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных. // *Казанский медицинский журнал*. 2020. Т. 101. №2. С. 279–283. doi: 10.17816/KMJ2020-279.
Kornev V.I., Kalinina N.M., Startseva O.N. Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients. // *Kazan medical journal*. 2020. V. 101(2). P. 279–283.
7. Комплексная оценка маркеров дисфункции эндотелия в прогнозировании исхода операций в коронарной хирургии/ Михеев С.Л. [и др.] // *Клинич. медицина*. 2017. №11. С. 1026-1034. doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-11-1026-1034
Complex evaluation of endothelial dysfunction markers for prediction of outcomes in coronary surgery. / Mikheev S.L. [et al.] // *Clinical medicine*. 2017. V.95(11). P. 1026-1034.
8. Роль маркеров эндотелиальной дис-

функции в прогнозировании исходов кардиохирургических вмешательств у пациентов с ишемической кардиомиопатией. / Михеев С.Л. [и др.] // *Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов*. 2016. №3. С. 155-156.

The role of markers of endothelial dysfunction in predicting the outcomes of cardiac surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. / Mikheev S.L. [et al.]. // *Abstracts of the IV Eurasian Congress of Cardiologists* / 2016. No. 3. P. 155-156.

9. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения / Бабаев М.А. [и др.] // *Хирургия*. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. №22. С.119-123.

The multiple organ failure syndrome after cardiac surgery with artificial blood circulation. / Babaev M.A. [et al.] // *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013. No. 2. P. 119-123.

10. Сравнение пульсирующего и неппульсирующего режимов искусственного кровообращения при операциях аортокоронарного шунтирования. / Шиганов М. Ю. [и др.] // *Вестник хирургии*. 2008. №4. С.26-29.

Comparison of pulsating and non-pulsating modes of artificial blood circulation during coronary artery bypass surgery. / Shiganov M. Yu. [et al.] // *Bulletin of surgery*. 2008. №4. P. 26-29.

11. Шлык И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шунтирования. // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019. Т. 26, №5. С. 96–104. doi. org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104.

Shlyk I.F. Cytokine profile and endothelial condition in patients with coronary artery disease and different outcomes of coronary bypass surgery. // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019. V. 26. N.5. P. 96-104.

12. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения/ Мартынов А. И. [и др.] // *РКЖ*. 2005. №4.

Endothelial dysfunction and methods of its determination/ Martynov A. I. [et al.] // *RKZH*. 2005. No. 4.

13. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. / Власов Т. Д. [и др.] // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020. Т. 19, №1. С. 5–16. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.

The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. Vlasov T. D. [et al.] // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020. V. 19, No. 1. P. 5-16.

14. Якубцевич Р.Э., Кротков К.О. Современные возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде после реваскуляризации миокарда // *Журнал Гродненского ГМУ*. 2022. Т. 20, № 1. С. 13-20. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-13-20.

Yakubtsevich, R. E., Krotkov K.O. Modern possibilities of drug correction of endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease in the intraoperative and early postoperative period after myocardial revascularization // *Journal of Grodno State Medical University*. 2022. V. 20, No. 1. P. 13-20.

15. A prospective, randomized study of endothelin and postoperative recovery in off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery./ Dorman B. H. [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004. V.18(1).P. 25–29. doi:10.1053/j.jvca.2003.10.005

16. Cardiopulmonary bypass and internal thoracic artery: Can roller or centrifugal pumps change vascular reactivity of the graft? The IP-ITA study: A randomized controlled clinical trial./ Fouquet O. [et al.] // PLOS ONE 2020. V.15(7). doi:10.1371/journal.pone.0235604
17. Comparison between the Effects of Bretschneider's HTK Solution and Cold Blood Cardioplegia on Systemic Endothelial Functions in Patients who Undergo Coronary Artery Bypass Surgery: a Prospective Randomized and Controlled Trial./ Mercan I. [et al.] // Braz. J. Cardiovasc. Surg. 2020 V.1;35(5):634-643. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0327.
18. Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. / Qiaolin W. [et al.] // Microvascular Research 2019. V. 124(37-42),. doi:10.1016/j.mvr.2019.02.004]
19. Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting on function and viability of circulating endothelial progenitor cells./ Ruel M. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005 V.130(3):633-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.01.013.
20. Endothelial-Dependent Vasomotor Dysfunction in Infants After Cardiopulmonary Bypass./ Krispinsky L.T. [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* 2020 V.21(1):42-49. doi: 10.1097/PCC.0000000000002049
21. High Preoperative Serum Syndecan-1, a Marker of Endothelial Glycocalyx Degradation, and Severe Acute Kidney Injury after Valvular Heart Surgery./ Kim H.B. [et al.] // *J Clin Med.* V. 2020 Jun 10;9(6):1803. doi: 10.3390/jcm9061803.
22. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with in vitro endothelial hyperpermeability and increased angiopoietin-2 levels./ Dekker N. [et al.] // *Crit Care.* 2019. №117. doi.org/10.1186/s13054-019-2418-5.
23. Microvascular Alterations During Cardiac Surgery Using a Heparin or Phosphorylcholine-Coated Circuit. / Dekker N. [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* V. 34. 2019. doi:10.1053/j.jvca.2019.10.012
24. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. / C. Nussbaum [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2015. V. 150(6). P.1474-1481. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.050.
25. Prolonged Cardiopulmonary Bypass is Associated With Endothelial Glycocalyx Degradation./ Robich M. [et al.] // *J. Surg. Res.* 2020 V. 251:287-295. doi: 10.1016/j.jss.2020.02.011.
26. Reduced Systemic Nitric Oxide Bioavailability Parallels Microvascular Endothelial Dysfunction during Cardiopulmonary Bypass./ Ugenti V. [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* 2021 V.117(3):554-7
27. Reduction of vascular leakage by imatinib is associated with preserved microcirculatory perfusion and reduced renal injury in a rat model of cardiopulmonary bypass./ Koning N.J. [et al.] // *Br. J. Anaesth.* 2018 V. 120(6):1165-75.
28. Vascular Endothelial Dysfunction during Cardiac Surgery: On-Pump versus Off-Pump Coronary Surgery. / Brettner F. [et al.] // *Eur Surg Res.* 2017. V.58(5-6). P. 354-368. doi: 10.1159/000480431.
29. Vasculotide, an angiopoietin-1 mimetic, reduces pulmonary vascular leakage and preserves microcirculatory perfusion during cardiopulmonary bypass in rats. / Dekker N. [et al.] // *Br J Anaesth.* 2018. V.121(5). P. 1041-1051. doi.org/10.1016/j.bja.2018.05.049

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

А.А. Мусаев

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.87.22

УДК 616.348-002-089-053.2

Изучено влияние первичного перитонеального дренирования (ПД) на динамику внутрибрюшного давления и исход лечения недоношенных новорожденных (НДН) с тяжелой стадией некротизирующего энтероколита (НЭК) с очень низкой массой тела при рождении.

ПД, снижая внутрибрюшное давление, улучшает функцию легких и печени и стабилизирует состояние, осуществляет своеобразную детоксикацию за счет снижения уровня токсичной жидкости, определяет характер выпота, свидетельствующего о некробиозе кишечной стенки, тем самым окончательно диагностирует перфорацию. Общая выживаемость при ПД представляется более высокой, и следует предположить, что предпочтительнее при тяжелых стадиях НЭК до лапаротомии применять ПД, избегая таким образом осложнений, связанных с прямыми лапаротомиями.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, некротический энтероколит, первичное перитонеальное дренирование, внутрибрюшное давление.

The influence of primary peritoneal drainage (PD) on intra-abdominal pressure dynamics and outcome of treatment of preterm neonates (PN) with severe necrotizing enterocolitis (NEC) with very low birth body mass was studied.

The peritoneal drainage reducing intra-abdominal pressure, improves lung and liver function and stabilizes the condition, performs a kind of detoxification by reducing the level of toxic fluid, determines the nature of the weaning, indicating necrosis of the intestinal wall, thus, it definitively diagnoses the perforation. Overall the survival with PD is higher, and it should be assumed that it is preferable in the severe stages of NEC before laparotomy to apply PD, thus avoiding complications associated with direct laparotomy.

Keywords: premature newborn, necrotic enterocolitis, primary peritoneal drainage, intra-abdominal pressure.

МУСАЕВ Аллахверди Айдын оглы – к.м.н., Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан, med_avtor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4075-9770>.

Введение. Чрескожное введение дренажа Пенроуза в брюшную полость новорожденных с перфорацией кишечника было впервые описано Ein SH и др. [7].

Первоначально эта процедура была рекомендована в качестве временной меры для недоношенных детей (НД) в

критическом состоянии с перфорацией стенки кишечника, вызванной некротизирующим энтероколитом. Была надежда, что дренирование воздуха и кала, собранных в брюшной полости в результате перфорации, облегчит симптомы абдоминального синдрома и сепсиса и позволит ребенку лучше

перенести последующую лапаротомию [5]. Еще в 2000 г. Cass DL и соавт. сообщили об использовании в течение 15 лет у НД с очень легким весом перитонеального дренирования (ПД) в качестве начальной меры лечения изолированной или осложненной перфорации кишечника, вызванной некротическим энтероколитом (НЭК) [6]. Результаты лечения НЭК с использованием ПД оказались неожиданными - были такими же, а возможно, и более эффективными, чем при лечении с помощью немедленной лапаротомии [3,19]. Некоторые исследователи рекомендуют ПД в первую очередь на стадиях НЭК, когда отмечается перфорация при крайне малом весе НД. В целом клиницисты придают большое значение ПД при тяжелых формах НЭК. ПД даже при тяжелой стадии НЭК на ранней стадии может помочь в реанимации и выздоровлении тяжело больного ребенка, а в некоторых случаях может стать решающим хирургическим вмешательством [8,9].

В Великобритании хирурги используют ПД для стабилизации общего состояния у 95% пациентов и в качестве радикального лечения у 58%. Большинство хирургов используют ПД у новорожденных любого веса, в то время как другие не рекомендуют его у новорожденных с массой тела менее 1000 г [14].

Другие недавние исследования в литературе не обнаружили существенных преимуществ или вреда ПД по сравнению с лапаротомией [16].

Таким образом, в литературе нет единого мнения о том, следует ли выполнять лапаротомию после ПД или без него.

Цель исследования: с помощью рандомизированного клинического исследования определить, как первичное перитонеальное дренирование влияет на динамику внутрибрюшного давления и исход лечения недоношенных новорожденных с тяжелой стадией некротизирующего энтероколита с очень низкой массой тела при рождении.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 87 недоношенных новорожденных (НДН), находившихся на обследовании и лечении с диагнозом некротический энтероколит» в отделении реанимации НИИ педиатрии им Ф.Я. Фараджевой (Баку, Азербайджанская Республика) в период с 2010 по 2021 г. Среди них 13 (14,95%) имели экстремально низкую массу тела, 22 (25,29%) - очень низкую массу тела и 44 (50,57%) - низкую

массу тела (минимальная масса тела в среднем составляла 650 г). Лишь у 8 (9,19%) НДН максимальная масса тела составила 4200 г.

Из общего числа новорожденных мальчиков было 68 (78,16%), девочек - 19 (21,84%). Критериями включения в исследование были патология желудочно-кишечного тракта и клинические проявления некротизирующего энтероколита.

Наличие НЭК устанавливали анамнестическими, клиническими, лабораторными, микробиологическими, инструментальными и лучевыми (рентген, сонография) методами исследования. Также собраны данные о количестве тромбоцитов и лейкоцитов в день перфорации и рентгенологические данные о вздутии кишечника, пневматозе кишечника, газе в воротной вене, «безгазовом животе» и пневмоперитонеуме. Исследуемые переменные результата включали: физиологическое улучшение в течение первых 24 ч, 30-дневного периода, выживаемость и долгосрочную выживаемость. На основании полученных результатов исследований младенцев разделили на 2 группы: 1 группа - с подозрением на перфорацию НЭК - 57 (65,52%) пациентов и 2 группа - с установленным диагнозом перфорация кишечника - 30 (34,48%) пациентов. По распространенности заболевания при интраоперационном обследовании мы определили фокальное повреждение у 43 пациентов, мультифокальное повреждение - у 27, повреждение всех петель (панкишечное) - у 17 пациентов. Некоторые дооперационные показатели пациентов с НЭК отражены в табл. 1.

Внутрибрюшное давление измеряли с помощью катетера, введенного в мочевого пузырь, с помощью аппарата НД 500/75 («Тритон», Россия) РМ304.00.000РЭ (инвазивный аппарат низкого давления «Измеритель»). В случае пневмоперитонеума, если

пациент находился в тяжелом физиологическом состоянии и не подходил для лапаротомии, мы проводили экстренный лапароцентез (перитонеальное дренирование) с перитонеальным диализом и после стабилизации выполняли лапаротомию.

Определены день жизни, в который была заподозрена патология брюшной полости и в который была выполнена процедура ПД, продолжительность времени установки перитонеальных дренажей и время от ПД до начала и достижения полноценного кормления. Для выполнения лапароцентеза производили разрез кожи длиной 5 мм после обработки операционного поля в точке на 0,5-1,0 см выше крыла вздошной кости в правой или левой паховой области под местной анестезией 0,25% раствором новокаина. Всем пациентам процедура перитонеального дренирования выполнялась в отделении интенсивной терапии новорожденных. У всех больных эвакуировали воздух и содержимое кишечника через рану и вводили дренаж Пенроуза диаметром 6 мм в брюшную полость и фиксировали на кожу живота. В течение следующих 24-48 ч пациенты находились под тщательным наблюдением. Лапаротомия проводилась при любых признаках клинического ухудшения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено региональным этическим комитетом НИИ педиатрии им. К. Фараджевой. Все родители больных детей получили полную информацию об исследовании и подписали информированное согласие на добровольное участие в нём.

Статистические сравнения между группами проводились с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера, где

Таблица 1

Некоторые дооперационные показатели пациентов с НЭК (n=87)

Дооперационные показатели	Недоношенные младенцы с НЭК с подозрением на перфорацию	Недоношенные младенцы с НЭК с подтвержденным диагнозом перфорация	p
Масса тела младенца (г)	949 ± 330 (550-1,465)	708 ± 187 (320-910)	< 0, 05
Гестационный возраст (нед.)	27,8 ± 2,2 (24-30)	25,6 ± 1,6 (24-27)	< 0,05
Совокупные оценки по шкале Апгар	15,2 ± 2,1	12,9 ± 2,6	< 0,05

это необходимо, и значение $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты и обсуждение. Среди 87 младенцев с НЭК 2В, 3А и 3В перитонеальное дренирование с перитонеальным диализом выполнено в 57 случаях (1 группа); 30 недоношенных младенцев с тяжелой стадией НЭК оперированы без применения ПД (2 группа).

В табл. 2 отражено влияние ПД на динамику внутрибрюшного давления (ВБД) среди недоношенных детей, находящихся на различных стадиях тяжести НЭК.

Как видно из табл. 2, по мере увеличения степени тяжести НЭК уровень ВБД продолжал повышаться: 22 см вод. ст. при НЭК 2В, 37 см вод. ст. при НЭК 3А и 50 см вод. ст. при НЭК 3В.

Перитонеальное дренирование и постоянный прямой мониторинг внутрибрюшного давления выполнялись в 20 случаях среди недоношенных детей на стадии НЭК 2В, у пациентов с НЭК 3А – в 25 случаях и у пациентов с НЭК 3В – в 18 случаях.

Среди 87 НДН с установленным диагнозом НК в 30 (34,48%) случаях младенцы подвергались лапаротомии без выполнения предварительной ПД.

В табл. 3 отражены характер выполненных операций и летальность.

Как видно из табл. 3, среди 29 пациентов с НЭК 3А ВБД находилось на уровне $37,0 \pm 3,2$ см; из них у 25 (86,2%) недоношенных младенцев до лапаротомии применено ПД, после чего удалось снизить ВБД до $22,0 \pm 2,2$ см с последующей лапаротомией; в послеоперационном периоде из указанных 25 младенцев умерли 3 (12%) пациента. 4 (13,8%) новорожденных с НЭК 3А были оперированы без предварительного ПД, и все они умерли.

У 40 пациентов с НЭК 2В в 20 (50%) случаях из-за высокого ВБД ($22,3 \pm 5,1$ см) применено ПД, после чего ВБД снизилось до $16,2 \pm 4,1$ см, что позволило выполнить лапаротомию в более благоприятных условиях; послеоперационная летальность среди указанных 20 младенцев с НЭК 2В составила 15% (3 младенца). Из этой группы в 20

случаях недоношенные дети с НЭК 2В, взяты на операцию без предварительного ПД; после операции из них умерли 5 (25%) детей.

У пациентов с НЭК 3В до операции ВБД достигало $50,0 \pm 4,5$ см. В 6 случаях они взяты на операцию по поводу перфорированного НЭК без предварительного ПД, и после операции из них умерли 3 (50%) пациента. В остальных 12 случаях с НЭК 3В было применено ПД, которое способствовало снижению ВБД до $37,0 \pm 3,3$ см; после лапаротомии из указанных 12 пациентов умерли 4 (33,3%) пациента.

Таким образом, летальность среди 57 недоношенных детей с НЭК, получивших первичный перитонеальный дренаж с последующей лапаротомией, составляла 21,05% (12 пациентов), тогда как у оперированных без предварительного перитонеального дренирования – 23,33% (7 пациентов).

Некротический энтероколит – опасное для жизни заболевание органов пищеварения, возникающее в неонатальном периоде. НЭК трудно диагностировать на ранней стадии, и прогноз неблагоприятный [20]. У недоношенных детей с низкой массой тела при появлении симптомов, относящихся к некротическому энтерокоlitу, первостепенной задачей является определение степени тяжести патологического процесса и тактики метода лечения. Так как у таких детей из-за недоношенности наряду с основным заболеванием нарушение функции легких, кровообращения и надпочечниковой недостаточности, а также других заболеваний незрелости риски лапаротомии значительны. При решении о необходимости хирургического метода лечения в дополнение к анестезиологическим проблемам у подобных новорожденных необходимо поддержание тела температура, баланса жидкости и газообмена; кроме этого, у этих пациентов существуют хирургические проблемы при решении устранения источника перитонита, создании кишечных анастомозов или стомы и избежать повреждения органов брюшной полости. [11,21]. Хирургические стадии НЭК встречаются в среднем у 50% заболевших детей. Уровень смертности варьирует от 20 до 30%; в группе детей, перенесших хирургическое вмешательство, – до 50% [1,11]. Прогрессирующим течением заболевания считают клиническое и лабораторное ухудшение состояния ребёнка с установленным ранее диагнозом НЭК (I и II стадии), а также отсутствие клинического и лаборатор-

Таблица 2

Влияние ПД на динамику ВБД среди недоношенных детей, находящихся на различных стадиях тяжести НЭК

Стадии НЭК (n=87)	Число ПД, 57 (%)	Внутрибрюшное давление (см вод.ст.)	
		перед ПД	после ПД
2В n=40	20(50)	22,3±5,1	16,2±4,1
3А n=29	25(86,2)	37,0± 3,2	22,0± 2,2
3В n=18	12(66,67)	50,0±4,5	37,0± 3,3

Таблица 3

Характер применяемых методов операций и летальности у недоношенных детей с НЭК

Методы операций (n=87)	ПД+лапаротомия n=57			Лапаротомия без предварительного ПД n=30		
	НЭК 3А n=25	НЭК 2В n=20	НЭК 3В n=12	НЭК 3А n=4	НЭК 2В n=20	НЭК 3В n=6
Резекция кишки +анастомоз (n=9)	1	5	1		2	
Резекция кишки + энтеростомия (n=14)	2	5	2	1	2	2
Резекция кишки+ колостомы (n=8)	1	-	1	1	3	2
Резекция кишки+ Т обр. анастомоз+илеостомия (n=6)	3	2	1			
Илеостомия (n=43)	17	8	6	1	9	2
Еюностомия (n=7)	1	-	1	1	4	
Летальность n=19 (21,84%)	3(12%)	3(15%)	4(33,3%)	4(100%)	5(25%)	3(50%)

ного эффекта проводимой терапии и появление признаков трансмурального инфаркта/перфорации кишечной стенки. В этих случаях следует тщательно взвешивать такие признаки трансмурального инфаркта кишечной стенки, как отек, гиперемия и (или) цианоз передней брюшной стенки; выраженное/нарастающее вздутие живота; нарастающий и (или) рефрактерный к интенсивной терапии метаболический ацидоз; тяжелая тромбоцитопения и повторные положительные посевы крови; статичная петля кишки на серии рентгенограмм; нарастание асцита, газ по ходу портальных сосудов печени по результатам УЗИ. При выявлении свободного газа в брюшной полости на фоне перечисленных симптомов следует признать перфорацию стенки кишки. Именно для адекватного лечения недоношенных детей с наличием вышеуказанных симптомов Ein SH et al. предложили перитонеальный дренаж как альтернативный метод к терапевтическим. После применения ПД у некоторых пациентов с умеренной тяжестью НЭК на фоне проводимой консервативной терапии состояние прогрессивно улучшалось и у пациентов с тяжелой степенью НЭК удавалось добиться адекватных показателей сердечно-сосудистой системы для оперативных вмешательств [7].

В большинстве учреждений процедура избирательно применялась у самых маленьких недоношенных детей (от 750 до 1000 г), которые не могут перенести лапаротомию медленно [4].

Roy A. и соавт. отмечают, что пневмоперитонеум, хотя и является единственным абсолютным доказательством перфорации кишечника, не может предсказать степень заболевания. ПД является полезной стабилизирующей процедурой, но наличие любого из критериев НЭК, связанных с тяжелым заболеванием, требует быстрого решения в пользу лапаротомии. Однако отсутствие этих признаков не может исключать обширный или прогрессирующий НЭК, а отсутствие улучшения после дренирования брюшины также требует экстренной лапаротомии, независимо от массы тела при рождении или гестационного возраста [18].

По данным Ein SH et al., из 77 недоношенных младенцев с установленным диагнозом НЭК 37 пациентов лечились с помощью перитонеального дренирования, а 40 – с первичной лапаротомией. Среди пациентов, получавших лечение ПД, почти одна

треть полностью выздоровела без необходимости лапаротомии, а общая выживаемость составила 56%. Ein SH et al. пришли к выводу, что ПД следует использовать только у недоношенных детей с весом менее 1500 г и с рентгенологически подтвержденным НЭК; они также предупреждали, что ПД может быть бесполезно при флегмоне и что лапаротомию следует проводить при отсутствии улучшения в течение 24 ч после ПД [7].

В последующем и другие клиники-сты показывали аналогичные результаты. Однако перфорация кишечника у новорожденных может возникнуть без признаков НЭК [12, 20].

По сравнению с перфорацией, связанной с НЭК, изолированная перфорация кишечника чаще возникает и у большинства недоношенных детей с самым низким показателем по шкале Апгар.

Cass DL et al. сообщают, что у новорожденных, перенесших ПД, течение изолированной перфорации обычно улучшается и требуется последующая лапаротомия лишь в редких случаях для резекции стриктуры или персистирующего свища. Однако для другой группы пациентов, перенесших ПД по поводу перфорации НЭК, результаты были гораздо хуже. Хотя ПД позволило многим из этих младенцев выжить в течение месяца, большинство из них в конце концов умерли из-за осложнений со стороны легких, печени и продолжающегося сепсиса. Хотя некоторые могут возразить, что этим новорожденным, возможно, было бы лучше помочь в раннем возрасте, сделать лапаротомию и санацию некротических тканей, но у большей части у этих пациентов был панкреатический некроз, и выживаемость не сильно отличается от той, о которой сообщают другие при сходных панкреатических заболеваниях [6].

Для новорожденных с перфорацией, вызванной некротизирующим энтероколитом, перитонеальный дренаж может обеспечить начальную стабилизацию. Однако большинству из этих младенцев потребует последующая лапаротомия, и их долгосрочная выживаемость остается низкой. Мы заключаем, что перитонеальный дренаж следует использовать в качестве первоначального лечения для всех новорожденных с низкой массой тела при рождении и изолированной перфорацией кишечника.

По мнению Li W et al. (2022), нет существенной разницы в смертности между дренированием брюшины и

лапаротомией в качестве первоначального хирургического вмешательства [10].

Rao SC et al. считают, что стандартным хирургическим лечением детей раннего возраста с перфоративно-некротическим энтероколитом или спонтанной перфорацией кишечника является лапаротомия с резекцией некротического или перфорированного сегмента кишки [17]. Перитонеальный дренаж является альтернативным подходом к ведению таких детей.

Другие клиницисты перитонеальный дренаж чаще использовали в качестве начальной хирургической процедуры для лечения спонтанной перфорации кишечника по сравнению с хирургическим НЭК; смертность была выше у младенцев, которым первоначально проводилось перитонеальное дренирование по сравнению с теми, кто перенес первичную лапаротомию [15].

Как утверждают Mishra P. соавт. (2015), первичное ПД по-прежнему полезно для пациентов без признаков некротизирующего энтероколита [13].

Argumosa Salazar Y. et al. выполнили 12 пациентам первоначальную лапаротомию, 10 пациентам провели перитонеальное дренирование с последующей лапаротомией и 3 пациентам установили перитонеальный дренаж. Они установили, что выживаемость была выше в группе, перенесшей первичную лапаротомию, с общей смертностью 32% [2].

Нами были проанализированы результаты обследования и лечения 87 недоношенных детей с тяжелыми формами НЭК 2В, 3А и 3В (по классификации J.M. Bell и соавт. в модификации M.C. Walsh and R.M. Kliegman).

При диагностике и выборе методов лечения недоношенных детей с подозрением на НЭК мы придерживались общепринятого протокола для указанной патологии, обращая особое внимание на показатели внутрибрюшного давления, являющиеся одним из этиопатологических факторов развития тяжелой стадии НЭК.

При ПД мы пытались не только снизить внутрибрюшное давление и стабилизировать состояние, но и определить характер выпота, т.е. наличие пахнущего фиброзного секрета, что свидетельствует о некробиозе кишечной стенки. Воздух и патологическое содержимое эвакуировали через дренажную трубку, помещенную в брюшную полость. Полученная жидкость позволила оценить характер экссудата, снизить внутрибрюшное давле-

ние, в некоторой степени уменьшить развитие патологического давления и подготовить больного к операции. Лапароцентез и дренирование брюшины при перфорации желудочно-кишечного тракта являются патогенетически обоснованным методом лечения, повышающим клиническую эффективность. Появление не менее 1 мл желто-коричневого или зеленого мутного раствора из брюшной полости при аспирации, а также выделение газа свидетельствовали о некрозе кишечника, перфорации кишечной стенки и перитоните, в зависимости от которого нами была выбрана дальнейшая тактика лечения.

По нашему мнению, необходимыми являются дренирование брюшины и промывание брюшной полости (через двухпросветную трубку, введенную путем лапароцентеза) с аспирацией патологической жидкости из лапароцентезной трубки. Использование этого метода позволяет удалить из брюшной полости свободный воздух, воспалительную жидкость и эндотоксин, улучшить работу сердца и вентиляцию легких за счет снижения внутрибрюшного давления. Клинический эффект лапароцентеза и дренирования брюшной полости связан с устранением высокого внутрибрюшного давления, патофизиологическими проявлениями которого являются острая дыхательная недостаточность, острая печеночная недостаточность, нарушения вентиляции легких вплоть до развития острой печеночной недостаточности.

В ряде случаев ПД способствует регрессу патологического процесса даже у больных, которым не проводилась лапаротомия.

Выводы.

1. Для новорожденных с тяжелыми стадиями некротизирующего энтероколита в качестве первоначального лечения следует использовать перитонеальный дренаж, так как ПД может обеспечить начальную стабилизацию; большинству из этих младенцев потребуется последующая лапаротомия.

2. У недоношенных детей с некротическим энтероколитом перитонеальный дренаж, снижая внутрибрюшное давление, улучшает функцию легких и печени и стабилизирует состояние, осуществляет своеобразную детоксикацию за счет снижения уровня токсичной жидкости, скопившейся в брюшной полости; определяет характер выпота, т.е. наличие пахучих, фиброзных выделений, свидетельствующих о не-

кробиозе кишечной стенки, тем самым окончательно диагностирует перфорацию.

3. Перитонеальное дренирование позволяет выполнить лапаротомию по поводу некроза кишечника на фоне более благоприятных показаний, экономия времени на коррекцию жизненно важных функций. В ряде случаев перитонеальное дренирование подтверждает отсутствие показаний к лапаротомии и с уверенностью оправдывает продолжение консервативной терапии.

4. Общая выживаемость при использовании ПД представляется более высокой, и следует предположить, что предпочтительнее при тяжелых стадиях НЭК до лапаротомии с целью снижения ВБД и санации брюшной полости применять ПД, избегая, таким образом, осложнений, связанных с прямыми лапаротомиями.

5. Однако, несмотря на успех, которого мы и другие добились с помощью ПД в ведении недоношенных детей с тяжелыми формами НЭК, трудно сказать, насколько эффективнее первичное ПД, чем лапаротомия без предварительного ПД.

Литература

1. Аболина Т.Б., Цап Н.А., Чудаков В.Б. Хирургические результаты лечения некротического энтероколита у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8 .ст1.(Приложение) 1
2. Argumosa Salazar Y, Fernández Córdoba MS, González Piñera J, [et al.] [Necrotizing enterocolitis and intestinal perforation in very low weight premature infants: which is the best surgical option?]. *Cir Pediatr*. 2011 Aug;24(3):142-5. (In Spanish).
3. Azarow KS, Ein SH, Shandling B, et al. Laparotomy or drain for perforated necrotizing enterocolitis: Who gets what and why? *Pediatr Surg Int* 12:137-139, 1997
4. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, [et al.]. Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants With Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2021 Oct 1;274(4):e370-e380. doi: 10.1097/SLA.0000000000005099.
5. Carpenter JL, Fallon SC, Swartz SJ, et al. Outcomes after peritoneal dialysis catheter placement. *J Pediatr Surg*. 2016 May;51(5):730-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.011.
6. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, Nuchtern JG, Minifee PK, Wesson DE. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg*. 2000 Nov; 35(11):1531-6. doi: 10.1053/jpsu.2000.18299.
7. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1977 Dec;12(6):963-7. doi: 10.1016/0022-3468(77)90607-8.
8. Jakaitis BM, Bhatia AM. Definitive peritoneal drainage in the extremely low birth weight infant with spontaneous intestinal perforation: predictors and hospital outcomes. *J Perinatol*. 2015 Aug; 35(8):607-11. doi: 10.1038/jp.2015.23.
9. Lessin MS, Luks FI, Wesselhoeft CW, et al. Peritoneal drainage as definitive treatment for intestinal perforation in infants with extremely low birth weight (<750 g). *J Pediatr Surg*. 1998 Feb;33(2):370-2. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90465-1.
10. Li W, Tang J, Zhu Z, Tang W. Initial surgical treatment of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy. *Eur J Pediatr*. 2022 Jul;181(7):2593-2601. doi: 10.1007/s00431-022-04454-3.
11. Luig M, Lui K; NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years // *J Paediatr Child Health*. 2005 Apr;41(4):169-73. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00582.x.
12. Mao W, Jiang S, Shen C, Zhu H, Wang Y, Zeng L, et al. Spontaneous intestinal perforation among very preterm infants in China: a multicenter cohort study. *Transl Pediatr*. 2024 Apr 30;13(4):542-554. doi: 10.21037/tp-23-584.
13. Mishra P, Foley D, Purdie G, Pringle KC. Intestinal perforation in premature neonates: The need for subsequent laparotomy after placement of peritoneal drains. *J Paediatr Child Health*. 2016 Mar; 52(3):272-7. doi: 10.1111/jpc.13013.
14. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2225-34. doi: 10.1056/NEJMoa054605.
15. Raba AA, Coleman J, Cunningham K. Evaluation of the management of intestinal perforation in very low birth infants, a 10-year review. *Acta Paediatr*. 2024 Apr;113(4):733-738. doi: 10.1111/apa.17069.
16. Ramaswamy R., Hegab S.M., Mugheri A., Mukattash, Gh. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: single-centre experience from Saudi Arabia. *Annals of Pediatric Surgery*: April 2016;12 (2): 43-46 DOI: 10.1097/01.XPS.0000481343.28971.ad
17. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD006182. doi:10.1002/14651858.
18. Roy A, Tayeb M, Khogeer SS, Al-Salem AH. Predictors of gangrenous necrotizing enterocolitis and extent of disease. Early laparotomy versus peritoneal drainage. *Saudi Med J*. 2005 Mar;26(3):447-52.
19. Sola JE, Tepas JJ 3rd, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):95-100. doi: 10.1016/j.jss.2009.05.007.
20. Solis-Garcia G, Pierro A, Jasani B. Laparotomy versus Peritoneal Drainage as Primary Treatment for Surgical Necrotizing Enterocolitis or Spontaneous Intestinal Perforation in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)*. 2023 Jul 6;10(7):1170. doi: 10.3390/children10071170.
21. Wu S, Di S, Liu T, Shi Y. Emerging prediction methods for early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 16;9:985219. doi: 10.3389/fmed.2022.985219.

С.К. Кононова

ПРЕДПОСЫЛКИ К РАЗВИТИЮ НЕЙРОЭТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.23

УДК 616.8:17

В последние десятилетия сформировалось новое междисциплинарное направление исследований в области нейробиологии – нейроэтика. Целью статьи является обсуждение возможности внедрения нейроэтики в клиническую практику, так как для обследования, лечения, реабилитации и профилактики нейропатологии применяются сложные комплексные методы, отличающиеся от традиционных. На этапах лечения, реабилитации и профилактики нейродегенеративных заболеваний возникают этические вопросы и дилеммы, которые вынуждают медицинских работников принимать решения, размышляя о моральных проблемах, возникающих в процессе работы.

Ключевые слова: биоэтика, нейроэтика, нейропатология, нейродегенеративные заболевания, Республика Саха (Якутия).

In recent decades, a new interdisciplinary field of research in the field of neuroscience - neuroethics has been formed. The article is aimed at discussing the possibility of introducing neuroethics into clinical practice, since complicated complex methods are used for examination, treatment, rehabilitation and prevention of neuropathology, which differ from traditional ones. At the stages of treatment, rehabilitation and prevention of neurodegenerative diseases, ethical questions and dilemmas occur that force health care professionals to make decisions by reflecting on the moral problems arising in the process of work.

Keywords: bioethics, neuroethics, neuropathology, neurodegenerative diseases, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Применение геномных технологий в клинической практике медико-генетической консультации Республиканской больницы № 1 - Национального центра медицины (МГК РБ №1-НЦМ) на несколько лет опередило научные молекулярно-генетические исследования, в частности генетическое изучение популяций Республики Саха (Якутия) и геномный анализ некоторых распространенных у коренных жителей наследственных болезней. Внедрение молекулярных методов в практику МГК было сопряжено с методическими и этическими проблемами ДНК-диагностики как рутинного анализа по обнаружению мутаций генов у пациентов, обратившихся за медико-генетической помощью. Первыми пациентами, как ожидалось, были пациенты с нейродегенеративными наследственными заболеваниями (НДЗ), в частности со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа (СЦА1), которая встречается в Якутии с частотой 46 : 100000 [3], и с миотонической дистрофией (МД) - 21,3:100000 [1]. До 2000 г. в МГК Якутии не было своей молекулярно-генетической лаборатории, поэтому отсутствовал опыт генетических анализов и принципов медико-генетического консультирования, связанных с ДНК-тестированием наследственных болезней.

Моральные вопросы, касающиеся автономии личности, конфиденциальности, доступности генетической информации, понимания ее пациентом, обсуждались нами коллегиально, решения принимались в соответствии с международными стандартами биоэтической регламентации медико-генетического консультирования и генетических исследований с участием человека.

Нам необходимо было установить алгоритмы взаимоотношений врача и пациента при направлении на ДНК-тестирование, с учетом этноспецифических и психологических аспектов генетического консультирования; предоставить пациенту форму информированного добровольного согласия (ИДС) на пресимптоматическое ДНК-тестирование, разработать порядок действий медицинского персонала при направлении пациента на пренатальную диагностику некоторых моногенных заболеваний, диагностируемых в МГК РБ №1-НЦМ.

Биоэтические исследования в Якутии проводились параллельно с внедрением молекулярно-генетических методов диагностики наследственных заболеваний в клиническую практику, в результате этого принимались этические правила и принципы, в соответствии с нашими локальными условиями работы [2,4].

В последние десятилетия сформировалось новое междисциплинарное направление исследований в области нейробиологии – нейроэтика

[20,23,32]. Наиболее интенсивно инновационные нейротехнологии развиваются в Национальных институтах здоровья (США), там же возникло собственное профессиональное сообщество (International Neuroethics Society), которое занимается этическими и социальными противоречиями и рабочими проблемами специалистов в области неврологии, включая нейронауку [11, 13, 16,32].

Врачам-неврологам важно развивать знакомство с анализом этических проблем нейробиологических исследований и нормативными вызовами, возникающими в результате опыта работы с пациентами с неврологическими заболеваниями и лицами, осуществляющими уход для обеспечения качественной медицинской практики [11,32].

В данной статье обсуждаются основные вопросы нейроэтики и возможность внедрения нейроэтики в клиническую практику Якутии.

Деятельность Центра нейродегенеративных заболеваний в клинике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЦНДЗ ЯНЦ КМП) имеет предпосылки к развитию нейроэтики, так как:

- одним из основных направлений в ЯНЦ КМП является нейронаука;
- особенностью научной деятельности клиники является исследование определенного контингента пациентов с нейропатологией, в том числе с редкими и неизученными формами;
- распространенные в Якутии ней-

родегенеративные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой современности;

- для обследования, лечения, реабилитации и профилактики нейропатологии применяются сложные комплексные методы, отличающиеся от традиционных;

- на этапах обследования, лечения, реабилитации и профилактики возникают этические вопросы и дилеммы, которые вынуждают медицинских работников принимать решения, размышляя о моральных проблемах, возникающих в процессе работы.

Проблемы невротики в клинической практике. При оказании помощи, ориентированной на пациента, совместное принятие решений рассматривается как предпочтительная форма принятия медицинских решений [24,25]. Это партнерство, которое позволяет клиницистам и пациентам принимать решения, связанные со здоровьем и уходом, лечением, управлением или поддержкой, основываясь на наилучших имеющихся клинических данных и собственных ценностях и предпочтениях пациента [31].

Наиболее важной категорией данного вопроса является процесс коммуникации, который состоит из пяти этапов: разделения целей, обмена информацией, обсуждения, взаимного согласия и последующих действий. В зависимости от условий возможны варианты лечения, плана ухода или реабилитации. Учитываются индивидуальные желания и ожидания в отношении лечения / ухода, включая информационные потребности, собственные мнения, предпочтения / ценности, содержащие то, что является наиболее важным для пациента. Клиницисты дополняют рекомендации, делясь своим клиническим опытом, некоторыми примерами

из предыдущего опыта, связанными с заболеванием и его лечением [5]. Для более глубокого понимания медицинские работники предоставляют пациентам и их родственникам достаточно времени для более детального обдумывания этой информации и даже сбора дополнительной информации дома без какого-либо стресса или давления [26].

Представители пациента, сам пациент и врач обсуждают и, в конечном итоге, приходят к консенсусу относительно диагностических решений и дальнейших планов лечения [27]. Они принимают решения вместе и совместно согласовывают их [6,7].

В клиниках, связанных с научно-исследовательской деятельностью, возникает необходимость включения в исследовательский проект лиц с когнитивными нарушениями, для которых требуется оформление ИДС. В связи с этим могут возникнуть предпосылки для различного рода нарушений прав пациента. Пациент относится к уязвимой группе участников научного исследования, данные лица часто недееспособны и не в состоянии уяснить большое количество сложной информации и не способны выразить свое согласие. В случаях старческой деменции, когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера и т.д. возможно вовлечение близких родственников или опекунов для оформления ИДС [17]. Большую роль в этической экспертизе научных проектов и защите прав пациентов играют этические комиссии и комитеты разного уровня.

Пациенты с НДЗ могут иметь когнитивные и психические нарушения той или иной степени, поэтому также остро будет выявляться проблема ИДС. Врачам исследователям в области нейронаук будет необходимо научиться

раскрывать достаточное количество информации в доступной форме и получать от пациентов подтверждение способности добровольно выбирать между вариантами согласия или отказа от вмешательства [31,22,30].

Обсуждение семейной истории является уязвимым опытом для некоторых пациентов с наследственными, неврологическими, психическими заболеваниями. Могут быть сценарии ограниченной осведомленности об истории здоровья членов своей семьи или отсутствие у пациента интереса к обсуждению семейной истории [19,21].

Но это не должно быть препятствием для участия пациентов в исследованиях. Можно заинтересовать пациента совместным построением генеалогического древа, как возможности незатейливо поговорить о семейной истории и помочь распознать поколения, затронутые заболеванием.

Уважительное и инклюзивное отношение к пациенту расширяет его возможности в принятии решений и выстраивает отношения в сфере здравоохранения, при которых пациент и невролог работают вместе как единая команда для обеспечения максимальной эффективности медицинской помощи [33].

Кроме этого, например, при генетическом тестировании в клинической неврологии может произойти случайное выявление непредвиденной генетической информации, совершенно не связанной с исследованием, которое имеет потенциальные неблагоприятные последствия как для пациента, так и для семьи [9].

Генетическое тестирование также может повлиять на членов семьи, непреднамеренно выявляя мутации у бессимптомных лиц из группы риска, которые ранее предпочитали избегать

Применяемые для лечения препараты и их побочные эффекты [18]

Препарат	Применение	Возможный эффект
Глюкокортикоиды	Купирование симптомов астмы, снижение недостаточности надпочечников, аутоиммунные состояния	Улучшение концентрации, психоз, снижение памяти, изменения настроения, улучшение памяти, особенно для эмоционально возбуждающих событий
Л-допа	Лечение Б П	Волнение, замешательство, психоз, возбуждение и тревога
Литий	Лечение психических заболеваний, биполярного расстройства	Возможное повышение мотивации благодаря профилактике признаков депрессии, уменьшение паранойи, помпезности и склонности к риску
Метилфенидат	Лечение СДВГ, гиперактивности, нарколепсии	Раздражительность, психоз, признаки повышенного внимания, спутанность сознания, улучшение рабочей памяти
Модафинил	Лечение нарушений сна, улучшение когнитивных функций при нарколепсии	Признаки агрессии или тревожности, усиление бдительности и внимания, улучшение рабочей памяти
Прамипексол	Лечение БП	Патологические азартные игры, гиперсексуальность, парафилии (например, педофилия), компульсивное поведение (например, навязчивый шопинг и переодевание)

этого знания (или не давали согласия на тестирование) и которые могут подвергнуться психологическому ущербу или дискриминации. Аналогичным образом генетическое тестирование может повлиять на семейные отношения, случайно выявив неверно установленное отцовство. Риск случайных генетических находок может быть особенно важен для участников педиатрических исследований и других лиц, у которых ограничены возможности. Такие участники могут обнаружить, что их будущая жизнь существенно изменилась или ограничена в результате решений родителей или опекунов направить их на исследования, включающие генетическое тестирование [9].

Перспектива разработки фармацевтических препаратов, разработанных специально для улучшения когнитивных, аффективных и мотивационных процессов, подняла ряд этических вопросов. Они вызывают серьезные опасения, так как, возможно, эти фармацевтические препараты могут использоваться для улучшения здоровья людей неприемлемыми способами, а также они могут противоречить самой природе человека, потому что могут иметь серьезные побочные эффекты (таблица).

Ежегодно потребляются буквально миллионы доз фармпрепаратов, влияющих на когнитивные способности и аффекты, эмпирический и философский анализ их воздействия является задачей нейроэтики [18].

Фармацевтические препараты влияют на важные элементы принятия моральных решений и поведения человека. Некоторые агонисты дофамина (прамипексол и др.), используемые для лечения болезни Паркинсона (БП), могут являться примерами лекарств с возможными морально важными поведенческими эффектами (последствиями). В публикациях обсуждаются случаи, что данные препараты вызывали склонность к азартным играм и гиперсексуальность у некоторых людей [28,12].

Анксиолитики — препараты, используемые для лечения расстройств, связанных с чрезмерной тревожностью, также могут оказывать морально значимое воздействие, учитывая, что тревога может омрачать принятие решений, в том числе моральных [10].

Таким образом, оценка влияния фармацевтических препаратов на когнитивные и поведенческие функции требует не только дальнейших научных исследований, но и важных моральных выводов.

Несколько поколений назад невозможно было представить такие технологии, как нейровизуализация, стимуляция мозга, нейронные имплантаты, структуры и области мозга, мобильные технологии, улучшение когнитивных функций, интерфейсы мозг-компьютер, робототехника, экзоскелеты, искусственный интеллект и т.д. Например, исследования функциональной МРТ постепенно поднимают новые этические проблемы, поскольку множатся исследования нейронных моделей, связанных с принятием решений, восстановлением памяти, личностными чертами, поведением, восприятием окружающих раздражителей [29]. Различные психические состояния и процессы с активностью нейронов в определенных областях мозга однажды могут быть использованы для расшифровки психической активности, могут найти применение, не связанное с медициной или биологией, потенциальное злоупотребление, направленное на сбор информации, которая обычно запрещена законом [32]. Произошел существенный прогресс в области нейробиологических исследований, например, стало ясно, что результаты изучения клеток и механизмов деятельности мозга у экспериментальных животных и человека значительно отличаются [8]. В недавней публикации Gidonet al., 2020 в Science исследовали дендриты пирамидальных нейронов слоев 2 и 3 (L2/3) коры головного мозга человека *ex vivo* в острых срезах хирургически удаленной мозговой ткани неокортекса человека у пациентов с эпилепсией и опухолями. Впервые были описаны не зависящие от патологического процесса, тонкие механизмы дендритных Ca²⁺ аксональных потенциалов действий в нейронах человека, а также ранее неизвестные дендриты, не характерные для нейронов животных, которые, возможно, и отвечают за мыслительную деятельность человека [14, 15]. В «J Clin Invest» Fernández et al., 2021 опубликовал успешный опыт по имплантированию внутрикорковой матрицы (состоящую из 96 электродов) в зрительную кору 57-летней женщины с полной слепотой на 6-месячный период. Результаты позволили участнику эксперимента идентифицировать некоторые буквы и распознавать границы объектов [14,15].

Общество должно быть готово изучить этические соображения, связанные с нейронными модификаторами, в каждом конкретном случае и рассмотреть вмешательство, его цель, кто

его выбирает, кому это может принести пользу, а кому может быть причинен вред.

Например, DBS (глубокая стимуляция мозга) для улучшения симптомов психического расстройства, такого как депрессия, может быть этически, если доказано, что оно безопасно и эффективно, и если оно свободно выбрано полностью информированным взрослым. Однако DBS было бы этически проблематичным, если бы взрослого принуждали к его приему.

Руководящие принципы, разработанные профессиональными организациями, такими как неврологические ассоциации, могли бы оказать большую помощь в информировании общественности и оказании помощи медицинским работникам и другим заинтересованным сторонам в понимании нейронных модификаторов и их потенциальных преимуществ и рисков в различных обстоятельствах.

Закключение. Растущее осознание этических последствий нейробиологических исследований в мире сформировала область, которая стала известна как нейроэтика.

Нейроэтика пересекается с биоэтической этикой в том смысле, что нейроэтика также занимается этическими, правовыми и социальными последствиями результатов нейробиологических исследований, а также характером самого исследования.

Важность своей нервной системы, особая взаимосвязь между личностью и мозгом, влияние самой жизни человека на его неврологические функции порождают все больше новых этических и философских проблем.

Неврологи могут сотрудничать с учеными, занимающимися исследованиями в области нейроэтики, для продвижения клинической нейроэтики. Нейроэтика также может успешно сочетаться с другими специализациями в области неврологии, в частности, синергетическими специализациями, такими как нейрокротическая терапия, когнитивно-поведенческая неврология, инсульт, нейрореабилитация, нейрогенетика, глобальная неврология, нейрофизиология и нейропаллиативная помощь.

Данная работа поддержана Фондом президентских грантов № 24-1-012509.

Литература

1. Миотоническая дистрофия в РС(Я): популяционные особенности и подходы в ДНК-диагностике / А.Л. Сухомясова [и др.] // Якут-

ский медицинский журнал. 2003. №2. С.12-17.

Myotonic dystrophy in RS(Y): population features and approaches in DNA diagnostics / Sukhomiyasova A.L. [et al.] Yakut Medical Journal. 2003. No.2. P.12-17.

2. Организационные, методические и этические проблемы ДНК-диагностики моногенных заболеваний в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова [и др.] // Медицинская генетика. 2006. С.14-17.

Organizational, methodological and ethical problems of DNA diagnostics of monogenic diseases in the practice of medical and genetic counseling in Yakutia / Kononova S.K. [et al.] Medical genetics. 2006. P.14-17.

3. Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / А.И. Федоров [и др.] // Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 7(216). С. 29-30. DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30.

The prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: the current state / Fedorov A. I. [et al.] Medical genetics. 2020. Vol. 19, No. 7(216). P. 29-30. DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30.

4. Сравнение уровня тревожности у больных с моногенными наследственными заболеваниями нервной системы / Е.Е. Гуринова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2009. №2(26). С.80-83

Comparison of anxiety levels in patients with monogenic hereditary diseases of the nervous system / Gurinova E.E. [et al.] Yakut Medical Journal. 2009. No. 2(26). P.80-83

5. Aoki Y. Shared decision making for adults with severe mental illness: A concept analysis. *Jpn J Nurs Sci.* 2020;17(4):e12365. doi: 10.1111/jjns.12365.

6. Aoki Y, Yaju Y, Utsumi T, Sanyaolu L [et al] Shared decision-making interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;11(11):CD007297. doi: 10.1002/14651858.CD007297.pub3.

7. Antoniou R, Hausermann T, Sideman AB [et al] Moral reasoning through the eyes of persons with behavioral variant frontotemporal dementia. *Front Neurol.* 2023 Jul 10;14:1197213. doi: 10.3389/fneur.2023.1197213.

8. Benavides-Piccione R, Blazquez-Llorca L, Kastanauskaite A [et al] Key morphological features of human pyramidal neurons. *Cereb Cortex.* 2024; 34(5):bhae180. doi: 10.1093/cercor/bhae180.

9. Byrjalsen A, Tybjærg-Hansen A, Juul K [et al] Actionability and familial uptake following opportunistic genomic screening in a pediatric cancer cohort. *Eur J Hum Genet.* 2024 ;32(7):846-857. doi: 10.1038/s41431-024-01618-7.

10. Budić M, Galjak M, Rakić V. What drives public attitudes towards moral bioenhancement and why it matters: an exploratory study. *BMC*

Med Ethics. 2021; 22(1):163. doi: 10.1186/s12910-021-00732-1

11. Chiong W. Insiders and Outsiders: Lessons for Neuroethics from the History of Bioethics. *AJOB Neurosci.* 2020;11(3):155-166. doi: 10.1080/21507740.2020.1778118.

12. Drew DS, Muhammed K, Baig F [et al] Dopamine and reward hypersensitivity in Parkinson's disease with impulse control disorder. *Brain.* 2020; 143(8):2502-2518. doi: 10.1093/brain/awaa198.

13. Farahany N, Ramos KM. Neuroethics: Fostering Collaborations to Enable Neuroscientific Discovery. *AJOB Neurosci.* 2020;11(3):148-154. doi: 10.1080/21507740.2020.1778117.

14. Fernández E, Alfaro A, Soto-Sánchez C [et al] Visual percepts evoked with an intracortical 96-channel microelectrode array inserted in human occipital cortex. *J Clin Invest.* 2021;131(23):e151331. doi: 10.1172/JCI151331.

15. Gidon A, Zolnik TA, Fidzinski P [et al] Dendritic action potentials and computation in human layer 2/3 cortical neurons. *Science.* 2020; 367(6473):83-87. doi: 10.1126/science.aax6239.

16. Illes J, Bird SJ. Neuroethics: a modern context for ethics in neuroscience. *Trends Neurosci.* 2006; 29(9):511-7. doi: 10.1016/j.tins.2006.07.002.

17. Lovell K, Bee P, Brooks H [et al] Embedding shared decision-making in the care of patients with severe and enduring mental health problems: The EQUIP pragmatic cluster randomised trial. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201533. doi: 10.1371/journal.pone.0201533.

18. Levy N, Douglas T, Kahane G, Terbeck S, Cowen PJ, Hewstone M, Savulescu J. Are You Morally Modified?: The Moral Effects of Widely Used Pharmaceuticals. *Philos Psychiatr Psychol.* 2014;21(2):111-125. doi: 10.1353/ppp.2014.0023.

19. LoCastro M, Jensen-Battaglia M, Sanapala C [et al] Exploring the role of the oncologist in promoting shared decision making during treatment planning for older adults with acute myeloid leukemia. *J Geriatr Oncol.* 2024;15(5):101793. doi: 10.1016/j.jgo.2024.101793.

20. McDonald PJ. It Is Time to Expand the Scope and Reach of Neuroethics. *AJOB Neurosci.* 2019 Jul-Sep;10(3):128-129. doi: 10.1080/21507740.2019.1632968.

21. Niranjani SJ, Wallace A, Williams BR [et al] Trust but Verify: Exploring the Role of Treatment-Related Information and Patient-Physician Trust in Shared Decision Making Among Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Cancer Educ.* 2020;35(5):885-892. doi: 10.1007/s13187-019-01538-x.

22. Protheroe J, Brooks H, Chew-Graham C [et al] 'Permission to participate?' A qualitative study of participation in patients

from differing socio-economic backgrounds. *J Health Psychol.* 2013;18(8):1046-55. doi: 10.1177/1359105312459876.

23. Ramos KM, Grady C, Greely HT [et al] The NIH BRAIN Initiative: Integrating Neuroethics and Neuroscience. *Neuron.* 2019 ;101(3):394-398. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.024.

24. Sandman L, Munthe C. Shared decision-making and patient autonomy. *Theor Med Bioeth.* 2009;30(4):289-310. doi: 10.1007/s11017-009-9114-4

25. Schermer MHN, Richard E. On the reconceptualization of Alzheimer's disease. *Bioethics.* 2019;33:138-145. <https://doi.org/10.1111/bioe.12516>

26. Schön UK, Grim K, Wallin L [et al] Psychiatric service staff perceptions of implementing a shared decision-making tool: a process evaluation study. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2018;13(1):1421352. doi: 10.1080/17482631.2017.1421352.

27. Stacey D, Lewis KB, Smith M [et al] Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 1(1):CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub6.

28. Soileau LG, Talbot NC, Storey NR [et al] Impulse control disorders in Parkinson's disease patients treated with pramipexole and ropinirole: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2024 Apr;45(4):1399-1408. doi: 10.1007/s10072-023-07254-1

29. Tolchin B, Conwit R, Epstein LG, Russell JA; Ethics, Law, and Humanities Committee, a joint committee of the American Academy of Neurology, American Neurological Association, and Child Neurology Society. AAN position statement: Ethical issues in clinical research in neurology. *Neurology.* 2020;94(15):661-669. doi: 10.1212/WNL.0000000000009241.

30. Tam NT, Huy NT, Thoa le TB [et al] Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2015;93(3):186-98H. doi: 10.2471/BLT.14.141390.

31. Tate CE, Mami G, McNulty M [et al] Evaluation of a Novel Hospice-Specific Patient Decision Aid. *Am J Hosp Palliat Care.* 2024 ; 41(4):414-423. doi: 10.1177/10499091231190776.

32. Young MJ, Bernat JL. Emerging Subspecialties in Neurology: Neuroethics: An Emerging Career Path in Neurology. *Neurology.* 2022; 98(12):505-508. doi: 10.1212/WNL.0000000000000054.

33. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG [et al] Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. *JAMA.* 2020;323(1):70-81. doi: 10.1001/jama.2019.19003.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.А. Таппахов, А.Н. Ылахова, Н.В. Лугинов,
Л.Т. Оконешникова, Т.Я. Николаева, А.В. Булатов

ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ ПАХИМЕНИНГИТ КАК РЕДКАЯ ПРИЧИНА ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.24

УДК 616.831.95

В статье представлено описание собственного клинического наблюдения за женщиной 62 лет, которая на протяжении 5 мес. страдала головными болями. На МРТ головного мозга выявлено тотальное утолщение пахименингеальных оболочек, в особенности в лобно-теменных областях, и намета мозжечка. На основании клинической картины и нейровизуализационных данных пациентке выставлен диагноз идиопатический гипертрофический пахименингит. Проведенная терапия глюкокортикостероидами привела к регрессу болевого синдрома и снижению выраженности изменений на МРТ. В статье также обсуждаются сложности дифференциальной диагностики гипертрофического пахименингита с другими заболеваниями, которые имеют схожие нейровизуализационные изменения и клиническую картину.

Ключевые слова: гипертрофический пахименингит, твердая мозговая оболочка, головная боль, менингеальные знаки

The article presents a description of the clinical case of a 62-year-old woman who had been suffering from headaches for 5 months. MRI of the brain revealed pachymeningeal enhancement, especially in frontal-parietal regions, and tentorium cerebellum. Based on the clinical picture and neuroimaging data, the patient was diagnosed with idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Corticosteroid therapy resulted in regression of pain and reduction of MRI changes. The article also discusses the difficulties of differential diagnostics of hypertrophic pachymeningitis with other diseases, which can be imitated by clinical picture and changes on MRI images.

Keywords: hypertrophic pachymeningitis, dura mater, headache, meningeal signs

Введение. Гипертрофический пахименингит (ГПМ) – редкое заболевание, возникающее вследствие локального или диффузного утолщения твердой мозговой оболочки головного и / или спинного мозга [9]. Наиболее частыми проявлениями ГПМ являются головные боли, черепные невралгии, реже развиваются очаговые симптомы [5].

По патогенезу ГПМ может быть первичным и вторичным. Вторичные формы ГПМ развиваются на фоне инфекционных и неинфекционных заболеваний. Инфекционные причины включают туберкулез, грибковые инфекции, болезнь Лайма, сифилис; а неинфекционный ГПМ может развиваться на фоне системных воспалительных заболеваний, таких как гранулематоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, IgG4-ассоциированные заболевания, неопластические процессы. Первый

(идиопатический) ГПМ устанавливается при отсутствии причинных факторов [9, 12].

Распространенность ГПМ неизвестна, а научные данные о заболевании основаны на отдельных клинических наблюдениях.

Целью исследования являются описание собственного клинического наблюдения за пациенткой, у которой на основании клинико-нейровизуализационных данных был выставлен диагноз ГПМ, и обсуждение сложностей дифференциальной диагностики данного заболевания.

Клиническая часть. 62-летняя женщина, бухгалтер, проживает в сельской местности, госпитализирована в неврологическое отделение с жалобами на постоянные сильные головные боли в затылочной области, правой височной области сжимающего, ноющего, пульсирующего характера (ВАШ = 5-6 баллов), несистемное головокружение, шаткость при ходьбе, прерывистый сон и повышенную утомляемость.

Большой себя считает на протяжении 5 мес., когда на фоне повышения артериального давления до 170/... мм рт.ст. почувствовала болезненность и скованность в области шеи. Через несколько дней развились сильные головные боли сжимающего характера, преимущественно в затылочной области (ВАШ = 7-8 баллов). Головными болями женщина ранее практически

не страдала, редко определялись давящие головные боли, которые быстро купировались и которые связывала с повышением артериального давления, нарушениями сна или стрессами. Настоящие головные боли носили постоянный характер, усиливались при поворотах, наклонах головы, натушевании, не сопровождалась тошнотой, рвотой, однако пациентка отмечала фото- и фонофобию. На фоне головных болей нарушился сон и развилась повышенная утомляемость, резко снизилась работоспособность.

Пациентка лечение не получала. Спустя 2 мес. самостоятельно прошла магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, на которой выявлено тотальное утолщение пахименингеальных оболочек во всех отделах (рис. 1).

Несмотря на результаты МРТ пациентка обратилась к неврологу только спустя месяц, однако клинические проявления и изменения на томограммах головы были связаны с сосудистой энцефалопатией с синдромом вертебробазиллярной недостаточности. Назначена нейрометаболическая терапия, которая не привела к улучшению.

Также самостоятельно пациентка прошла ультразвуковое исследование сонных и позвоночных артерий, по результатам которого выявлен стеноз левой общей сонной артерии до 32%. Также самостоятельно обратилась к офтальмологу, выставлен диагноз: ги-

Медицинский ин-т СВФУ им. М.К. Аммосова: **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент; с.н.с. ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru, **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой.

Клинич. центр РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева: **ЫЛАХОВА Анастасия Николаевна** – врач-невролог, **ЛУГИНОВ Николай Васильевич** – к.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, **БУЛАТОВ Алквид Валентинович** – к.м.н., директор. **ОКОНЕШНИКОВА Людмила Тимофеевна** – зав. отд. РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева.

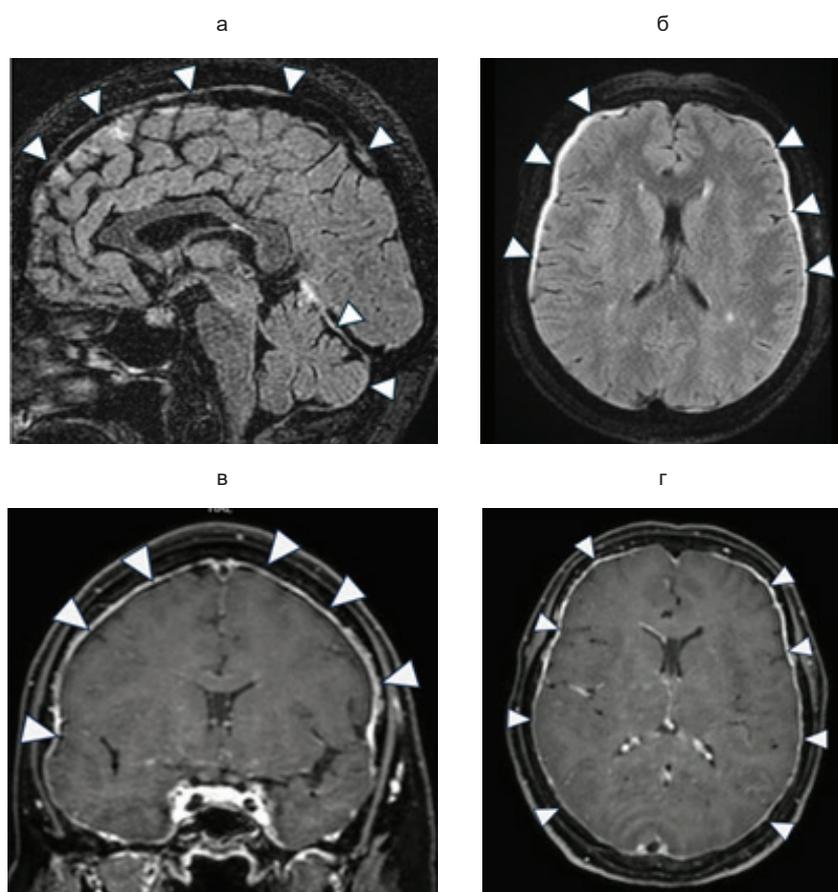


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки через 2 мес. после дебюта: а - сагиттальный срез, б - аксиальный срез, в режиме FLAIR определяется усиление сигнала от твердой мозговой оболочки, преимущественно в лобно-теменных отделах, и намета мозжечка; в, г – при контрастном усилении выявляется равномерное накопление контраста мозговой оболочкой. Стрелками указаны соответствующие изменения

перитоническая ангиопатия сетчатки 2 ст., миопия 1 ст., пресбиопия OU.

В связи с сохраняющимися головными болями на 5-м мес. от момента заболевания была направлена в сосудистый центр с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. После исключения инсульта пациентка переведена в общее неврологическое отделение.

Хронические заболевания: гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертония 3-й степени, риск ССО4; хроническая сердечная недостаточность 2А ст., 2 ФК; стенозирующий атеросклероз сонных артерий.

Постоянный прием препаратов: амлодипин 5 мг/сут, азилсартана медоксомил 20 мг/сут.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, приглушенные. Артериальное давление 130/80 мм

рт.ст., частота сердечных сокращений – 88 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание регулярное. Стул в норме.

В неврологическом статусе на момент поступления в отделение очаговые симптомы не выявлены, определяется легкая ригидность затылочных мышц, симптом Кернига 60° с обеих сторон. По шкале MoCA – 28/30 баллов (норма), HADS-D (депрессия) – 5 баллов (норма), HADS-A (тревога) – 7 баллов (норма).

Лабораторные анализы крови без воспалительных изменений, в биохимическом анализе крови выявлены признаки дислипидемии (повышение общего холестерина до 6,66 ммоль/л, триглицеридов до 2,98 ммоль/л, при нормальных показателях ЛПНП и ЛПВП).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием обнаружены ранее выявленные признаки утолщения твердой мозговой оболочки, рекомендовано дифференцировать внутричерепную гипотензию, гипер-

трофический пахименингит и нейросаркоидоз.

Проведенные общий и биохимический анализы спинномозговой жидкости патологию не выявили.

После проведения люмбальной пункции пациентка субъективно отмечала кратковременное улучшение, однако на следующий день головные боли возобновились.

Для исключения саркоидоза и других системных заболеваний проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, которая была в норме, а также проведено исследование крови на С-реактивный белок, АСЛО, ревматоидный фактор, все показатели были в рамках референсных значений.

На основании наличия общемозговой, менингеальной симптоматики, отсутствия данных за инфекционное и системное поражение (например, лихорадки, кашля, увеличения лимфоузлов, нормальные показатели спинномозговой жидкости и маркеров воспаления) с учетом утолщения твердой мозговой оболочки по результатам нейровизуализации пациентке выставлен диагноз идиопатический гипертрофический пахименингит.

Проведено лечение преднизолоном 90 мг/сут в течение 5 дней с последующим снижением дозы.

Начиная со 2-го дня проведения гормональной терапии отмечено значительное улучшение состояния в виде купирования менингеальной и общемозговой симптоматики.

На контрольном снимке МРТ головного мозга (20-й день нахождения в стационаре) отмечено значительное снижение ранее выявленного утолщения твердой мозговой оболочки и уменьшение накопления оболочки контрастного вещества (рис. 2).

С целью онкологического поиска проведен анализ на специфические маркеры (альфа-фетопротеин, СА 15-3, СА-125, СА 19-9), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза. По результатам исследований данные за онкологический процесс не получены.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона до полной отмены.

Катамнез пациентки прослежен на протяжении одного года, возобновления общемозговой и менингеальной симптоматики нет, продолжает работать по профессии.

Обсуждение. Нами представлено клиническое наблюдение за пациент-

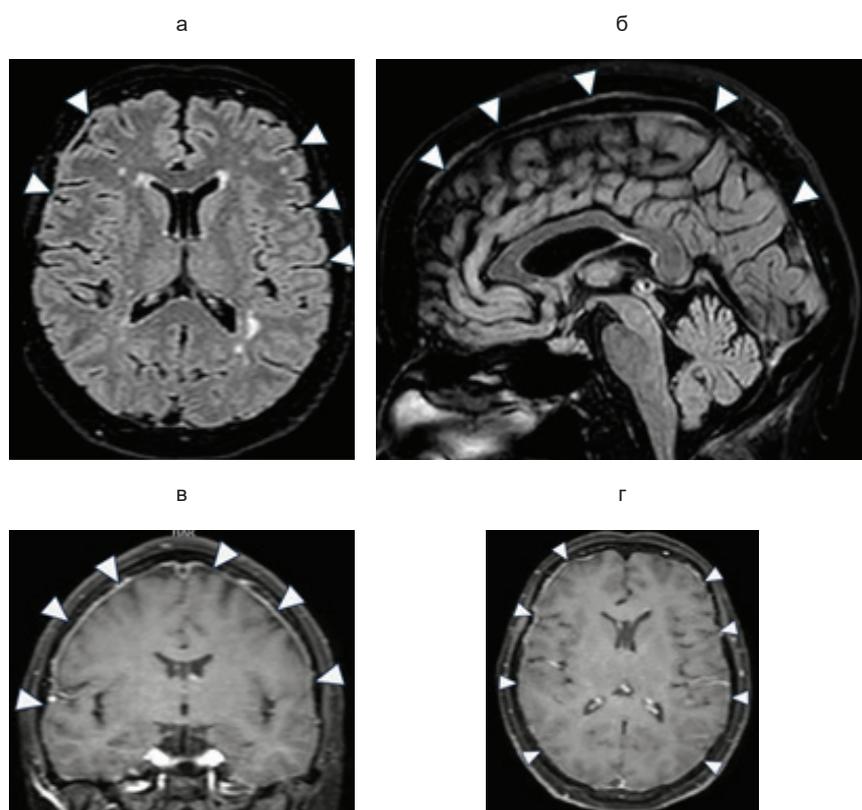


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки после гормональной терапии: в режиме FLAIR ранее выявленный гиперинтенсивный сигнал значительно уменьшился в аксиальном (а) и сагиттальном (б) срезах; наблюдается также ослабление накопления контрастного вещества твердой мозговой оболочкой в коронарном (в) и аксиальном (г) срезах

кой с редким заболеванием – идиопатическим ГПМ. У пациентки с момента дебюта заболевания имеются «сигналы опасности», которые снижают вероятность первичной головной боли (в первую очередь, мигрени и головной боли напряжения) и требуют дальнейшего обследования, а именно: 1) развитие необычной головной боли после 50 лет; 2) отсутствие ремиссий; 3) менингеальная симптоматика; 4) признаки внутричерепной гипертензии (усиление головной боли при натуживании) [3]. Проведенная самостоятельно нейровизуализация выявила специфические признаки, которые требуют специализированной помощи, однако пациентка продолжала работать и поздно обратилась к специалисту. При первичном осмотре неврологом также упущены «сигналы опасности» и изменения на МРТ головы. Эти обстоятельства послужили причиной поздней госпитализации пациента.

По данным исследования ГПМ в Индии, 52% случаев составляют пациенты с первичной (идиопатической) формой, 48% - со вторичной формой (иммунноопосредованной, инфекционной и неопластической). Наиболее частой причиной вторичного ГПМ явились

IgG4-ассоциированные формы (25%), по 3 случая (18,75%) приходилось на саркоидоз, туберкулез и грибковую инфекцию. Головная боль встречалась у всех пациентов, в 73% случаев были выявлены черепные невропатии. Очаговые симптомы указывали на вторичный характер ГПМ. В 97% случаев на МРТ выявлялось локальное пахименингеальное усиление и только у одного пациента – диффузное усиление (при грибковом остеомиелите основания черепа). Лечение проводили глюкокортикостероидами, кроме случаев грибковой этиологии. В тяжелых случаях вводили внутривенные иммуноглобулины, ритуксимаб, циклофосфамид и азатиоприн [12].

Особенный интерес последних лет вызывает IgG4-ассоциированный ГПМ, который, по мнению некоторых исследователей, ранее диагностировался как идиопатический (первичный) ГПМ [6, 10, 13]. Клинически IgG4-ассоциированный ГПМ практически не отличается от идиопатического ГПМ: наиболее часто отмечаются головные боли (67%) и признаки поражения черепных нервов (33%). Однако приблизительно у половины пациентов с IgG4-ассоциированным

ГПМ могут быть системные проявления: потеря веса, дисфункция щитовидной железы, аутоиммунный панкреатит, интерстициальная пневмония, увеличение слюнных желез. На МРТ головного мозга выявляется утолщение твердой мозговой оболочки. Уровень антител к IgG4 в сыворотке крови коррелирует с системными проявлениями заболевания. В спинномозговой жидкости выявляются антитела к IgG4, легкое повышение белка и уровня клеток (лимфоцитов). «Золотым стандартом» диагностики является биопсия твердой мозговой оболочки, которая выявляет вихревые фиброзно-воспалительные реакции. В лечении нет единого мнения, однако применяются глюкокортикостероиды, при их неэффективности возможно применение цитостатиков (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид), перспективным является применение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [11]. К сожалению, в Российской Федерации проведение исследования на IgG4 не представляется возможным и, вероятно, под случаями идиопатического ГПМ скрываются IgG4-ассоциированные формы. При этом в настоящее время нет убедительных данных, что лечение этих двух форм кардинально различается.

В литературе встречаются описания ГПМ в сочетании с синдромом Толосы-Ханта (СТХ). Иванов В.В. с коллегами сообщили об успешном оперативном вмешательстве с декомпрессией структур орбиты, зрительного нерва у 39-летней пациентки с СТХ и подозрением на объемный процесс правой орбиты, которая обратилась с жалобами на острое снижение зрения на правый глаз и жгучие боли в правом глазу. Интраоперационная биопсия позволила установить диагноз ГПМ [2]. У представленной нами пациентки черепных невропатий не выявлено.

Имеются и редкие причины ГПМ. Например, у 13-летней девочки, которую 8 мес. беспокоили головные боли, невропатии лицевого и отводящего нервов, на МРТ головного мозга выявили контрастное усиление твердой мозговой оболочки. Впоследствии были обнаружены антитела к GFAP, характерные для аутоиммунной астроцитопатии глиального фибриллярного кислого белка – редкого воспалительного заболевания нервной системы, которое проявляется стероид-чувствительным энцефалитом, миелитом, менингитом. Назначение стероидной терапии улучшило состояние девочки [7].

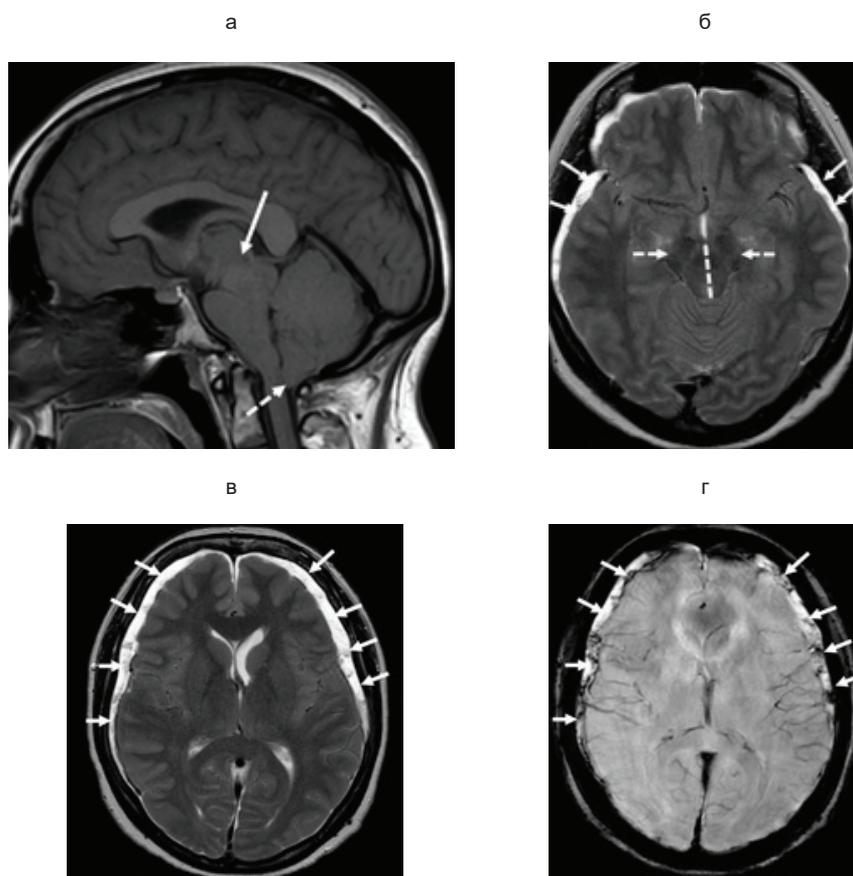


Рис. 3. МРТ головного мозга при внутричерепной гипотензии (собственное наблюдение): а – на T1-взвешенных сагиттальных изображениях определяется каудальное смещение мозжечка (пунктирная стрелка), стволовых структур и среднего мозга, с сужением базальных цистерн мозга, деформацией варолиева моста и ножек мозга (сплошная стрелка); б – на T2-взвешенных аксиальных срезах выявляются субдуральные гиромы (сплошные стрелки), «сплюснутость» среднего мозга с боковых сторон с увеличением его передне-заднего размера (пунктирные стрелки); в - режим T2, г - режим SWI, на аксиальных срезах определяются субдуральные выпоты с небольшим накоплением гемосидерина, что указывает на субдуральные кровоизлияния; также отмечается значительное сужение (щелевидная форма) боковых желудочков

Менделевич Е.Г. и коллеги сообщали о развитии ГПМ у 44-летнего пациента, у которого заболевание дебютировало с сужения глазной щели и только через 2 года от момента развития глазных симптомов развились головные боли, в последующем развилась атрофия зрительных нервов с полной слепотой на левый глаз, переходящая глухота на левое ухо, гиперсомния. По данным МРТ головного мозга и лабораторных исследований (протеинурия, микрогематурия) был выставлен диагноз ГПМ, вероятно, в рамках гранулематоза Вегенера. Больному проведена терапия глюкокортикостероидами (преднизолон 40 мг/сут) с положительным эффектом [4].

В 2020 г. вышли рекомендации по идиопатическому ГПМ для неврологов-цефалологов, согласно которым наиболее частыми клиническими проявлениями являются головные боли и

нарушения функции черепных нервов, в спинномозговой жидкости может наблюдаться повышение уровня белка и лимфоцитарный плеоцитоз, а МРТ с контрастным усилением гадолинием является приоритетным методом диагностики. Болевой синдром при ГПМ имитирует головную боль при хронической мигрени, ежедневной головной боли, реже – при кратковременной односторонней невралгической головной боли (SUNA) [8].

Схожая с ГПМ нейровизуализационная картина, как было отмечено в результате МРТ, может наблюдаться при внутричерепной гипотензии. В то же время для внутричерепной гипотензии также характерно наличие субдуральных гиром и гематом, набухание венозных синусов, каудальное смещение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сужением базальных цистерн мозга, увеличение

размеров гипофиза, уменьшение мамиллопонтинного расстояния и понтомезенцефалического угла, сужение желудочковой системы мозга, а также ряд других изменений [1, 14]. У нашей пациентки подобные изменения не выявлены, что снижает вероятность внутричерепной гипотензии. На рис. 3 представлена МРТ головного мозга нашей другой пациентки с внутричерепной гипотензией.

Заключение. Продемонстрированное клиническое наблюдение показывает сложность диагностики редкого неврологического заболевания – идиопатического ГПМ. Диагностика требует в первую очередь исключения первичной головной боли по клиническим данным, а затем тщательного анализа нейровизуализационных данных и исключения системных заболеваний и опухолей. Главным ограничением в нашей стране является отсутствие возможности проведения анализа крови и спинномозговой жидкости на IgG4-антитела, хотя патогенетическое лечение в настоящее время не имеет отличий.

Литература

1. Внутричерепная гипотензия / Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Измайлова А.М. [и др.] // Вестник Смоленской гос. медицин. акад. 2021. Т. 20, №1. С. 159-167. doi :10.37903/vsgma.2021.1.24
2. Intracranial hypotension / Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Izmailova A.M. [et al.] // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2021. Vol. 20, No. 1. P. 159-167.
3. Гипертрофический базальный пахименингит, распространенный на орбиту, в сочетании с синдромом Толоса-Ханта: описание клинического случая / Иванов В.В., Шестаков А.А., Горозханян А.В. [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2022. Т. 14, №4. С. 111-116. doi: 10.56618/20712693_2022_14_4_111
4. Hypertrophic basal pachymeningitis extended to the orbit, combined with Tolosa-Hunt syndrome: description of a clinical case / Ivanov V.V., Shestakov A.A., Gorozhanin A.V. [et al.] // A.L. Polenov Russian Neurosurgical Journal. 2022. Vol. 14, No. 4. - P. 111-116.
5. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 48, № 5. С. 621-635. doi:10.1007/s11055-018-0608-2
6. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts / Osipova V. V., Filatova E. G., Artemenko A. R. [et al.] // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018. Vol. 48, No. 5. P. 621-635.
7. Менделевич Е.Г., Фаттахова Ч.С., Богданов Э.И. Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7(2). С. 42-46. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-42-46

Mendelevich E. G., Fattakhova Ch. S., Bogdanov E. I. Hypertrophic pachymeningitis: modern criteria for diagnosis and differentiation (clinical observation and literature review) // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015. T. 7 (2). P. 42-46.

5. A clinical approach to hypertrophic pachymeningitis / Abrantes F. F., de Moraes M. P. M., Rezende Filho F. M. [et al.] // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2020. T. 78, Vol. 12. P. 797-804. doi: 10.1590/0004-282X20200073

6. A rare case report on hypertrophic pachymeningitis: Serum IgG4-related disease / Rayamajhi S., Shrestha R., Sunuwar N. [et al.] // *Radiology Case Reports*. 2022. T. 17, Vol. 11. P. 4371-4375. doi: 10.1016/j.radcr.2022.08.044

7. Anti-GFAP Antibody-Associated Hypertrophic Pachymeningitis / Tan C., Zhong M., Yao Z.

[et al.] // *Neuropediatrics*. 2022. T. 53, Vol. 2. P. 143-145. doi: 10.1055/s-0042-1742718

8. Charleston L., Cooper W. An Update on Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis for the Headache Practitioner // *Current Pain and Headache Reports*. 2020. T. 24, Vol. 10. doi: 10.1007/s11916-020-00893-5

9. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease / De Virgilio A., de Vincentiis M., Inghilleri M. [et al.] // *Immunologic Research*. 2017. T. 65, Vol. 1. P. 386-394. doi:10.1007/s12026-016-8863-1

10. IgG4-Related Disease Presenting as Hypertrophic Pachymeningitis / Sapkota B., Rampure R., Gokden M., Kanuru S. // *Cureus*. 2022. T. 14, Vol. 2. doi: 10.7759/cureus.21850

11. IgG4-Related hypertrophic pachymeningitis clinical features, diagnostic criteria, and

treatment / Lu L. X., Della-Torre E., Stone J. H., Clark S. W. // *JAMA Neurology*. 2014. T. 71, Vol. 6. P. 785-793. doi:10.1001/jamaneurol.2014.243

12. Jagiasi, K., Barvalia P. Is Hypertrophic Pachymeningitis Really Idiopathic? // *Neurology India*. 2022. T. 70, Vol. 6. P. 2422-2426. doi: 10.4103/0028-3886.364052

13. Sergio P., Alejandro R., Cristian F. Hypertrophic pachymeningitis due to IgG4-related disease (RD-IgG4). A case report. // *Reumatologia clinica*. 2023. T. 19, Vol. 6. P. 338-344. doi: 10.1016/j.reuma.2023.05.001

14. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic workup / Luetzen N., Dovi-Akue P., Fung C. [et al.] // *Neuroradiology*. 2021. T. 63, Vol. 11. P. 1765-1772. doi:10.1007/s00234-021-02766-z

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.25

УДК 616.8-056.76

Е.А. Ткачук, Д.М. Барыкова, Т.Е. Повалко, Г.П. Богонослова, И.Ж. Семинский, Т.А. Астахова, Д.В. Любимова, В.В. Сизых

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА I, ЯДЕРНЫЙ ТИП 5 (СИНДРОМ ЛИ)

ТКАЧУК Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, проф. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, с.н.с. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, в.н.с. ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, ORCID: 0000-0001-7525-2657; **БАРЫКОВА Дарья Михайловна** – врач-генетик ГБУЗ «Иркутская областьная клиническая больница», г. Иркутск, врач-генетик ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», г. Иркутск, ORCID: 0000-0003-4258-1475; **ПОВАЛКО Тамара Евгеньевна** – врач-реаниматолог ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», г. Иркутск; **БОГОНОСОВА Галина Петровна** – врач-неонатолог ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», г. Иркутск, аспирант ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, ассистент кафедры ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск, ORCID:0000-0002-9039-2743; **СЕМинский Игорь Жанович** – д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7530-0716>; **АСТАХОВА Татьяна Александровна** – врач-генетик, н.с. ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0003-1427-4734; **ЛЮБИМОВА Дарья Владимировна** – студент 4 курса ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Россия, г. Иркутск, ORCID: 0009-0008-9642-3812, darya_lyubimova_2002@mail.ru; **СИЗЫХ Вадим Васильевич** – студент 4 курса ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск, ORCID: 0009-0002-5974-8884, icebear4vv7@gmail.com.

Диагностика митохондриальной патологии – сложная практическая задача. Вариативность клинических проявлений митохондриальных заболеваний связана с высокой генетической гетерогенностью митохондриальной патологии. Поэтому анализ клинических случаев митохондриальной патологии является актуальной задачей для ранней диагностики. В настоящей статье проведен анализ клинического случая дефицита митохондриального комплекса комплекса I, ядерный тип 5 (синдром Ли).

Показано, что развитие заболевание манифестировало в раннем дошкольном возрасте на фоне интеркуррентного заболевания. Заболевание проявлялось метаболическими нарушениями, дегенеративными признаками со стороны нервной системы, иммунологическими изменениями и в течение 9 месяцев привело к летальному исходу. Отсутствие на начальном этапе специфических признаков значительно затрудняет диагностику заболевания и приводит к трудностям в диагностике.

Ключевые слова: синдром Ли; дефицит митохондриальный комплекс I, тип 5; ген NDUFS1.

Diagnosis of mitochondrial pathology is a difficult practical task. The variability of clinical manifestations of mitochoric diseases is associated with high genetic heterogeneity of mitochondrial pathology. Therefore, the analysis of clinical cases of mitochondrial pathology is an urgent task for early diagnosis. The purpose of this study: to analyze a clinical case of mitochondrial complex deficiency complex I, nuclear type 5 (Ley syndrome).

It is shown that the development of the disease manifested in early preschool age against the background of intercurrent disease. The disease manifested itself by metabolic disorders, degenerative signs from the nervous system, immunological changes and within 9 months led to a fatal outcome. The absence of specific signs at the initial stage significantly complicates the diagnosis of the disease and leads to difficulties in diagnosis.

Keywords: Ley syndrome; "mitochondrial complex I deficiency, type 5"; NDUFS1 gene.

Своевременная диагностика наследственной патологии остается актуальной проблемой клинической медицины. Особую сложность в диагностике представляют митохондриальные заболевания. Генетическая гетерогенность митохондриальных заболеваний чрезвычайно велика, в том числе из-за мутаций в генах, регулирующих работу митохондрий,

но расположенных в ядре. При этом очевидных корреляций между генотипом и фенотипом нет, а вывод об этиологии на основе клинической или биохимической картины затруднен, а иногда и невозможен [7]. В связи с этим анализ клинических вариантов митохондриальных заболеваний является важной и актуальной задачей.

Синдром Ли (синонимы: Ли, Leigh) - это гетерогенное заболевание наследственного генеза, связанного с мутацией генов энергетического обмена (комплексов I, II, III, IV, V дыхательной цепи митохондрий), отвечающих за окислительное фосфорилирование, синтез АТФ и компонентов комплекса пируватдегидрогеназы [1]. В результате нарушения энергетического обмена происходит поражение вещества головного мозга [1], сопровождающееся прогрессирующей неврологической симптоматикой (мышечная гипотония, утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, судороги в виде миоклонусов, мозжечковые и экстрапирамидные расстройства) [12]. Наряду с неврологической симптоматикой развиваются кардиомиопатия и печеночная недостаточность [13], лактатацидоз [8], специфическая рентгенологическая картина дегенеративных изменений мозга. Манифестация заболевания происходит в раннем [8] либо дошкольном [4] возрасте, еще реже в подростковом возрасте [2], и может провоцироваться интеркуррентными заболеваниями [1].

Частота синдрома Ли составляет 1 на 36000 новорожденных [1]. Тип наследования аутосомно-рецессивный [6], но может иметь митохондриальное или X-сцепленное рецессивное наследование (в зависимости от мутантного гена, ответственного за формирование митохондриального комплекса) [5].

Клинический случай. Ребенок (девочка) 4 года, экстренно поступила в Городскую Ивано-Матрененскую детскую клиническую больницу (ГИМДКБ) с жалобами на судорожные сокращения в конечностях, периодическую рвоту, слабость, нарушение походки (при ходьбе выворачивает правую ногу наружу, сгибает в колене), боли в пояснице, болезненность в нижних конечностях.

Законные представители пациента подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ НЦ ПЗСРЧ (протокол № 2 от 05.02.2024).

Анамнез. Ребенок от первой беременности, первых родов. Беременность протекала без особенностей. Роды в срок – 39 недель, самостоятельные, возраст родителей на момент родов: мать – 24 года, отец – 61 год. Вес при рождении 3200 г, длина тела при рождении 51 см. Росла и развивалась соответственно возрасту. Состоит на диспансерном учете у гастроэнтеролога с диагнозом гастро-

эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) 3 степени, реактивное состояние поджелудочной железы. Все прививки по возрасту. Гемотрансфузий не было. Выявить наследственную отягощенность не удалось.

Заболевание началось остро 6 месяцев назад с повышения температуры тела до 40°C, лечение не помогало, лихорадка держалась в течение 3 суток.

Была доставлена в районную больницу с диагнозом: ОРВИ, нейротоксикоз. В этот же день самочувствие ухудшилось, потеряла сознание, переведена в отделение реанимации. ПЦР (полимеразная цепная реакция) на COVID-19 положительная. Получала цефтриаксон, маннитол. Компьютерная томография (КТ) головного мозга не выявила очаговых изменений. Состояние без положительной динамики. Была переведена в областную клиническую детскую больницу, где был поставлен диагноз ГЭРБ 3 степени без эзофагита (синдром рвоты). Метаболические нарушения (гиперхолестеринемия), нарушение сердечного ритма. Проведена ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга, которая выявила глиоз головного мозга. Была выписана с улучшением.

Через 6 месяцев после выписки состояние резко ухудшилось, по поводу чего была госпитализирована в ГИМДКБ.

Объективный статус. Состояние тяжелое. Температура на нормальных и субфебрильных цифрах. При поступлении рвоты нет. Ребенок в сознании, на вопросы отвечает с опозданием, правильно. Вялая, гиподинамичная. Зрительная реакция сохранена, содружественная, горизонтальный нистагм. Расходящееся косоглазие, за предме-

тами следит. На ногах самостоятельно не стоит. Судорог нет. Гиперестезия. Кожа бледная, тургор сохранен. Отеков нет. В зеве гиперемия дужек, гипертрофия небных миндалин 1 степени, язык обложен желтым налетом по средней линии.

В биохимическом анализе крови повышен уровень С-реактивного белка (СРБ) до 6,9 мг/л.

Проведена МСКТ головного мозга с контрастом. Заключение: признаки частичной конкреценции С2-С3 позвонков. В остальном патологических изменений не выявлено.

На осмотре офтальмологом был выставлен предполагаемый диагноз – выраженные гипоксические изменения диска зрительного нерва с его атрофией.

Тандемная масс-спектрометрия (MS/MS) на количественное определение аминокислот, сукцинилациетона, свободного карнитина, ацилкарнитинов значимых отклонений не выявила. Из исследованных показателей ниже нормы был только пролин 78,8 мкмоль/л (при норме 89,8-305 мкмоль/л).

На основании анамнестических, клинико-лабораторных, инструментальных данных выставлен диагноз: Квадрипарез неуточненный. Нистагм. Дифференциальный диагноз: энцефалический демиелинизирующий процесс.

Далее в течение последующих 3 месяцев после госпитализации отмечались ухудшение общего состояния и усугубление картины МРТ головного и спинного мозга по типу острого демиелинизирующего энцефаломиелита. Появились очаги демиелинизации в базальных ядрах (бледном шаре справа, белом веществе ножек

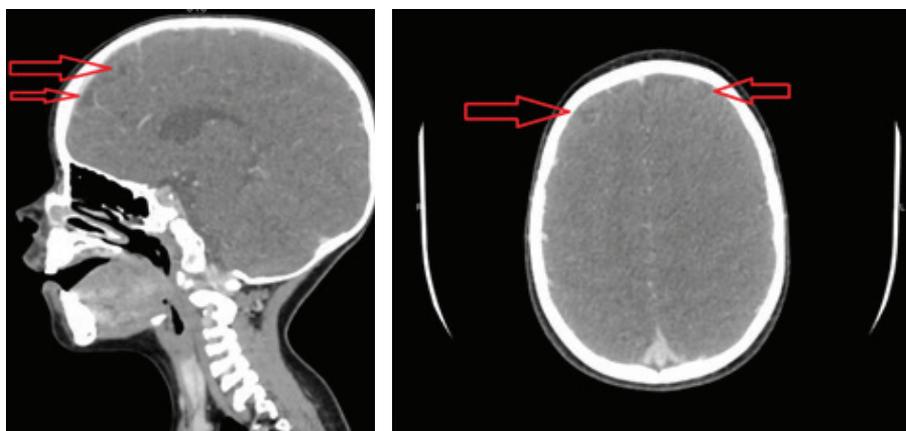


Рис. 1. Начальные изменения головного мозга через 6 месяцев от начала манифестации заболевания (при поступлении на госпитализацию). Стрелки указывают на образование кисты

головного мозга, правой мостомозжечковой ножке, полушариях мозжечка, продолговатом мозге, спинном мозге до уровня С7), что может соответствовать течению острого демиелинизирующего энцефаломиелита. Картина кисты эпифиза, умеренного расширения внутренних ликворных пространств (рис. 1-3).

Были отмечены иммунологические изменения: снижена фагоцитарная активность лейкоцитов, снижены уровни JgG (0,611 г/л, норма 4,53 – 9,16 г/л); JgA (0,0526 г/л, норма 5,40-18,22 г/л), присоединилась двусторонняя полисегментарная пневмония. На лечение иммуноглобулином развилась токсико-аллергическая реакция. Появились признаки синдрома системного воспалительного ответа, генерализованный отечный синдром, гипопротеинемия, реактивный перихолецистит, панкреатит.

Присоединились респираторный дистресс-синдром (РДС) средней тяжести, легочная гипертензия, нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность. В неврологическом статусе сохранялся выраженный квадрипарез. Снижился уровень эритроцитов до $2,92 \times 10^9$, уровень гемоглобина 80 г/л. В биохимическом анализе крови отмечалась гипоальбуминемия, гипопротеинемия, появилась мелкоточечная сыпь на туловище, конечностях, поднялась температура до $37,7^\circ\text{C}$. Развился ДВС-синдром. Была проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы с положительным эффектом.

Однако далее состояние ухудшилось, пациентку погрузили в медикаментозный сон, при этом признаки РДС тяжелой степени сохранялись, эффективное дыхание удавалось поддерживать только на 90% кислороде. К этому моменту ведущим патогенетическим синдромом, определяющим тяжесть состояния, была церебральная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Далее последовало ухудшение картины на МСКТ: поражение белого вещества головного мозга (преимущественно лобно-теменных долей симметрично с обеих сторон, с геморрагическим пропитыванием в правой лобной доле, поражение колена мозолистого тела). Признаки распространенного поражения белого вещества лобных, височных и затылочных долей с обеих сторон, белого вещества области базальных ядер (наружная капсула) с обеих сторон, мозолистого тела с формированием участков лейкомаляции в лобных долях с отрицательной МСКТ

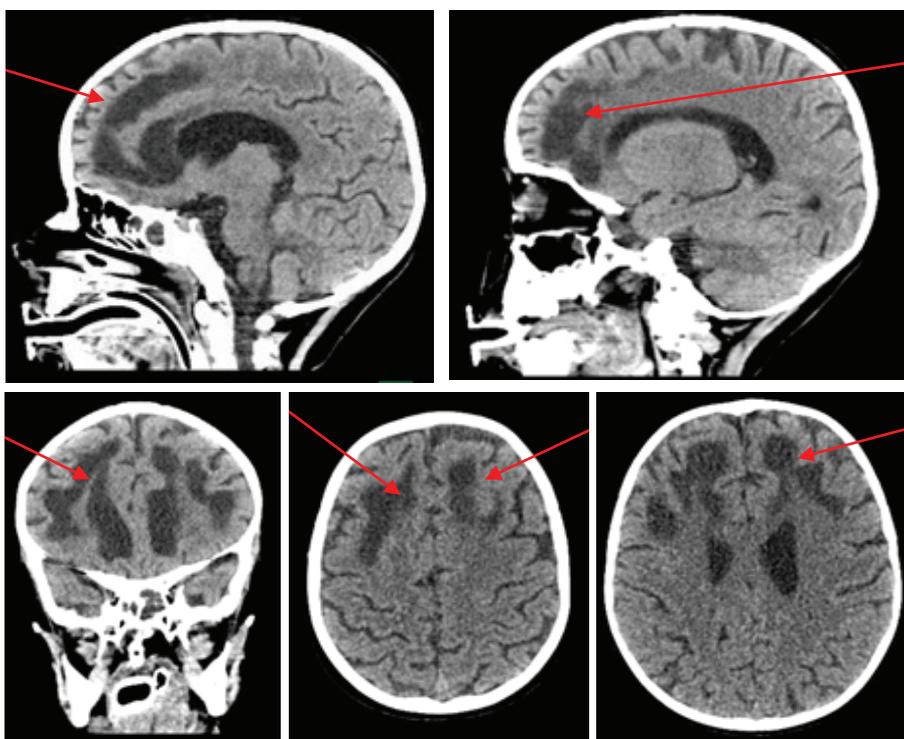


Рис. 2. Изменения головного мозга через 8 месяцев от начала манифестации заболевания: множественные кисты головного мозга

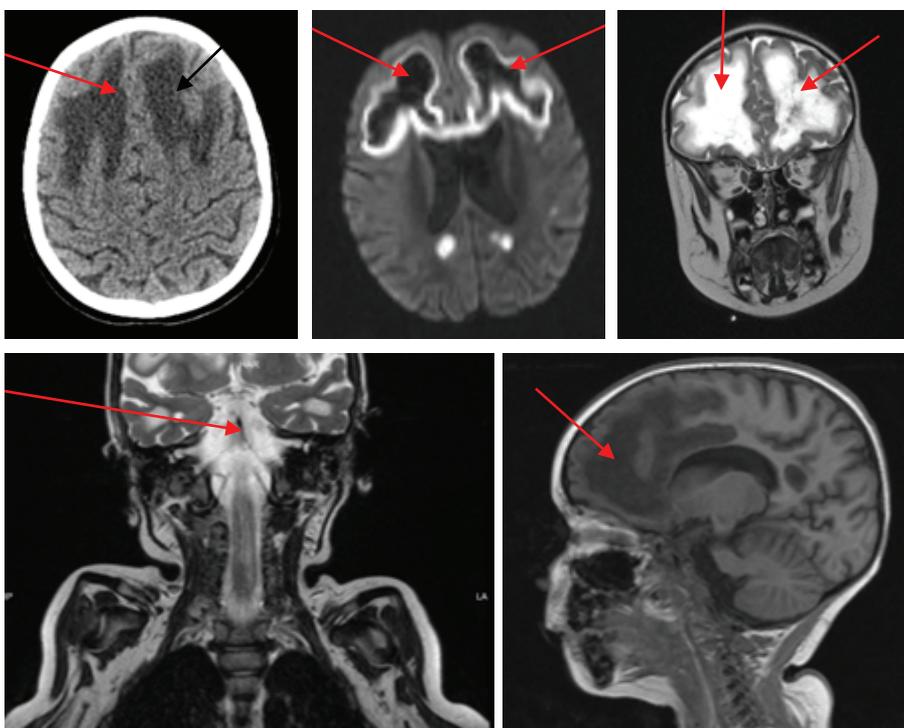


Рис. 3. Изменения головного мозга через 9 месяцев от начала манифестации заболевания (за 20 дней до летального исхода: множественные кисты головного мозга)

динамикой. Признаки частичной конкресценции С2, С3 позвонков.

Основной диагноз был сформулирован как: Демиелинизирующее заболевание ЦНС неуточненной этиологии. Мультифазный диссеминированный

энцефаломиелит, вероятно постинфекционный, тяжелое прогрессирующее течение. Двусторонняя пневмония смешанной этиологии, тяжелая дыхательная недостаточность 3 степени, синдром диссеминированного

внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), сердечно-сосудистая недостаточность, острый панкреатит. Иммунодефицитное состояние неуточненное. Токсико-аллергическая реакция на иммуноглобулин. Распространенная крапивница. Дилатация пищевода. Неэрозивный рефлюкс эзофагит. Недостаточность кардии. Поверхностный гастродуоденит антрального отдела желудка. ГЭРБ 4 степени.

Через 3 месяца после госпитализации была констатирована биологическая смерть. Реанимационные мероприятия в полном объеме оказались неэффективны. Смерть наступила в результате остановки сердца на фоне прогрессирования церебральной недостаточности.

Посмертно зафиксированы морфологические признаки поражения головного, спинного мозга: очаги некроза вещества головного и спинного астроглиоза, многочисленные периваскулярные муфты в веществе мозга, выраженные дистрофические изменения сохранившихся нейроцитов, очаги линейного разрыхления и клеточного выпадения в веществе головного мозга, очаги снижения количества нейронов молекулярного и зернистого слоев мозжечка с очаговыми вкраплениями клеток Пуркинье, поля глиофиброза, очаги крупноочагового энцефаломиелизиса, вторичные очаги церебральной лейкомаляции в мозолистом теле, ткани лобной доли правого полушария, зоне центральных ядер правого полушария. Отмечены посмертные признаки прогрессирующей церебральной недостаточности, синдрома полиорганной недостаточности: РДС в легких, очаги канальцевого некроза в почках, дегликогенезация сердца, печени, скелетных мышц. Отек головного и спинного мозга. Аденома надпочечника. Морфологические признаки вторичного иммунодефицита: опустошение фолликулов паратрахеального лимфоузла, также лимфоузлов брыжейки и селезенки.

Посмертно было проведено полноэкзомное секвенирование ДНК, на котором был выявлен патогенный вариант гена *NDUFS1* в положении (GRCh37/hg19) chr2:207011681:A>G, положение в кДНК с.683T>C с эффектом р.(Val228Ala). Анализ ДНК пациента проведен на генетическом анализаторе Illumina NextSeq550DX методом парно-концевого чтения (2x151 п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека (набор

Agilent SureSelect Human All Exon V8), с последующим секвенированием методом sequencing by synthesis (SBS). Обозначение выявленных вариантов проведено в соответствии с международными стандартами номенклатуры HGVS (<http://varnomen.hgvs.org>). Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, разработанного в отделе биоинформатики ФГБНУ "Медикогенетического центра им. академика Н.П. Бочкова" (NGS-DATA рег.№№ 2021614055, 2021662119, с 2017 г.).

Обсуждение результатов. Мутации гена *NDUFS1* обуславливают дефицит митохондриального комплекса I, ядерного типа 5 [10]. Сам митохондриальный комплекс I (NADH) – мультисубъединичный, образующий убикинооксидоредуктазу – является первым ферментным комплексом в электрон-транспортной цепи митохондрий [10]. Его можно фрагментировать на 3 различные фракции: фракцию флавопротеина, фракцию железо-серного белка (IP) и фракцию гидрофобного белка (HP). Фракцию IP составляют продукты генов *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFS3*, *NDUFS4*, *NDUFS5*, *NDUFS6* и *NDUFA5* [9]. Функционально этот фермент считается первым из белков, принимающим электроны от NADH-флавопротеинредуктазы внутри комплекса [10].

Другие исследователи [11] определили белок, кодируемый геном *NDUFS1*, как критический субстрат каспазы в митохондриях. При его мутации белок становится нерастворимым, но даже с таким белком клетка способна поддерживать митохондриальный трансмембранный потенциал и уровни АТФ во время апоптоза. Однако при этом происходит снижение производства активных форм кислорода в ответ на апоптотические стимулы. Это не влияло на высвобождение цитохрома С и фрагментацию ДНК во время апоптоза, но морфология митохондрий апоптирующих клеток и целостность плазматической мембраны сохранялись [11].

В целом из приведенных данных можно сделать вывод, что продукт гена *NDUFS1* играет важную роль в синтезе АТФ (контролируя энергетические процессы), но главное регулирует процессы апоптоза (вероятно запуская аутоиммунные процессы).

Заключение. В настоящий момент митохондриальная патология является сложной в диагностике и не имеет эффективных методов лечения.

Рассмотренный клинический случай, связанный с дефицитом митохондриального комплекса I, ядерного типа 5, имеет тяжелые клинические проявления и прогрессирующее течение. Отсутствие на начальном этапе развития специфических диагностических маркеров и редкая распространенность заболевания значительно затрудняют диагностику. В связи с этим необходимо уделять больше внимания информированности врачей о наследственной патологии и роли генетических факторов в структуре общей патологии [3].

Литература

1. Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия – синдром Ли. Сложный клинический случай / М.М. Лепесова, Б.Д. Мырзалиева, Н.А. Курманбекова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016. № 2. С. 116-118.
2. The Sustenance of necrotizing encephalomyelopathy - Lee's syndrome. Complex clinical case / M.M. Lepesov, B.D. Mirzalieva, N.A. Kurmanbekova [et. al.] // Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2016. No. 2. P. 116-118.
3. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. С 60-68.
4. Sukhorukov V.S. Sketches of mitochondrial pastoralism. М.: ID «Medpraxis-M», 2011. P 60-68.
5. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Роль генетики в современной медицине // Байкальский медицинский журнал. 2022. Т. 1, №1. С. 81-88. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-81-88>.
6. Tkachuk E.A., Seminskiy I.Z. Role of genetics in modern medicine // Baikal medical journal. 2022. Т. 1, No. 1. P. 81-88. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-81-88>.
7. Bénit P, Chretien D, Kadhon N, de Lonlay-Debeney P, Cormier-Daire V, Cabral A, Peudenier S, Rustin P, Munnich A, Rötig A. Large-scale deletion and point mutations of the nuclear *NDUFV1* and *NDUFS1* genes in mitochondrial complex I deficiency. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1344-52. doi: 10.1086/320603. Epub 2001 May 7. PMID: 11349233; PMCID: PMC1226121.
8. DiMauro S, De Vivo DC. Genetic heterogeneity in Leigh syndrome. *Ann Neurol.* 1996 Jul;40(1):5-7. doi: 10.1002/ana.410400104. PMID: 8687192.
9. Ferreira M, Torraco A, Rizza T, Fattori F, Meschini MC, Castana C, Go NE, Nargang FE, Duarte M, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Videira A, Vilarinho L, Santorelli FM, Carozzo R, Bertini E. Progressive cavitating leukoencephalopathy associated with respiratory chain complex I deficiency and a novel mutation in *NDUFS1*. *Neurogenetics.* 2011 Feb;12(1):9-17. doi: 10.1007/s10048-010-0265-2. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21203893.
10. Haack TB, Haberberger B, Frisch EM, Wieland T, Iuso A, Gorza M, Strecker V, Graf E, Mayr JA, Herberg U, Hennermann JB, Klopstock T, Kuhn KA, Ahnting U, Sperl W, Wilichowski E, Hoffmann GF, Tesarova M, Hansikova H, Zeman J, Plecko B, Zeviani M, Wittig I, Strom TM, Schuelke M, Freisinger P, Meitinger T, Prokisch H. Molecular diagnosis in mitochondrial complex I

deficiency using exome sequencing. *J Med Genet.* 2012 Apr;49(4):277-83. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100846. PMID: 22499348.

8. Loeffen JL, Smeitink JA, Trijbels JM, Janssen AJ, Triepels RH, Sengers RC, van den Heuvel LP. Isolated complex I deficiency in children: clinical, biochemical and genetic aspects. *Hum Mutat.* 2000;15(2):123-34. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200002)15:2<123::AID-HU-MU1>3.0.CO;2-P. PMID: 10649489.

9. Loeffen JL, Triepels RH, van den Heuvel LP, Schuelke M, Buskens CA, Smeets RJ, Trijbels JM, Smeitink JA. cDNA of eight nuclear encoded subunits of NADH:ubiquinone oxidoreductase: human complex I cDNA characterization complet-

ed. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Dec 18;253(2):415-22. doi: 10.1006/bbrc.1998.9786. PMID: 9878551.

10. Ragan, C. I. Structure of NADH-ubiquinone reductase (complex I). *Curr. Top. Bioenerg.* 15: 1-36, 1987.

11. Ricci JE, Muñoz-Pinedo C, Fitzgerald P, Bailly-Maitre B, Perkins GA, Yadava N, Schefler IE, Ellisman MH, Green DR. Disruption of mitochondrial function during apoptosis is mediated by caspase cleavage of the p75 subunit of complex I of the electron transport chain. *Cell.* 2004 Jun 11;117(6):773-86. doi: 10.1016/j.cell.2004.05.008. PMID: 15186778.

12. van den Heuvel L, Ruitenbeek W, Smeets

R, Gelman-Kohan Z, Elpeleg O, Loeffen J, Trijbels F, Mariman E, de Bruijn D, Smeitink J. Demonstration of a new pathogenic mutation in human complex I deficiency: a 5-bp duplication in the nuclear gene encoding the 18-kD (AQDQ) subunit. *Am J Hum Genet.* 1998 Feb;62(2):262-8. doi: 10.1086/301716. PMID: 9463323; PMCID: PMC1376892.

13. von Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, de Lonlay P, Parfait B, Chretien D, Rustin P, Feingold J, Rötig A, Munnich A. A high rate (20%-30%) of parental consanguinity in cytochrome-oxidase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1998 Aug;63(2):428-35. doi: 10.1086/301957. PMID: 9683589; PMCID: PMC1377299.

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.26

УДК 616.127-053-84

Е.В. Хоролец, С.В. Шлык, М.К. Ахвердиева, С.С. Отруцкий ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Представлен клинический случай дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациента молодого возраста мужского пола, перенесшего острую респираторную вирусную инфекцию, с формированием дальнейшей клинической картины довольно быстро прогрессирующей сердечной недостаточности. Клинический случай акцентирует внимание врачебного сообщества не только на сложности своевременной диагностики возможных причин ДКМП, но и на формировании дальнейшей тактики ведения пациента с параллельной оценкой дальнейших вероятных последствий и, самое главное, на развитии «настороженности» у врачей при похожих клинических ситуациях.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

A clinical case of dilated cardiomyopathy (DCM) is presented in a young male patient who has suffered an acute respiratory viral infection, with the formation of a further clinical picture of rapidly progressing heart failure. The clinical case focuses the attention of the medical community not only on the complexity of timely diagnosis of possible causes of DCMP, but also on the formation of further patient management tactics with a parallel assessment of further likely consequences and, most importantly, on the development of "alertness" among doctors in similar clinical situations.

Keywords: dilated cardiomyopathy, heart failure.

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ) за 2022 г., болезни системы кровообращения, установленные впервые в жизни, составили 4928,7, что составляет 33,6 на 1000 чел. населения и превышает показатели за 2021 г. (4455,7 и 30,3 соответственно) [5]. Стандартизированные коэффициенты смертности и их доли в структуре смертности распределены на группы: А (хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 17,8±5,8%, В (когнитивные нарушения)

– 13,9±5,9, С (острые формы ишемической болезни сердца) – 4,6±2,8, D (пороки, кардиомиопатии, эндо- и миокардиты) – 4,8±2,7% и группу Е (острые нарушения мозгового кровообращения) – 6,1±1,7% [8]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – наиболее часто встречающаяся кардиомиопатия. Заболеваемость ДКМП разными авторами составляет 5–7,5 случая на 100 000 населения. По данным статистики, ДКМП чаще всего болеют мужчины (примерно в 2-5 раз чаще, чем женщины) независимо от возраста. Известно, что ДКМП является 3-й наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) (в РФ ДКМП – причина ХСН в 0,8% случаев, а ХСН III-IV функционального класса (ФК) – в 5,0%-5,4%), занимает 1 место среди всех причин, приводящих к трансплантации сердца [3]. Клинический опыт показывает, что определение этиологического фактора, приводящего к развитию ДКМП, довольно сложный вопрос. С чем это может быть связано? Ответ лежит на поверхности. Если взглянуть на этио-

логическую классификацию ДКМП, то можно понять, что она имеет огромное количество этиологических факторов: от генетических причин, воздействия токсических веществ, инфекционного процесса до аутоиммунных, аутовоспалительных и связанных с эндокринными и метаболическими расстройствами заболеваний [4].

На наш взгляд, клинический случай пациента молодого возраста с клиническим проявлением декомпенсации ХСН заслуживает особого внимания в проведении дифференциальной диагностики в условиях реальной клинической практики и своевременного лечения.

Клинический случай. Пациент, мужчина 40 лет, в августе 2023 г. поступил в кардиологическое отделение с жалобами на одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме и учащенное сердцебиение.

Анамнез заболевания. Начало заболевания пациент связывает с развитием острой респираторной вирусной

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону: **ХОРОЛЕЦ Екатерина Викторовна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-7693-9634, kata_maran@mail.ru, **ШЛЫК Сергей Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, shlyk_sw@rostgmu.ru, **АХВЕРДИЕВА Милана Камиловна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0780-754X, kamilla1369@mail.ru, **ОТРУЦКИЙ Сергей Сергеевич** – клинический ординатор, ORCID: 0009-0001-1607-5838, otrutskii@mail.ru.

инфекции, сопровождающейся выраженными катаральными явлениями. Впервые жалобы на одышку, частый и сильный кашель со скудно отделяемой мокротой, периодические боли в грудной клетке на вдохе и повышение температуры до 38-39 °С появились в начале ноября 2017 г. К концу месяца на фоне неэффективного самостоятельного лечения пациент обратился за медицинской помощью. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. С сохранением жалоб на одышку, периодический дискомфорт в грудной клетке при ходьбе, быструю утомляемость, учащённое сердцебиение пациент направлен на стационарное лечение. На фоне терапии отмечал улучшение общего состояния. В начале декабря 2017 г. пациент вновь обратился за медицинской помощью с жалобами на дискомфорт в грудной клетке при ходьбе, одышку и общую слабость. Было проведено обследование и на основании данных анамнеза, клиники, инструментальной и лабораторной диагностики выставлен следующий диагноз: Основной: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (без даты установления). Осложнение: ХСН I стадии, функциональный класс (ФК) 2 по NYHA. Сопутствующий: Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония в стадии реконвалесценции. В январе 2018 г. находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении, где была проведена коронароангиография – гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не было выявлено. Выполнена дифференциальная диагностика и выставлен следующий диагноз: ДКМП, назначено лечение. На постоянной основе пациент принимал лекарственные препараты: валсартан/сакубитрил, эплеренон, торасемид, клопидогрел, амиодарон, мельдония дигидрат. В течение последующих 5 лет пациент неоднократно был госпитализирован в различные лечебные учреждения в связи с прогрессированием сердечной недостаточности (СН). Был консульти-

рован кардиохирургом, пациенту была предложена трансплантация сердца, от которой он отказался. В связи с ухудшением общего состояния, обусловленным декомпенсацией СН, был госпитализирован в кардиологическое отделение.

Анамнез жизни. Наследственность неотягощена. Вредные привычки отрицает. Является инвалидом 3 группы по общему заболеванию. Страдает хроническим подагрическим полиартритом, интермиттирующее течение, активность 1-2 ст.

Объективные данные. Состояние пациента тяжелое. Температура тела 36,7 °С. Масса тела 90,0 кг, рост 175 см, индекс массы тела 29,39 кг/м². Уровень сознания по шкале Глазго 15 баллов. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски, сухие, теплые, волосистой покров без особенностей, высыпаний/кровоизлияний нет, лицо одутловато. Периферические отеки стоп и голеней. Лимфатические узлы, доступные пальпации не увеличены, безболезненные, не спаянные с окружающей тканью и кожей. Костно-мышечная система без патологических изменений. При перкуссии отмечается притупление перкуторного звука в нижних отделах. В легких: дыхание везикулярное ослабленное, распространенные влажные хрипы от базальных отделов до середины лопаток, частота дыхательных движений (ЧДД) 23 в минуту, SpO₂ 93%. Перкуторно границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см, тоны сердца аритмичные, приглушенные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 в 1 мин, артериальное давление (АД) 90/40 мм рт. ст. Язык физиологической окраски, сосочки хорошо выражены, при пальпации мягкий и эластичный, подвижность сохранена в полном объеме. Пальпация органов брюшной полости безболезненна. Живот увеличен в размере, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

Лабораторная диагностика. Общий анализ крови: гемоглобин – 148 г/л, эритроциты – 5,07 × 10¹²/л, тромбоциты – 151 × 10⁹/л, лейкоциты – 11,9

× 10⁹/л, скорость оседания эритроцитов – 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,3 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 14,1 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза – 27 ЕД/л, креатинфосфокиназа – 21,7 ЕД/л, креатинин – 166 мг/л, мочевины – 22,89 ммоль/л, общий белок – 72,2 г/л, билирубин – 51,7 мкмоль/л, К⁺ – 5,3 ммоль/л, Na⁺ – 133 ммоль/л, Ca – 0,98 ммоль/л, рН – 7,320, ЛДГ – 73,0, альбумин – 36,4 г/л. Общий анализ мочи: рН – 5,5, белок – 1,87 г/л, удельный вес – 1013 г/л. В динамике прослеживаются тромбоцитопения, умеренная эритропения, прогрессирующее повышение уровня ферментов печени, креатинина и мочевины, также отмечается нарастающая протеинурия, мочевины – 799 мкмоль/л. Коагулограмма: РТ (с) – 24,9, ПТИ РТ – 42,6, АРТТ – 47,5, МНО – 1,92. Липидограмма: общий холестерин – 1,95 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 0,8 ммоль/л, триглицериды – 0,99 ммоль/л.

Инструментальная диагностика. По данным архива электрокардиограмм (ЭКГ) с 2017 г. признаки очаговых изменений передней стенки левого желудочка (ЛЖ). В 2019 г. впервые зарегистрированы следующие изменения: гипертрофия ЛЖ и левого предсердия (ЛП) с перегрузкой и нарушение внутрижелудочковой проводимости. В 2020 г. – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 1 степени. В мае 2023 г. впервые было зарегистрировано трепетание предсердий 3:1 с частотой сокращения предсердий (ЧСП) 210 уд/мин и частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 70 уд/мин. По данным ЭКГ в августе 2023 г., на момент госпитализации, регистрируется трепетание предсердий 2:1, ЧСП 180 уд/мин, ЧСЖ 90 уд/мин, перегрузка правых отделов сердца, низкий вольтаж (рис. 1).

Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции – пациент ротирован. Видимые легочные поля – в правом легочном поле в нижних отделах определяются диффузные участки неоднородной инфильтрации

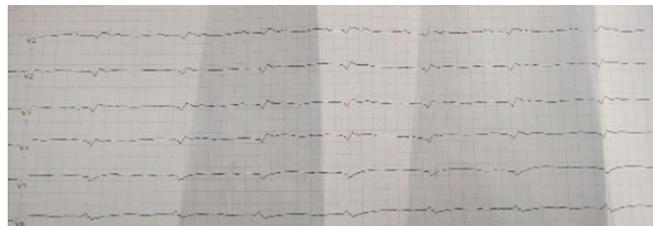
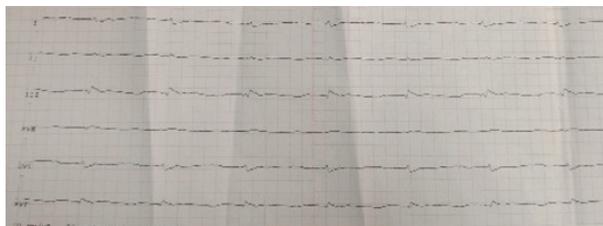


Рис. 1. ЭКГ на момент госпитализации (август 2023 г.)

малой интенсивности. В левом легочном поле очагово-инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок в правом лёгком неравномерно усилен, малоструктурный, малой интенсивности, деформирован. В левом лёгком не усилен, малой интенсивности, не деформирован. Тень сердца расширена. Тень корней лёгких: правый корень – малоструктурный, не расширен, средней интенсивности. Левый корень не визуализируется. Синусы: признаки свободной жидкости в правой плевральной полости до уровня среднего отрезка 4 ребра, левый синус – не визуализируется. Контур диафрагмы слева четкие, ровные, справа не визуализируются. Признаки паракостального осумкованного гидроторакса справа в проекции малой междолевой щели. Костно-травматическая патология не выявлена. Заключение: инфильтративные изменения в правом лёгком – вероятно воспалительной этиологии. Рентгенологические признаки правостороннего гидроторакса с объёмом жидкости 800 мл. Рентгенологические признаки паракостального осумкованного гидроторакса справа. Признаки кардиомегалии (рис. 2).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: ультразвуковые признаки умеренных изменений печени, поджелудочной железы, почек. Гепатоспленомегалия. Асцит. Жидкость в плевральной полости.

По данным архива эхокардиографии (ЭхоКГ) (2017) увеличение ЛП. Зоны а-/гипокинеза переднеперегородочной области ЛЖ. Регургитация на митральном клапане (МК) 0-1 ст. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 50%. В середине 2019 г. – гипо-, акинез ЛЖ в области межпредсердной перегородки (МЖП), переднебоковой стенки (ПБС) ЛЖ, передней стенки ЛЖ, недостаточность трикуспидального клапана (НТК), недостаточность митрального клапана (НМК), дилатация полостей. ФВ ЛЖ 38%. Через год – дилатация всех полостей сердца. Глобальная сократимость ЛЖ снижена. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) 1 ст. ст. ФВ ЛЖ 35%. В 2022 г. – дилатация всех полостей сердца. Глобальная сократимость ЛЖ снижена. Диастолическая дисфункция ЛЖ, диффузный гипо-, акинез переднеперегородочной стенки и верхушки. ДДЛЖ 3 ст. ФВ 33%. К маю 2023 г. – дилатация всех полостей сердца. Глобальная сократимость ЛЖ снижена. Диастолическая дисфункция левого желудочка, диффузный гипо-, акинез переднеперегородочной стенки и верхушки. ДДЛЖ 3

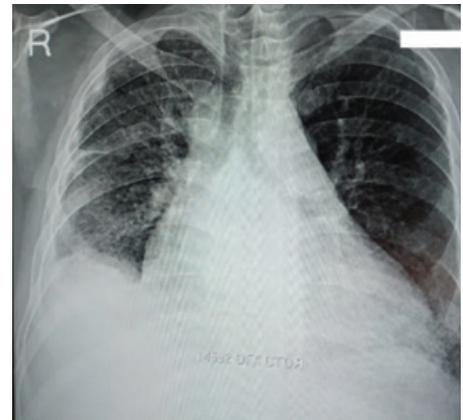
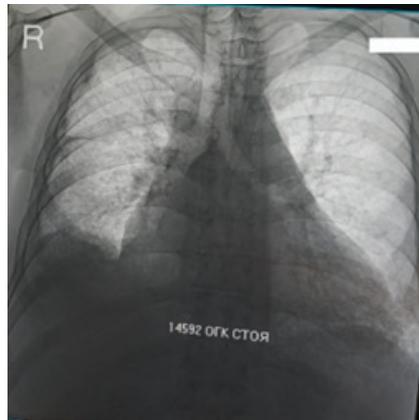


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки

ст. ФВ 33%.

На момент госпитализации в кардиологическое отделение в августе 2023 г. ЛП 45 мм, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 60 мм, конечно-диастолический объём (КДО) ЛЖ 180 мл, ФВ (по Teichholz) 30%, межжелудочковая перегородка (МЖП) 11 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 10 мм, правый желудочек (ПЖ) 38 мм, легочная артерия (ЛА) 22 мм. Дилатация всех полостей сердца. Миокард ЛЖ не утолщен. Диффузный гипокинез, гипо-, акинез переднеперегородочной стенки и верхушки. Глобальная систолическая функция ЛЖ резко снижена. Грудная аорта во всех отделах не расширена. Аортальные полулуния уплотнены, раскрыты достаточно. Створки МК не удлинены, не уплотнены, раскрыты достаточно. НМК 1,5 ст. НТК 3 ст. Трикуспидальная регургитация. Регургитация на клапане легочной артерии. Давление в ЛА повышено (легочная гипертензия 1 ст.). Нижняя полая вена не расширена, при дыхании коллабирует более 50%. На момент исследования определяется умеренное количество жидкости в перикарде (до 500 мл). Диастолическое расхождение листков перикарда: за задней стенкой ЛЖ до 16 мм, за боковой стенкой ЛЖ до 15 мм, за свободной стенкой ПЖ до 8 мм (рис. 3 и 4).

Заключение нефролога. Преренальная острая почечная недостаточность (ОПН), на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН) С3б стадии. Скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРИ 37,16 мл/мин/1,73 м².

На основании жалоб, данных анамнеза, проведенных лабораторных и инструментальных методов диагностики выставлен клинический диагноз: Основной: Дилатационная кар-



Рис. 3. ЭхоКГ на момент поступления (август 2023 г.): дилатация всех полостей сердца, перегрузка правых отделов, регургитация на трикуспидальном клапане



Рис. 4. ЭхоКГ на момент поступления (август 2023 г.): регургитация на клапане легочной артерии

диомиопатия. Нарушение ритма по типу постоянной формы трепетания предсердий 2:1. Осложнения: ХСН IIb стадии, со сниженной систолической функцией (ФВ 30%) ЛЖ. ФК 4 по NYHA. Асцит. Гепатоспленомегалия. НМК 1-2 ст. НТК 3 ст. Регургитация на клапане легочной артерии. Легочная гипертензия 1 ст. Правосторонний гидроторакс. Гидроперикард. Преренальная ОПН на фоне ХПН, ХБП С3б, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРИ 37,16 мл/мин/1,73 м². Сопутствующий: Подагра.

Назначено лечение: диета №10, предназначенная при заболеваниях сердечно-сосудистой системы с целью создания благоприятных условий для кровообращения, снижения нагрузки на сердце, сосуды и почки, нормализации водно-солевого, ионного обмена, упрощения элиминации токсических продуктов обменных процессов. Медикаментозно: инфузионная терапия, метаболическая терапия, валсартан/сакубитрил, дапаглифлозин, эплеренон, метопролол, торасемид, клопидогрел.

Проведена оценка шкал: CHA2 DS2 -VASc1 – 1 балл (ФВ ЛЖ <40%) и HAS-BLED – 3 балла (креатинин более 200 мг/л – 1 балл; нарушение функции печени (билирубин повышен более чем в 2 раза) – 1 балл; лабильное МНО – 1 балл) – пациент имеет показания к антикоагулянтной терапии, но ввиду высокого геморрагического риска назначена дезагрегантная терапия.

На фоне проведенного лечения отмечается стабилизация состояния пациента, однако прогрессирующее снижение ФВ и тяжесть состояния пациента требует безотлагательной консультации у кардиохирурга с целью определения показаний к трансплантации сердца. Пациенту рекомендовано: диета №10, динамическое наблюдение кардиолога, нефролога по месту жительства. На этапе наблюдения пациента данные МРТ сердца и холтеровского мониторирования ЭКГ не были представлены. Рекомендуется проведение ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ и АД в динамике, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий амбулаторно в плановом порядке. На постоянный прием рекомендовано: валсартан/сакубитрил (под контролем АД, электролитов крови), дапаглифлозин, эплеренон, метопролол, клопидогрел, торасемид.

Обсуждение. Учитывая жалобы и анамнез заболевания молодого мужчины, на этапе диагностики решался вопрос дифференциальной диагностики диагнозов: постинфарктный кардиосклероз по данным ЭКГ, миокардит с декомпенсацией ХСН. Выявленные рубцовые изменения передней стенки ЛЖ на ЭКГ и отсутствие гемодинамических значимых стенозов в коронарных артериях по данным коронароангиографии привели к необходимости дальнейшего обследования пациента и дифференциальной диагностики.

Проблема диагностики и лечения миокардитов в клинической практике стоит на отдельном месте в связи со

сложностью и полиэтиологичностью патологического процесса, практически отсутствующей специфической клинической картиной, ограничивающей предтестовую диагностику, трудностью проведения прижизненной эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) [1, 6], которая является «золотым стандартом» диагностики данного заболевания, основой для формирования дальнейшей тактики ведения пациента [6]. Частота миокардитов составляет 20-30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [1]. При вовремя не распознанной подострой клинической форме, сопровождающейся скрытой симптоматикой в дебюте заболевания, и длительном течении миокардиты впоследствии приводят к развитию структурно-функциональных изменений кардиомиоцитов, что вызывает дальнейшее снижение ФВ ЛЖ и дилатацию ЛЖ [2, 9].

Исходом же всего вышеописанно-

го является трансформация в ДКМП, которая по данным клинических наблюдений и аутопсий была выявлена в довольно большом проценте. Имеются данные и о высоком проценте спонтанного выздоровления (в среднем 57%). По статистике, у пациентов с ДКМП, которым выполняли ЭМБ, до 16% случаев у взрослых и до 46% случаев у детей не подтвердились морфологические признаки миокардита. Клиническое течение миокардита, описанное выше, важно учитывать при постановке диагноза, однако основным и «золотым стандартом» диагностики, который позволяет подтвердить диагноз, является выполнение ЭМБ после проведения МРТ с парамагнитным контрастированием для выявления мест забора биопсийного материала (минимум 3 образца), данные которого оцениваются с помощью критериев Лейк-Луиз. Необходимо учитывать, что чувствительность данного метода за-

Классификация кардиомиопатий по «MOGE(S)»

Ключевой параметр и его буквенный код	
M – фенотип	O – вовлеченные органы и/или системы
D – ДКМП	H – сердце
H – ГКМП	M – скелетные мышцы
R – РКМП	N – нервная система
A – АДПЖ	C – кожные покровы
NC – некомпактный миокард	E – глаза
NS – неспецифический фенотип	A – слух
NA – информация недоступна	K – почки
E – ранее выявлявшиеся состояния с детализацией (E(D), E(H), E(R), E(A) и т.д.)	G – желудочно-кишечный тракт
	S – скелет
	Lu – легкие
	Li – печень
	(O) – отсутствие поражения
G – тип наследования	E – этиопатология
N – отсутствие семейной наследственности	G – генетическая
U – неизвестно	G-OC – носитель мутации
AD – аутосомно-доминантный	G-DN – генетическая новая
AR – аутосомно-рецессивный	G-C – более одной мутации
XLR – связанный с X-хромосомой, рецессивный	G-Neg – нет мутаций
XLD – связанный с X-хромосомой, доминантный	G-NA – генетическое исследование недоступно
XL – связанный с X-хромосомой	G-A – генетический амилоидоз
M – по линии матери	A – амилоидоз
DN – новая мутация	A-k – амилоидоз, тип K
(O) – отсутствие	M – миокардит
	V – вирусные инфекции
	AI – аутоимунная
	I – инфекции, кроме вирусных
	T – токсическая
	Eo – эозинофилия
	(O) – нет генетического теста
S – стадия сердечной недостаточности (ACC/AAC:A; B; C; D, NYHA class: I; II; III; IV)	

висит от количества взятых образцов (4-5 – 50%, 17 – 79%) [6, 7].

Критерии установки диагноза ДКМП: по результатам ЭхоКГ – дилатация ЛЖ или обоих желудочков сердца (индекс конечного диастолического объема) ЛЖ > 74 мл/м² у мужчин и > 61 мл/м² у женщин; значительное (< 40%) или умеренное (41-49%) снижение ФВ ЛЖ, также учитывается наличие: симптомов и/или признаков ХСН; диффузной гипокинезии ЛЖ; относительной толщины стенок ЛЖ менее 0,3 (за исключением заболеваний с исходно гипертрофическим морфофункциональным фенотипом сердца); верифицированной причины дилатации, характерной для ДКМП (генетический дефект, токсический, эндокринный, метаболический, алиментарный, иммунный, аутоиммунный, постинфекционный фактор, беременность). Вышеописанные критерии используются в РФ, но есть ещё одна классификация, разработанная экспертами Всемирной федерации сердца – «MOGE(S)» (Morpho-functional, Organ/system involvement, Genetic, Etiological annotation, Stage, 2013) (таблица), которая построена на сочетании букв и цифр, позволяющих создать для каждого пациента индивидуальный код заболевания, передающий максимум информации о пациенте [3].

Современный подход к терапии пациентов с ДКМП доказал свою эффективность во многих клинических исследованиях. Тактика медикаментозного ведения пациентов с ДКМП основывается на принципах терапии больных с СН с низкой ФВ. Пациентам с СН (ФК II-IV) и ФВ менее 40% рекомендуется «квадри» терапия. Данная терапия необходима с целью уменьшения риска прогрессирования заболевания и включает в себя использование: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II типа (АРА II) или препаратов группы (АРНИ) (валсартан/сакубитрил), бета-адреноблокаторов (ББ), ивабрадина (в случае непереносимости ББ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2, ингибиторы SGLT2), при быстром прогрессировании ХСН с развитием отека синдрома – диуретики. На фоне медикаментозной поддержки была достигнута стабильная динамика, однако прогноз в большей вероятности неблагоприятен ввиду прогрессирования

СН и дилатации всех отделов сердца.

Пациент молодого возраста с терминальной СН нуждается не только в медикаментозной терапии, но и в своевременном решении вопроса о трансплантации донорского сердца, которая в клинической практике доступна не всегда ввиду относительно небольшого процента выполненных трансплантаций. По данным статистики Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, за 2024 г. проведено 148 трансплантаций сердца [10], но не нужно забывать, что потребности в выполнении трансплантации сердца многократно превосходят нынешние статистические показатели успешных операций.

Заключение. Представленный клинический случай пациента с последствиями перенесенной острой респираторной вирусной инфекции у молодого пациента обращает внимание медицинского сообщества не только на необходимость своевременной диагностики и выбора правильной тактики ведения, но и на прогнозирование возможных осложнений. Оценивая растущую долю пациентов с ХСН в популяции и социально-экономический ущерб, необходимо рассматривать модернизацию подхода к диагностике и лечению, а самое главное - предупреждению данных клинических ситуаций.

Литература

1. Благова О.В., Моисеева О.М., Палеев Ф.Н. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций) // Российский кардиологический журнал. 2021. 26(11). 4655. Doi: 10.15829/1560-4071-2021-4655.
2. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу) // Российский кардиологический журнал. 2014. 5(109). 13-22.
3. Blagova O.V., Nedostup A.V. Modern masks of myocarditis (from clinical syndromes to diagnosis) // Russ J Cardiol. 2014. 5(109). 13-22.
4. Дилатационная кардиомиопатия. Проект клинических рекомендаций // Российского кардиологического общества 2022. URL: https://scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy.
5. Dilated cardiomyopathy. Project of clinical recommendations // Russian Society of Cardiology 2022. URL: https://scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy.

ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy.

4. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему / Ваиханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2019. 24(4). 35-47. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
5. Dilated cardiomyopathy: a new look at the problem / Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V. [et al.] // Russ J Cardiol. 2019. 24(4). 35-47. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
6. Заболеваемость населения по основным классам болезней, Федеральная служба государственной статистики. Население. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
7. Morbidity of the population by main classes of diseases, Federal State Statistics Service. Population. Healthcare. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
8. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г.П. Арутюнов, Ф.Н. Палеев, О.М. Моисеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021. 26(11). 4790. Doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
9. Myocarditis in adults. Clinical recommendations 2020 / G.P. Arutyunov, F.N. Paleev, O.M. Moiseeva [et al.] // Russ J Cardiol. 2021. 26(11). 4790. Doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
10. Митрофанова Л.Б. Роль эндомиокардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда // Российский кардиологический журнал. 2016. 1(129). 73-79. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-73-79.
11. Mitrofanova L.B. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of inflammatory myocardial diseases // Russ J Cardiol. 2016. 1(129). 73-79. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-73-79.
12. Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивные нарушения в России 2019-2021 годах // Российский кардиологический журнал. 2023. 28(4). 5256. Doi: 10.15829/1560-4071-2023-5256.
13. Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Dynamics of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive impairment in Russia in 2019-2021 // Russ J Cardiol. 2023. 28(4). 5256. Doi: 10.15829/1560-4071-2023-5256.
14. Сравнительное исследование информативности неинвазивных методов диагностики воспалительных заболеваний миокарда / В.А. Титов, Е.С. Игнатьева, Л.Б. Митрофанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2018. 2(154). 53-59. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-53-59.
15. Comparative study of the information content of non-invasive methods for diagnosing inflammatory myocardial diseases / Titov V.A., Ignatieva E.S., Mitrofanova L.B. [et al.] // Russ J Cardiol. 2018. 2(154). 53-59. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-53-59.
16. Публичный отчет о результатах деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и о состоянии оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация». URL: <https://transpl.ru/about/statistics>.
17. Public report on the results of the activities of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs named after ak. IN AND. Shumakov" of the Ministry of Health of Russia and on the state of medical care in the field of transplantation. URL: <https://transpl.ru/about/statistics>.

Н.Н. Игнатьева, Н.И. Дуглас, С.С. Слепцова, Д.Д. Донская, А.Г. Дьяконова, П.Н. Захарова, А.В. Эверстова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, У БЕРЕМЕННОЙ

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.27

УДК 618.3/.4-

06:615.371:616.9.578.834.1

В статье представлен клинический случай тяжелого течения COVID-19 у беременной женщины. Инфекционный процесс был осложнен двусторонней внебольничной пневмонией.

На фоне прогрессирования дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома женщина родоразрешена путем кесарева сечения в экстренном порядке в сроке 39 недель. Родилась живая доношенная девочка, без асфиксии. На 2-е сутки послеоперационного периода у пациентки диагностирован сепсис, поражение паренхимы легких составило 75-100%.

Многокомпонентная терапия, включая рекомбинантные моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6, привела к улучшению состояния

Ключевые слова: COVID-19, беременность, дыхательная недостаточность, внебольничная пневмония, многокомпонентная терапия

This article presents a clinical case of a severe course of COVID-19 in a pregnant woman. The infectious process was complicated by bilateral out-of-hospital pneumonia.

Against the background of progressing respiratory failure, acute respiratory distress syndrome woman delivered by emergency cesarean section at 39 weeks' gestation. A live, premature baby girl was born, without asphyxia. The patient's condition remained extremely serious. On the 2nd day of the postoperative period sepsis was diagnosed, the lesion of lung parenchyma amounted to 75-100%.

Multicomponent therapy, including recombinant monoclonal antibodies to the interleukin-6 receptor, led to improvement of the condition.

Keywords: COVID-19, pregnancy, respiratory failure, community-acquired pneumonia, multicomponent therapy

Введение. Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала сильное влияние на весь мир [3, 4, 8]. За прошедшее время был совершен огромный прорыв в области науки, разработаны новые методики диагностики, профилактики, лечения и организационные подходы в ведении лиц с COVID-19 [5, 9].

Инфекция COVID-19 характеризуется развитием осложнений со стороны различных органов и систем [10, 13, 14]. Достаточно часто поражаются дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная системы и система гомеостаза [6, 7, 11]. Поражения дыхательной системы проявляются в

виде вирусной пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности [15]. Развитие поражений дыхательной системы приводит к явлениям общей гипоксии, в данных условиях происходит нарушение гомеостаза и адаптивных процессов организма, что в свою очередь способствует развитию патологических состояний других органов и систем [16-18].

В настоящее время доказано, что заболеваемость у беременных COVID-19 выше, чем в популяции [1, 2]. Установлено, что вследствие уникальных иммунных характеристик и восприимчивости к респираторным патогенам, беременные, инфицированные SARS-CoV-2, должны рассматриваться как группа высокого риска по развитию тяжелых форм болезни и смертности. У беременных с COVID-19 возможно внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания [12].

Цель исследования - анализ клинического случая беременной женщины с тяжелой формой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней внебольничной пневмонией, дыхательной недостаточностью (ДН) II степени.

Клиническое наблюдение. Пациентка И., 27 лет. Настоящая беременность вторая, желанная. Первая беременность в 2016 г. протекала без осложнений, завершилась в доношенном сроке путем операции кесарева сечения в экстренном порядке по поводу неэффективного лечения слабости родовой деятельности.

Течение настоящей беременности: в первой половине перенесла токсикоз умеренной степени, лечилась амбулаторно; вторая половина беременности протекала гладко. Общая прибавка в весе за период беременности составила 6 кг.

Беременная обратилась 25.05.2021 в 17 ч 30 мин в акушерское инфекционное отделение перинатального центра Якутской республиканской клинической больницы с жалобами на приступообразный кашель со скудной мокротой, чувство сдавления в груди, насморк, слабость, повышение температуры тела до 37,9 °С. Методом ПЦР обнаружен РНК вируса SARS-CoV-2. Поставлен диагноз: COVID-19, средней степени тяжести. Беременность 39 недель, головное предлежание. Отягощенный акушерский анамнез – рубец на матке.

Якутская республ. клинич. б-ца: ИГНАТЬЕВА Наталья Николаевна – к.м.н., зав. отд., natalyaign@mail.ru, ДОНСКАЯ Данара Даманцыреновна – зам. гл. врача, ДЬЯКОНОВА Анжелика Григорьевна – зав. отд.; Медицин. ин-т Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: ДУГЛАС Наталья Ивановна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна – аспирант, ЭВЕРСТОВА Алевтина Васильевна – к.м.н., доцент.

Из анамнеза: считает себя больной в течение семи дней, когда появились боли в горле, сухой кашель. Заболела после контакта с больной подругой.

При поступлении состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Телосложение гиперстеническое. Кожа и видимые слизистые без изменений. Лимфоузлы не увеличены. Температура тела 36 °С, масса тела 81,4 кг, рост 161 см, ИМТ – 31,4. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Пульс 125 уд/мин, АД 85/66 мм рт.ст. Дыхание в легких жесткое, хрипов нет, ЧД 22 в мин, SpO₂ 94% (на атмосферном воздухе), 97% (с кислородной поддержкой).

На компьютерной томограмме признаки интерстициальной двусторонней пневмонии COVID-19. Вовлечение паренхимы легких 25-50% - КТ-2.

При обследовании в общем анализе крови лейкоциты $8,34 \times 10^9$ /л, лимфоциты $0,75 \times 10^9$ /л, повышение печеночных трансаминаз АЛТ 51,2, АСТ 30,7, повышение показателя ЛДГ (лактатдегидрогеназа) до 585 ед/л, С-реактивный белок 88,4 мг/л, общий анализ мочи без особенностей.

Согласно версии №11 Временных методических рекомендаций от 07.05.2021г «Профилактика, диагностика и лечение НКВИ COVID-19», проводилась противовирусная и антибактериальная терапия: Интерферон альфа 2b по 3 капс. 5 раз в день назально, Фавипиравир 1800 мг 2 раза в день внутрь, далее 800 мг 2 раза в день; Ампициллин и сульбактам 1,0г+0,5 г x 3 раза в день внутривенно с 26.05.21 г., Азитромицин 0,5 г 1 раз в день внутривенно с 27.05.21 г. (№3). Назначены антикоагулянты в лечебной дозе – Эноксапарин натрия 0,5 г 2 раза в день с 25.06.21 г. С упреждающей целью пациентка получала глюкокортикостероиды: дексаметазон по 12 мг внутривенно капельно 2 раза в день с 26.05.21г, метилпреднизолон 125 мг 4 раза в день внутривенно с 27.05.21 г. Инсуффляция увлажненным кислородом проводилась со скоростью 10 л/мин, прон-позиция на боку не менее 16 ч в сут.

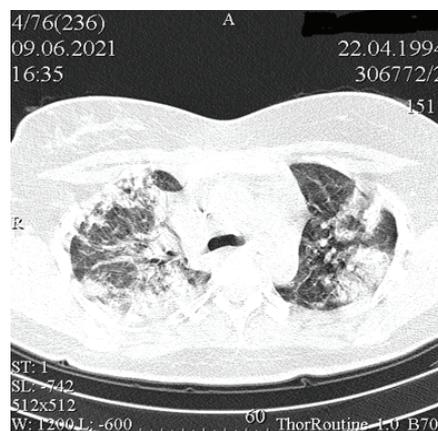
На 2-й день лечения беременная с ухудшением состояния переведена на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ) аппаратом Hamilton C2 в режиме NIV с параметрами поддержки 17 см вод.ст., с учетом уровня сатурации и газов крови.

В течение 3 сут интенсивного лечения состояние продолжало ухудшаться, нарастала дыхательная недостаточность, насыщение крови кислородом снижалось до 88%. Учитыва-

вая тяжелое состояние беременной, отсутствие эффекта от проводимой терапии, доношенный срок гестации, проведено родоразрешение путем операции кесарево сечение. Операция проведена в условиях спинномозговой анестезии. Извлечена живая доношенная девочка, без асфиксии, по шкале Апгар 8-8 баллов, с массой тела 3366 г, длиной 56 см. Кровопотеря в родах составила 600 мл. После родоразрешения лечение женщины продолжалось в условиях реанимационного отделения. Пациентка находилась на неинвазивной искусственной вентиляции легких 5 дней. Ребенок наблюдался в изоляторе, ПЦР на COVID 19 был отрицательным, выписана домой на 11-е сут жизни.

На фоне интенсивной терапии состояние пациентки оставалось крайне тяжелым. Ежедневный контроль показателей крови отражал прогрессивный рост уровня лейкоцитов до $27,77 (10^9)$ /л, тромбоцитоз до $445 (10^9)$ /л, повышение уровня С-реактивного белка до 114,7 мг/л, повышение лактатдегидрогеназы до 1120 ед/л, интерлейкина-6 до 27 мг/мл, пресепсина до 732 пг/мл. На 2-е сут послеоперационного периода диагностирован сепсис, к лечению добавлен Иммуновенин 25 мл внутривенно микроструйно через шприц-насос и Флуконазол 250 мг внутрь. На контрольной компьютерной томографии легких на серии срезов выявлена отрицательная динамика: вовлечение паренхимы легких 75-100% (рисунок).

За время лечения неоднократно проводилась телемедицинская консультация с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр



Компьютерная томограмма легких на 12-й день болезни. Диффузное поражение легких по типу матового стекла и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Вовлечение паренхимы легких более 80%

акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. К лечению назначен препарат Илсира (Левелимаб) 324 мг внутривенно капельно однократно 28.05.21 г.; проведена смена антибактериальной терапии на препараты из группы карбопенемов и оксазолидинов - Меропенем 1 г 3 раза в день в/в капельно с 28.05.21 г., Линезолид 600 мг 2 раза в день в/в капельно. Проводилась интубационная поддержка на норадреналине микроструйно в/в 0,2мг/ч, инфузионная терапия по рестриктивному типу в объеме 15 мл/кг/сут, коррекция водно-электролитного баланса, белковое энтеральное питание.

На 10-е сут послеоперационного периода при ультразвуковом исследовании выявлена лохиометра и подопневротическая гематома: расширение полости матки до 33 мм, гематома размерами 68x71x60 мм, объемом 153 см³. Произведена операция: вскрытие и опорожнение гематомы передней брюшной стенки, вакуум-аспирация полости матки. Кровопотеря составила 200 мл. После операции – дополнительная смена антибактериальной терапии на Цефоперазон и сульбактам 2 г 2 раза в день в/в с 07.06.21 г., Левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь.

При дальнейшем стационарном лечении одышка уменьшилась, купировался кашель, восстановилось самостоятельное дыхание без увлажненного кислорода. Многокомпонентная терапия привела к улучшению состояния, нормализации показателей клинических анализов на 21-й день болезни. В реанимационном отделении в общей сложности пациентка провела 16 сут.

На фоне улучшения клинико-лабораторных показателей, на 36-е сут, в состоянии ближе к удовлетворительному, с астеническим синдромом пациентка выписана на амбулаторное лечение.

Заключение. Клинический интерес наблюдения заключается в крайне тяжелом течении коронавирусной инфекции у беременной со множественными осложнениями. При ухудшении общего состояния, нарастающей одышке обоснованно и своевременно проведено родоразрешение операцией кесарево сечение, использовались антибактериальные препараты из группы резерва и генно-инженерные биологические средства. Женщина имеет положительный прогноз для дальнейшей реализации репродуктивной функции.

Родоразрешение при нарастающих симптомах дыхательной недостаточности, адекватное лечение тяжелой формы коронавирусной инфекции с тотальным поражением легких способствовало выздоровлению пациентки. Данный клинический случай свидетельствует о необходимости индивидуального подхода в ведении каждого пациента с коронавирусной инфекцией.

Литература

1. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов // Гинекология. 2020. 22 (5). С. 6-11. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200439
2. Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S. Dynamics of the epidemic process and course of a new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. *Gynaecology*. 2020. No. 22 (5), P. 6-11.
3. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // Акушерство и гинекология. 2021. 2. С.48-54.
4. Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of novel COVID-19 coronavirus infection in pregnant women in Siberia and the Far East. *Obstetrics and Gynaecology*. 2021. No. 2. P. 48-54.
5. Иванова Г.Е. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция Совета экспертов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020. №120(8). С.81–87.
6. Ivanova G.E. Current issues of rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). Resolution of the Council of Experts // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2020. No. 120(8). P. 81-87.
7. Прокопенко С.В. COVID-19-ассоциированный инсульт: опыт Краевой клинической больницы г. Красноярск // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № 4. С.79–85.
8. Prokopenko S.V. COVID-19-associated stroke: experience of the Krasnoyarsk Clinical Hospital. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2021. Vol. 40. No. 4. P. 79-85.
9. Aslam J. Predictors of fatal neurological complications among admitted COVID-19 patients with their implication in outcome: A Case Control study. / Aslam J., Luqman S., Nazly S. [et al.] // *PLoS One*. 2022. Vol. 17(9). No. e0274485.
10. Bradley B.T. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. / Bradley B.T., Maioli H., Johnston R. [et al.] // *Lancet*. 2020. Vol. 396(10247). P.320-332.
11. Choi Y.H. Molecular Mechanisms of Neuro-immune Crosstalk in the Pathogenesis of Stroke. / Choi Y.H., Laaker C., Hsu M., et al. // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22(17), No. 9486.
12. Divani A.A. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. / Divani A.A., Andalib S., Di Napoli M. [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020. Vol. 29(8). No.104941.
13. Grasselli G. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. / Grasselli G., Tonetti T., Protti A. [et al.] *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8(12). P.1201-1208
14. Iwasaki M. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. / Iwasaki M., Saito J., Zhao H. [et al.] // *Inflammation*. 2021. Vol. 44(1). P.13-34.
15. Johansson A. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. / Johansson A., Mohamed M.S., Moulin T.C. [et al.] // *J Neuroimmunol*. 2021. Vol. 358(577658).
16. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020 May 8. doi: 10.1097/AOG.0000000000003950.
17. Rimmelink M. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. / Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N. [et al.] // *Crit Care*. 2020. Vol. 24(1). P.495.
18. Kiss P. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. / Kiss P., Carcel C., Hockham C., Peters S.A.E. // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021. No. 7. P.18–27.
19. Kakarla V. Pathophysiologic mechanisms of cerebral endotheliopathy and stroke due to Sars-CoV-2. / Kakarla V., Kaneko N., Nour M. [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021. Vol. 41(6). P.1179-1192.
20. Middeldorp S. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. / Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. [et al.] // *J ThrombHaemost*. 2020. Vol. 18(8). P.1995-2002.
21. Viguier A. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. / Viguier A., Delamarre L., Duplantier J. [et al.] // *J Neuroradiol*. 2020.
22. Yang A.P. Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients. / Yang A.P., Li H.M., Tao W.Q. [et al.] // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol.12(11). P.10059-10069.

М.С. Саввина, Н.А. Данилов, Т.Е. Бурцева, О.Н. Иванова, И.С. Иванова, М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМА У РЕБЕНКА 8 ЛЕТ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.87.28

УДК 617.741-004.1-053.1

Описано клиническое наблюдение редкого заболевания - гипопитуитаризма у ребенка 8 лет. Из-за специфичности клинических проявлений ранняя диагностика часто бывает затруднена. В данном случае поздняя постановка диагноза и поздняя заместительная терапия привели к задержке роста ребенка.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, задержка роста, гипофиз, заместительная терапия.

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maya_savvina@mail.ru; **ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – врач-эндокринолог Педиатрического центра РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; зав. лаб. ЯНЦ КМП; **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 5 курса МИ СВФУ; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – препод. СПб ГПМУ.

The clinical observation of a rare disease hypopituitarism in a child of 8 years old is described. Due to the specificity of clinical signs, the early diagnosis is difficult. In this case, the late diagnosis and the late replacement therapy caused the child's growth retardation.

Keywords: hypopituitarism, growth inhibition, hypophysis, substitutes therapy.

Введение. Гипопитуитаризм (ГП) [код по МКБ E23.0] – эндокринное заболевание, возникающее вследствие дефицита одного или нескольких гормонов, вырабатываемых гипофи-

зом. Является редким заболеванием, может быть врожденным или приобретенным, следовательно, может возникать у новорожденных, детей младшего возраста, подростков и взрослых

[1,4]. Врожденные причины включают: перинатальные травмы (асфиксия при рождении, родовые травмы), нарушение развития гипофиза, эктопию нейрогипофиза, синдром Паллистера – Холла (гипоталамическая хамартома и полидактилия), генетические нарушения (изолированный дефицит *GH*, *PIT1* и *PROP1* мутации, септо-оптическая дисплазия, дефицит гонадотропина) и дефекты развития центральной нервной системы (анэнцефалия, голопрозэнцефалия, аплазия или гипоплазия гипофиза) [5]. Приобретенные причины ГП включают инфильтративные расстройства (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфоцитарный гипофизит) и опухоли [7]. Наиболее часто заболевание возникает вследствие мутации генов *PIT1* и *PROP1*, которые являются факторами транскрипции.

При мутации *PIT1* характерен тяжелый дефицит соматотропного гормона и пролактина. Дефицит тиреотропного гормона может варьировать по степени выраженности. Клинически будет диагностирована задержка роста с рождения, вторичный гипотиреоз и низкий уровень пролактина. Нехарактерно развитие надпочечниковой недостаточности и вторичного гипогонадизма [1,8].

У детей с мутацией *PROP1* отсутствуют перинатальные признаки гипопитуитаризма. Средняя масса тела и длина его при рождении обычно находятся в пределах нормы. Гипогликемия и длительная желтуха новорожденных не являются распространенными данными [1, 3, 8]. У большинства диагноз выявляется при обращении с жалобами на низкий рост. Дефицит тиреотропного гормона (ТТГ) может присутствовать с рождения у данных пациентов, обычно возникает вместе с дефицитом гормона роста. Гипотиреоз невыраженный. Дефицит фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) выявляется в начале пубертата. Недостаточная выработка адренокортикотропного гормона (АКТГ) встречается реже, его нехватка выявляется обычно в подростковом или взрослом возрасте [6].

Нейровизуализация гипоталамо-гипофизарной области обычно демонстрирует гипопластическую или нормальную переднюю и заднюю доли гипофиза [2].

Известно, что раннее выявление заболевания соответствует выраженности симптомов и повышенной вероятности наследственно обусловленного гипопитуитаризма. С.С. Чайлд и соавт.

в 2019 г. в своем исследовании установили медиану возраста постановки диагноза – 11 лет [6]. Е. Борос и соавт. в том же году предложили относить пациентов, у которых заболевание было установлено после 10 лет, к позднему для постановки окончательного диагноза [3].

Цель исследования: описать клинический случай гипопитуитаризма у ребенка 8 лет.

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского НЦ комплексных медицинских проблем на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации (№54 от 20.12.2021 г.). Законные представители пациента подписали информированное согласие в истории болезни, разрешив использование данных в анонимной форме. Все персональные данные пациента были соответствующим образом скрыты.

Ребенок М., русский, 8 лет, поступил 27.11.2023 г. в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии РБ №1-Национального центра медицины им. М.Е. Николаева с жалобами на низкорослость, быструю утомляемость, постоянные запоры.

Из анамнеза: отставание в росте с 5 лет. Ребенок направлен участковым педиатром впервые для планового стационарного обследования. Со слов отца, отставание в росте было замечено в 4-5 лет.

Из анамнеза жизни: ребенок от 3-й беременности, которая протекала без особенностей. Роды в 40 недель с массой тела 3300 г, рост 53 см. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ не часто, ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен.

Наследственный анамнез: рост матери 160 см, рост отца 172 см, рост брата 12 лет 150 см (-1.12 SDS).

Объективный осмотр: рост 122 см (-2.32 SDS), масса тела 20 кг, ИМТ – 14,8 кг/м², SDS ИМТ (-1.36 SDS).

Состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Сознание ясное. Аппетит не нарушен. Менингеальных знаков, очаговой неврологической симптоматики нет. В позе Ромберга устойчив. Сон спокоен. Телосложение гипостеническое. Умеренного питания. Костно-мышечная система не изменена. Зев не гиперемирован. Слизистые оболочки рта и зева чистые, бледной окраски. Носовое дыхание свободное. Костно-суставная система без особенностей. Лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно – ясный легоч-

ный звук по всем полям. Везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отек правой стопы. Периферических отеков нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча светлая, прозрачная. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, правильно. Половое развитие по возрасту, по Таннеру - 1.

В общем анализе крови от 28.11.2023 г.: лейкоциты – 11,42 (РИ 4,27 – 11,40); лимфоциты – 4,29 (РИ 0,97 – 4,28); эозинофилы – 6% (РИ 0,00 – 4,70).

Данные биохимического анализа крови, общего анализа мочи от 28.11.2023 г. соответствуют норме.

Гормональный профиль от 28.11.23 г.: Тиреотропный гормон (ТТГ) – 11,00 МЕ/л (РИ: 0.40-7.00), свободный Т4 – 15,17 пмоль/л (РИ: 8.00-17.00), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) – 0,19 ед/мл (РИ: 0.00-30.00). Заключение: повышение уровня тиреотропного гормона.

Стимуляционная проба с инсулином от 06.12.23: 0II – 0.28 нг/мл, 15II – 1.42 нг/мл, 45II – 1.16 нг/мл, 60II – 1.04 нг/мл, 90II – 0,58 нг/мл, 120II – 1.06 нг/мл. Заключение: недостаточная выработка соматотропного гормона.

МРТ головного мозга с МР-ангиографией от 03.12.2023 г.: Очаговых и объемных образований в структурах головного мозга не выявлено. Гемодинамически значимые изменения сосудов головного мозга не выявлены.

Рентгенография кистей с лучезапястными суставами 28.11.2023 г.: костный возраст соответствует 5,5-6 годам.

Цифровая боковая рентгенограмма черепа от 28.11.2023 г.: Внутречерепная гипертензия. Гипертрофия аденоидов 2-3-й степени.

Обсуждение. Пациент с низкорослостью прошел плановое обследование в условиях эндокринологического стационара. В данном клиническом случае ребенок родился доношенным с нормальными показателями роста и массы тела, в удовлетворительном состоянии. Из-за неспецифичности клинических проявлений выявление заболевания в раннем детском возрасте затруднено.

Врожденный гипопитуитаризм диагностирован после гормонального обследования – у пациента имеет место доказанная СТГ-недостаточность по результатам стимуляционной пробы. Так как однократное определение со-

матотропного гормона для постановки диагноза некорректно из-за его большой вариабельности, исследован инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1).

С учетом ростовых показателей, низкой концентрации ИФР-1, установлен диагноз: Гипопитуитаризм с изолированным дефицитом гормона роста.

Изолированный дефицит гормона роста в большинстве случаев является самым распространенным. По литературным данным, встречается с частотой от 1/4000 до 1/10000 случаев. Этиология для большинства случаев остается неизвестной.

От раннего выявления гормонального дефицита зависит эффективность лечения. Данному пациенту назначена заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста.

Заключение. Врожденный гипопитуитаризм – редкое заболевание, проявления которого крайне неспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику и проведение своевременной терапии.

Пациенты с гипопитуитаризмом нуждаются в пожизненном наблюдении и заместительной терапии.

Для своевременного выявления и диагностики гипопитуитаризма у детей, назначения адекватной заместительной гормональной терапии необходима настороженность и осведомленность участковых педиатров, также необходимо учитывать то, что гипопитуитаризм может проявляться не только изолированным дефицитом гормона роста, но дефицитом других тропных гормонов гипофиза с развитием соответствующей клиники.

Литература

1. Воронцова М.В. Гипопитуитаризм у детей и подростков / Трудный диагноз. 2019. №2. С. 250 – 258. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-250-258.
2. Vorontsova M.V. Hypopituitarism in children and adolescents/ Difficult diagnosis. 2019. 2. P. 250 – 258. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-250-258.
3. Эндокринные нарушения при наличии

кисты кармана Ратке: представление клинического случая / Воронникова С.Ю. [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2016. №13(4). С. 45 – 48. Doi: 10.14341/omet2016445-48.

Endocrine disorders in the presence of a Rathke's Cleft cyst: clinical case representation / Voronnikova S.J. [et al.] // Obesity and metabolism. 2016. 13(4). P. 45 – 48. Doi: 10.14341/omet2016445-48.

3. Delayed diagnosis of congenital hypopituitarism associated with low socio-economic status and / or migration / Boros E. [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2020. 179. P. 151 – 155. Doi: 10.1007/S00431-019-03489-3.

4. Khardon R. Pediatric Hypopituitarism / Accessed on 6th May. 2020.

5. Management of Hypopituitarism / Alexandraki K.I. [et al.] // J. Clin. med. 2019. No. 5. 2153. Doi: 10.3390/jcm 8122153.

6. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated children with idiopathic short stature: experience from a prospective observation study / Child C.J. [et al.] // Horm Res. Pediatr. 2019. 91. P. 241 – 251. Doi: 10.1159/000500087.

7. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency / Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021. 12. P. 1-15. Doi: 10.3389/fendo.2021.720419.

8. Yeliosof O., Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism // Curr. Opin Pediatr. 2019. 31: 531 – 536.

Л.В. Готовцева, И.П. Говорова, Н.И. Дуглас,
А.Л. Сухомясова, Т.Ю. Павлова, А.В. Захарова,
В.М. Константинова

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ 22q11.2

DOI 10.25789/УМЖ.2024.87.29

УДК 616.006.326.03

Представлены три случая синдрома делеции 22q11.2 на основании пренатально обнаруженных аномалий развития плода. Показана возможность прицельной пренатальной диагностики на основании эхографических критериев у плода для формирования группы высокого риска синдрома делеции хромосомы 22q11.2.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, синдром делеции 22q11.2, врожденный порок сердца, плод.

ГОТОВЦЕВА Люция Васильевна – к.м.н., зав. отд. ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, Якутск, luctia@list.ru; **ГОВОРОВА Изабелла Прокопьевна** – к.м.н., врач ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, iz-govorova@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, nduglas@yandex.ru; **СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична** – к.м.н., зав. МГЦ ПНЦ ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, в.н.с. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, aitalinas@yandex.ru; **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., директор Перинатального центра ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, tatyanaipavl@mail.ru; **ЗАХАРОВА Александра Вячеславовна** – врач ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, zahandra@mail.ru; **КОНСТАНТИНОВА Валентина Михайловна** – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, konstavm@mail.ru.

Three cases of 22q11.2 deletion syndrome based on prenatally detected fetal anomalies are presented. The possibility of targeted prenatal diagnosis based on echographic criteria in the fetus for the formation of a high-risk group for deletion syndrome (DM) of chromosome 22q11.2 is shown.

Keywords: prenatal diagnosis, 22q11.2 deletion syndrome, congenital heart disease, fetus.

Введение. Микроделеционные синдромы – генетические заболевания, вызываемые отсутствием небольших, не видимых в микроскоп, участков хромосом (микроделециями). Синдром делеции (СД) хромосомы 22q11.2 (22q11.2DS) – это хромосомная аберрация, возникающая в результате субмикроскопической потери участка от 1,5 до 3 мегабаз (Мб) в районе длинного плеча хромосомы 22, в котором кодируется более 35 генов [1-7]. Частота встречаемости указанного син-

дрома составляет от 1:3000 до 1:6000. Летальность на первом году жизни составляет около 4% и превышает показатели для детей с аналогичной мальформацией сердечно-сосудистой системы, но с отсутствием хромосомной микроделеции, усугубляясь аномалией крупных сосудов, гипокальциемией и трахеомалиацией. Следует отметить, что синдром 22q11.2 ранее классифицировали как отдельные клинические синдромы: синдром Ди Джорджи (Di George syndrome, DGS),

велокардиофациальный синдром (Velocardiofacial syndrome, VCFS), синдром конотрункальных и лицевых аномалий (Conotruncal anomalies face syndrome, СТАФ), синдром Кайлера (Cayler cardiofacial syndrome) [2].

Материалы и методы. Беременные консультированы в отделении антенатальной охраны плода и в Медико-генетическом центре Перинатального центра ГАУ «Республиканская больница №1». Экспертные ультразвуковые исследования проведены на аппарате VolusonE8 «GE Healthcare Austria GmbH & Co OG», Вена, Австрия) с конвексным объемным датчиком РАБ6-Д 2–7 МГц.

Комбинированный скрининг проведен и рассчитан в программе Астрая (Astraya) в биохимической лаборатории Медико-генетического центра. Программа Астрая содержит в себе алгоритм расчета риска хромосомной аномалии (ХА), разработанный Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation-FMF). Для измерения биохимических маркеров 1 триместра ПАППа и свободного бета ХГЧ используется BRAHMSKryptor.

Беременной проведено молекулярно-цитогенетическое исследование плода: изучение геномной ДНК, выде-

ленной из крови плода и клеток амниотической жидкости.

Хромосомный пренатальный микроматричный анализ проведен в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА, молекулярно-цитогенетическое исследование, молекулярное кариотипирование) – это тест для определения структурных изменений ДНК, при которых происходит изменение количества генетического материала – делеции и дупликации. Хромосомный микроматричный анализ является рекомендованным сообществом медицинских генетиков тестом первой линии для диагностики причин врожденных пороков развития, умственной отсталости, эпилепсии и аутизма, а также микроделеционных и микродупликационных синдромов.

Таргетный хромосомный микроматричный анализ выполняется на генетическом анализаторе Геноскан 3000 с использованием микроматриц низкой плотности 180К.

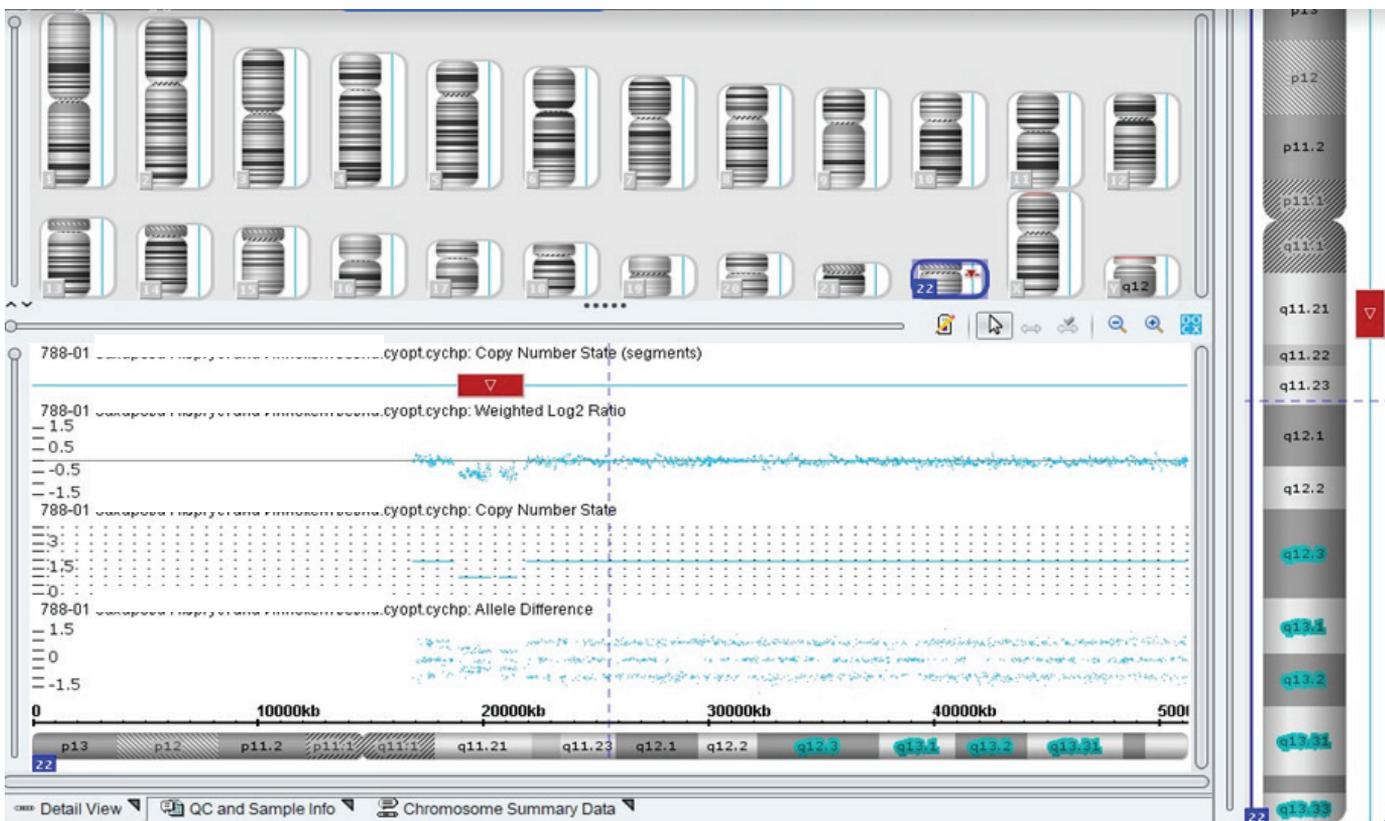
Результаты и обсуждение. Во всех случаях при первом ультразвуковом исследовании пороков и маркеров хромосомной аномалии плода не выявлено, увеличение толщины воротникового пространства не наблюдалось.

При проведении комбинированного скрининга сывороточные маркеры были в пределах нормы, индивидуальные риски по трисомиям низкие. Пациенты были направлены на обследование после второго скринингового ультразвукового исследования с подозрениями на врожденные пороки сердца и множественные пороки развития.

У плодов выявлены различные конотрункальные пороки сердца и гипоплазия тимуса, характерные изменения, сопровождающие синдром делеции 22q11.2. Гипоплазия тимуса выявлена путем измерения вилочковой железы - проводилось измерение поперечного диаметра тимуса и периметра тимуса. У данных беременных выявлено уменьшение как периметра тимуса, так и поперечного диаметра тимуса, Максимальный поперечный диаметр и периметр тимуса измеряют, используя стандартное сечение грудной клетки плода – срез три сосуда и трахею. Периметр тимуса определяют методом свободной трассировки.

У всех троих беременных выявлен синдром делеции 22q11.2, в таблице указана сравнительная характеристика 3 наблюдений.

Наблюдение 1. Пациентка Д., 27 лет, данная беременность первая. Первый



Микроделеция участка длинного плеча(q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21

скрининг прошла в частной клинике в сроке 12,3 недели: маркеров хромосомной аномалии плода не выявлено, толщина воротникового пространства составила 1,5 мм.

Комбинированный пренатальный скрининг – ПАППа 2,726 МоМ, ХГЧ 1,678 МоМ, риски по трем трисомиям низкие. На скрининге 2 триместра с подозрением на множественные врожденные пороки развития (МВПР), пациентка направлена на обследование в 20,2 недели в Перинатальный центр. При эхографическом исследовании плода выявлены множественные врожденные пороки развития плода. ВПС: Общий артериальный ствол. Дефект межжелудочковой перегородки. Аномалия развития лица: двусторонняя расщелина верхней губы и неба. Гипоплазия тимуса. Для проведения молекулярно-цитогенетического анализа проведен амниоцентез.

Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): arr[hg19] 22q11.21(17965842_20177061)x1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 17965842 до позиции 20177061, захватывающая регион 22q11.21. Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (OMIM: 188400). После подтверждения хромосомной аномалии плода по решению перинатального консилиума рекомендовано прерывание беременности с патанатомической верификацией диагноза.

Наблюдение 2. Пациентка 3., 31 год. Из анамнеза – брак 3, родов - 3 от предыдущих браков. Дети здоровы. Первый скрининг прошла в Центральной районной больнице в сроке 11,6 недели: толщина воротникового пространства составила 1,9 мм, маркеров

хромосомной аномалии плода не выявлено. Комбинированный скрининг – ПАППа 0,775 МоМ, ХГЧ 0,518 МоМ, индивидуальные риски по трисомиям низкие. После 2 скринингового УЗИ направлено на обследование в Перинатальный центр. При эхографическом обследовании в 20,4 недели выявлены множественные врожденные пороки развития. ВПС: двойное отхождение сосудов от правого желудочка, большой высокий дефект межжелудочковой перегородки. Аномалия развития лица: двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба. Аномалия развития опорно-двигательного аппарата: постакильная полидактилия обеих кистей. Двусторонняя вентрикуломегалия. Гипоплазия тимуса.

На основании выявленных изменений проведен кордоцентез для хромосомного микроматричного анализа. Молекулярный кариотип (в со-

Сравнительная таблица 3 наблюдений беременности

Параметры	1 наблюдение	2 наблюдение	3 наблюдение
Национальность	саха	саха	саха
Возраст	27 лет	31 год	29 лет
Паритет	1 беременность	Родов - 3	Родов - 3, медицинских аборт - 2
1 триместр			
КТР	60 мм	53 мм	48 мм
Срок беременности	12,3 недели	11,6 недели	11,4 недели
ТВП	1,5 мм (95 перцентиль 2,34 мм)	1,9 мм (95 перцентиль 2,32 мм)	1,4 мм (95 перцентиль 2,30 мм)
Носовая кость	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется
ПАППа	2,726 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,775 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,904 МоМ (0,5-2,0 МоМ)
ХГЧ	1,678 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,518 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,401 МоМ (0,5-2,0 МоМ)
Риски по трисомиям (21,18,13)	1:16243; 1:>20000; 1:>20000	1:1653; 1:>20000; 1:>20000	1:137114; 1:>20000; 1:>20000
2 триместр			
ВПС	Общий артериальный ствол, ДМЖП	Двойное отхождение сосудов из ПЖ, ДМЖП	Синдром отсутствия клапана легочной артерии
Аномалия развития лица	Двусторонняя расщелина губы, неба	Двусторонняя расщелина губы, неба	Отсутствуют
Тимус	Гипоплазия; поперечный диаметр тимуса 8 мм (5 перцентиль 10 мм)	Гипоплазия; поперечный диаметр тимуса 6 мм (5 перцентиль 10 мм)	Гипоплазия; поперечный диаметр тимуса 11 мм (5 перцентиль 18 мм)
Дополнительные изменения по УЗИ	Не выявлены	двусторонняя вентрикуломегалия; ВПР ОДА: постакиальная полидактилия обеих кистей рук. Микрогения	Расширение полости прозрачной перегородки
Инвазивная диагностика	Изучение геномной ДНК, выделенной из клеток амниотической жидкости	Изучение геномной ДНК, выделенной из крови плода	Изучение геномной ДНК, выделенной из клеток амниотической жидкости
Результат ХМА	Микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 17965842 до позиции 20177061, захватывающая регион 22q11.21 (OMIM: 188400)	Микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21 (OMIM: 188400, 192430)	Микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21. (OMIM: 188400, 192430)
Исход	Прерывание беременности во 2 триместре	Прерывание беременности во 2 триместре	Роды в федеральном центре

ответствии с ISCN 2016): arr[hg19]22q11.21(18917030_21804886)x1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21 [рис.1]. Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Синдром делеции 22q11.2 (OMIM: 188400, 192430).

Учитывая множественные пороки и микроделеционный синдром, перинатальный консилиум принял решение о прерывании беременности с патантомической верификацией диагноза. При патологоанатомическом исследовании диагноз подтвержден.

Наблюдение 3. Пациентка Т., 29 лет. Из анамнеза 3 родов, третьи роды – ранняя неонатальная смертность из-за очень ранних преждевременных родов, 2 медицинских аборта. Генеалогический анамнез отягощен врожденным пороком – у родного племянника врожденный порок лица: расщелина неба.

Первое скрининговое ультразвуковое исследование прошла в центральной районной больнице в сроке 11,3 недели: толщина воротникового пространства 1,4 мм. Комбинированный скрининг – ПАППа 0,904 МоМ, ХГЧ 0,401 МоМ, риски низкие по хромосомной патологии. В сроке 26 недель с подозрением на ВПС направлена в Перинатальный центр. При ультразвуковом исследовании в сроке 26,1 недели выявлен врожденный порок сердца: синдром отсутствия клапана легочной артерии (СОКЛА). Расширение полости прозрачной перегородки. Учитывая высокий риск синдрома делеции 22q11.2 до 25% при данной сочетанной патологии, проведен амниоцентез. Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): arr[hg19]22q11.21(18917030_21804886)x1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21. Микро-

делеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Синдром делеции 22q11.2 (OMIM: 188400, 192430). После подтверждения диагноза на пренатальном консилиуме беременной предложено прерывание беременности, учитывая выявленные изменения и неблагоприятный прогноз для жизни плода. Беременная отказалась от прерывания беременности. На родоразрешение беременная была направлена в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова». После родов новорожденный был переведен в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и прооперирован.

Заключение. СД 22q11.2 – генетическое заболевание с мультисистемной коморбидностью, включающей врожденные пороки сердца, лицевые дизморфии, гипо-/аплазию тимуса (OMIM: 188400, 192430) [2].

Синдром делеции 22q11.2 в наших случаях выявлен во 2 и 3 триместре беременности. При комбинированном скрининге беременные не вошли в группу высокого риска по хромосомной аномалии плода.

Обязательно необходима пренатальная диагностика на наличие делеции 22 хромосомы при выявлении МВПР, конотрункальных пороков сердца в сочетании с гипоплазией тимуса, аномалиями развития лица (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез).

При соблюдении протоколов 1 и 2 скринингового ультразвукового исследования, последовательной тактики выявления эхографических критериев у плода формирование группы высокого риска развития синдрома делеции 22q11.2 и дальнейшее обследование беременных с помощью методов молекулярно-цитогенетической диагностики микроделеционных синдромов позволят выявлять эту патологию с высокой частотой. Выявление СД22q11.2 на пренатальном этапе является меди-

цински и социально значимым результатом.

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные и клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома делеции 22-й хромосомы. 2014. С3-7.
2. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal and clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chromosome 22 deletion syndrome. 2014. P. 3-7.
3. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии / Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мосьян Т.Я. 2016; 15(6):590–595. doi: 10.1010.15690/vsp.v15i6.1656
4. 22q11.2 deletion syndrome: symptoms, diagnosis, treatment. Issues of modern pediatrics. / Namazova-Baranova L.S., Ginter O.V., Polunina T.A., Davydova I.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Mospan T.Ya. 2016; 15(6):590–595. doi: 10.1010.15690/vsp.v15i6.1656
5. Медведев М.В., Бурякова С.И., Замятин А.И. Пренатальная прицельная диагностика синдрома Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2). Пренат. Диагн. 2019; 18 (4): 377–382. doi: 10.21516/2413-1458-2019-18-4-377-382/
6. Medvedev M.V., Buryakova S.I., Zamyatina A.I. Prenatal targeted diagnosis of Di-George syndrome (22q11.2 deletion syndrome). Prenate. Diagnosis 2019; 18 (4): 377–382. doi: 10.21516/2413-1458-2019-18-4-377-382.
7. Пренатальная диагностика микроделеции 22q11.2. Пренат. Диагн. / Козлова Ю.О., Шилова Н.В., Юдина Е.В., Миньженкова М.Е., Золотухина Т.В. 2012; 11 (4): 311–315
8. Prenatal diagnosis of microdeletion 22q11.2. Prenatal Diagnosis / Kozlova Yu.O., Shilova N.V., Yudina E.V., Minzhenkova M.E., Zolotukhina T.V.
9. Dilated cavum septi pellucidi in fetuses with microdeletion 22q11. Prenatal Diagnosis / Chaoui R., Heling K.S., Zhao Y., Sinkovskaya E., Abuhamad A., Karl K. 2016; 36: 911–915. doi: 10.1002/pd.4911
10. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. Ultrasound Obstet. Gynecology / Bataeva R., Bellsham-Revell H., Zidere V., Allan L.D. 2013; 41: 172–176
11. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. Ultrasound Obstet. Gynecology / Chaoui R., Kalache K.D., Heling K.S., Tennstedt C., Bommer C., K mer H. 2002; 20 (6): 546–552. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00864.x

Выход в свет 30.09.2024. Формат 60x84 1/8. Физ.л.17,25. Тираж 100 экз.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.

