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

3(63) `2018

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Выходит 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

Подписной индекс: 78781
Цена свободная

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

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

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

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

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Николаев В.П., д.м.н.
науч. редактор Платонов Ф.А., д.м.н.

Редакционный совет:
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск)
Воевода М.И., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск)
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)
Миронова Г.Е., д.б.н., профессор (Якутск)
Михайлова Е.И., д.пед.н., профессор (Якутск)
Нельсон Дебора, MD, профессор (США)
Никитин Ю.П., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск)
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)
Пузырев В.П., д.м.н., профессор, акад. РАН (Томск)
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)

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

Компьютерная верстка
Николашкиной А.А.

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

© ЯНЦ КМП, 2018

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Колонка главного редактора	5	**Editor's Column**
Передовая статья		**Editorial**
Егорова А.Г., Климова Т.М., Романова А.Н. Территориальные и гендерные различия смертности от болезней системы кровообращения в РС (Я)	5	Egorova A.G., Klimova T.M., Romanova A.N. Territorial and gender differences in cardiovascular mortality in the RS (Ya)
Евсеева С.А., Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г. Динамика заболеваемости детского населения РС (Я) за 1995-2015 гг.	9	Evseeva S.A., Savvina M.S., Burtseva T.E., Chasnyk V.G. Dynamics of the morbidity of children's population of the RS (Ya) for 1995-2015
Оригинальные исследования		**Original researches**
Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Борисова Т.В., Пак М.В., Алексеева М.П., Иннокентьева Н.Н., Лоскутова К.С., Пшенникова В.Г., Рафаилов А.М., Леханова С.Н., Федорова С.А. Анализ клинического течения гастродуоденальных заболеваний в Якутии в зависимости от наличия цитотоксин-ассоциированного гена А (*cagA*) в геноме *Helicobacter pylori*	11	Gotovtsev N.N., Barashkov N.A., Borisova T.V., Pak M.V., Alekseeva M.P., InnokentievaN.N., Loskutova K.S., Pshennikova V.G., Rafailov A.M., Lekhanova S.N., Fedorova S.A. Analysis of the clinical outcomes of gastroduodenal diseases in Yakutia depending on the presence of the cytotoxin-associated gene A (*cagA*) in the *Helicobacter pylori*
Соловьев А.В., Барашков Н.А., Саввинова К.Е., Готовцев Н.Н., Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Романов Г.П., Рафаилов А.М., Сазонов Н.Н., Джемилева Л.У., Посух О.Л., Хуснутдинова Э.К., Федорова С.А. Анализ устойчивости гетерозиготных носителей мутации c.-23+1G>A гена *GJB2* к диарее	15	Solovyev A.V., Barashkov N.A., Savvinova K.E., Gotovtsev N.N., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Romanov G.P., Rafailov A.M., Sazonov N.N., Dzhemileva L.U., Posukh O.L., Khusnutdinova E. K., Fedorova S.A. The analysis of the resistance of heterozygous carriers of the c.-23+1G>A mutation in *GJB2* gene to diarrhea
Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Варламова М.А., Куртанов Х.А. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO и rs738409 гена PNPLA3 как факторов риска развития НАЖБП в популяции якутов, страдающих сахарным диабетом 2-типа	18	Pavlova N.I., Solovyeva N.A., Dyakonova A.T., Filippova N.P., Dodokhov V.V., Varlamova M.A., Kurtanov Kh.A. A study of the polymorphism RS9939609 of the FTO gene and RS738409 of the PNPLA3 gene as risk factors for the development of NAFLD in the Yakut population of type 2 diabetes mellitus
Тишковец С.В., Разуваева Я.Г., Мондодоев А.Г., Торопова А.А. Противовоспалительная активность комплексного растительного средства	22	Tishkovets S.V., Razuvaeva Ya.G., Mondodoev A.G., Toropova A.A. Anti-inflammatory activity of the complex herbal remedy
Николаев В.М., Ефремова С.Д., Охлопкова Е.Д., Алексеева З.Н., Винокурова Ф.В., Софронова С.И., Федорова С.А., Чирикова Н.К., Корякина Л.П. Влияние низких температур на перекисное окисление липидов в тканях экспериментальных животных в зависимости от времени экспозиции	25	Nikolaev V.M., Efremova S.D., Okhlopkova E.D., Alekseeva Z.N., Vinokurova F.V., Sofronova S.I., Fedorova S.A., Chirikova N.K., Koryakina L.P. Influence of low temperatures on lipid peroxidation in tissue of experimental animals depending on exposure time
Методы диагностики и лечения		**Methods of diagnosis and treatment**
Кириллина М.П., Иванова А.К., Попова И.Д., Гармаева Д.К. Анализ частоты встречаемости фоновых и предраковых заболеваний шейки матки по результатам профилактического и диагностического цитологического исследования	29	Kirillina M.P., Ivanova A.K., Popova I.D., Garmaeva D.K. Analysis of frequency of occurrence of background and precancerous diseases of a cervix by results of a preventive and diagnostic cytological testing
Захарова Н.М., Гуляева Н.А., Аммосова А.М., Маркова С.В., Ханды М.В., Артамонова С.Ю., Степанова Л.А., Егорова В.Б. Анализ микрофлоры ротовой полости у детей	32	Zakharova N.M., Gulyaeva N.A., Ammosova A.M., Markova S.V., Khandy M.V., Artamonova S.Yu., Stepanova L.A., Egorova V.B. Analysis of oral microflora in children
Лыткина А.А., Чибыева Л.Г. НПВП-гастропатия у больных с патологией сердца	35	Lytkina A.A., Chibyeva L.G. NSAID-gastropathy in patients with cardiac disease
Ефремова С.Д., Гольдерова А.С., Кривошапкина З.Н., Охлопкова Е.Д., Николаев В.М., Цыпандина Е.В., Иванов П.М.,Сазонов Н.Н. Жесткость воды и ее взаимосвязь с уровнем онкомаркеров у жителей Якутии	37	Efremova S.D., Golderova A.S., Krivoshapkina Z.N., Okhlopkova E.D., Nikolaev V.M., Tsypandina E.V., Ivanov P.M., Sazonov N.N. The water hardness and its relationships with the level of tumor markers among the inhabitants of Yakutia
Мунхалова Я.А., Егорова В.Б., Алексеева С.Н., Дмитриева Т.Г., Иванова О.Н., Коркина А.П. Этиологические, клинические особенности вторичного пиелонефрита у детей	40	Munchalova Ya.A., Egorova V.B., Alekseeva S.N., Dmitrieva T.G., Ivanova O.N, Korkina A.P. Etiological, clinical features of secondary pyelonephritis in children

Здоровый образ жизни. Профилактика

Healthy lifestyle. Prevention

Сидорова О.Г., Кононова С.К., Барашков Н.А., Платонов Ф.А., Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К., Ижевская В.Л.
Анализ социальной готовности беременных женщин из отягощенных семей с СЦА1 участвовать в пренатальном диагностическом тесте
Sidorova O.G., Kononova S.K., Barashkov N.N., Platonov F.A., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K., Izhevskaya V.L.
The analysis of social readiness of pregnant women from families burdened with hereditary spinocerebellar ataxia type 1 to undergo prenatal DNA test
43

Кардашевская Н.Е., Сосина Т.А., Дуглас Н.И., Бурцева Т.Е., Евсеева С.А., Стручков С.Т.
Проблема формирования навыков по охране репродуктивного здоровья девушек РС (Я)
Kardashevskaya N.E., Sosina T.A., Douglas N.I., Burtseva T.E., Evseeva S.A., Struchkov S.T.
The problem of skills forming for the protection of reproductive health of girls in the RS (Ya)
45

Константинова Л.И., Миронова Г.Е., Кривошапкина З.Н., Ефремова А.В., Охлопкова Е.Д., Олесова Л.Д., Семенова Е.И., Яковлева А.И., Григорьева А.А.
Биохимические показатели крови организма спортсменов Якутии в разные сезоны года
Konstantinova L.I., Mironova G.E., Krivoshapkina Z.N., Efremova A.V., Okhlopkova E.D., Olesova L.D., Semenova E.I., Yakovleva A.I., Grigorieva A.A.
Biochemical parameters of blood of sportsmen of Yakutia in different seasons of the year
47

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Organization of Health, Medical Science and Education

Слепцова С.С., Гоголев Н.М., Петрова П.Г., Борисова Н.В., Пальшин Г.А., Аммосов В.Г., Бурцева Т.Е.
Научные направления Медицинского института: взгляд в будущее
Sleptsova S.S., Gogolev N.M., Petrova P.G., Borisova N.V., Palshin G.A., Ammosov V.G., Burtseva T.E.
The scientific activity of Medical Institute: prospection
50

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

Кривошапкин В.Г., Тимофеев Л.Ф.
Медико-экологический мониторинг в зоне деятельности предприятий горнодобывающей промышленности в РС (Я)
Krivoshapkin V.G., Timofeev L.F.
Environmental health monitoring in the zone of activity of the mining industry in the Republic Sakha (Yakutia)
52

Егорова В.Б., Федорова М.А., Мунхалова Я.А., Дмитриева Т.Г., Иванова О.Н., Алексеева С.Н.
Клинико-лабораторные особенности менингитов у детей
Egorova V.B., Fedorova M.A., Munkhalova Ya.A., Dmitrieva T.G., Ivanova O.N., Alekseeva S.N.
Clinico-laboratory features of meningitis in children
53

Борисова Н.В., Колтовская Г.А., Антипина У.Д.
Распространение дисэлементозов и элементный профиль патологии у женщин из различных регионов РС (Я)
Borisova N.V., Koltovskaya G.A., Antipina U.D.
Distribution of diselementosis and elemental pathology profile in women from different regions of the RS (Ya)
56

Дмитриева Т.Г., Острелина А.О., Егорова В.Б., Мунхалова Я.А., Иванова О.Н., Алексеева С.Н.
Хронический гепатит В у детей и подростков представителей монголоидной расы
Dmitrieva T.G., Ostrelina A.O., Egorova V.B., Munkhalova Ya.A., Ivanova O.N., Alekseeva S.N.
Chronic hepatitis B in children and adolescents of representatives of the Mongoloid race
60

Аргунова Е.Ф., Кондратьева С.А., Харабаева Е.М., Ядреева О.В., Николаева С.А., Протопопова Н.Н., Алексеева С.Н., Евсеева С.А., Бурцева Т.Е., Баланова В.С.
Эпидемиология острых лейкозов у детей РС (Я)
Argunova E.F., Kondratieva S.A., Kharabaeva E.M., Yadreeva O.V., Nikolaeva S.A., Protopopova N.N., Alekseeva S.N., Evseeva S.A., Burtseva T. E., Balanova V.S.
Epidemiology of acute leukemia in children of the RS (Ya)
63

Актуальная тема

Actual topic

Бурцева Т.Е., Афанасьева Л.Н., Аргунова Е.Ф., Николаева Л.А., Кондратьева С.А., Харабаева Л.М., Николаева С.А., Евсеева С.А., Часнык В.Г., Иванов П.М., Федоров Ф.Ф., Бурнашева К.И.
Динамика показателя заболеваемости детей и подростков онкологическими заболеваниями в РС (Я)
Burtseva T.E., Afanasyeva L.N., Argunova E.F., Nikolaeva L.A., Kondratieva S.A., Kharabaeva L.M., Nikolaeva S.A., Evseeva S.A., Chasnyk V.G., Ivanov P.M., Fedorov F.F., Burnasheva K.I.
The dynamics of the incidence rate of children and adolescents with oncological diseases in the RS (Y)
66

Местникова А.З., Гоголев И.И., Диаб Х.М., Мачалов А.С., Федотова Э.Е., Васильева Л.М.
Результаты операций кохлеарной имплантации, проведенных в РС(Я)
Mestnikova A.Z., Gogolev I.I., Diab Kh. M., Machalov A.S., Fedotova E.E., Vasilyeva L.M.
The results of cochlear implantation in the RS (Ya)
69

Сувырина М.Б., Ушницкий И.Д., Юркевич А.В., Кобец А.Р., Иванова А.А., Иванов А.В.
Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения Дальневосточного региона
Suvirina M.B., Ushnitsky I.D., Yurkevich A.V., Kobets A.R., Ivanova A.A., Ivanov A.V.
Frequency and structure of pathological processes of periodontal tissues in the population of the Far Eastern region
71

Арктическая медицина		**Arctic medicine**
Лебедева У.М. Питание и железодефицитные состояния у женщин и детей РС(Я)	74	Lebedeva U.M. Nutrition and iron deficiency states among women and children of Republic Sakha (Yakutia)
Софронова С.И., Романова А.Н. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска у коренного населения, проживающего в арктической зоне Якутии	78	Sofronova S.I., Romanova A.N. Assessment of the total cardiovascular risk among indigenous population of Yakutia Arctic zone
Сунхалырова Т.К., Додохов В.В., Павлова Н.И., Куртанов Х.А. Диффузно-токсический зоб. Современные представления и распространенность на территории РС (Я)	80	Sunkhalyrova T.K., Dodokhov V.V., Pavlova N.I., Kurtanov Kh.A. Grave's disease. Modern representations and distribution in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia)
Комзин К.В., Петрова П.Г., Стрекаловская А.А., Самсонов С.Н., Паршина С.С., Андреева А.А. Однонуклеотидные полиморфизмы генов *ADD1α, AGT, AGTR1* и *AGTR2* у различных этнических групп жителей арктической зоны Якутии, страдающих артериальной гипертензией.	83	Komzin K.V., Petrova P.G., Strekalovskaya A.A., Samsonov S.N., Parshina S.S., Andreeva A.A. Single nucleotide polymorphisms of *ADD1α, AGT, AGTR1* and *AGTR2* genes in different ethnic groups of Yakutia Arctic zone residents, suffering from arterial hypertension
Питание на Севере		**Nutrition in the North**
Лебедева У.М. Эпидемиология питания и здоровье детей и подростков Республики Саха (Якутия) по результатам мониторинговых исследований	87	Lebedeva U.M. Epidemiology of nutrition and health of children and adolescents of the Republic of Sakha (Yakutia) based on the results of monitoring studies
Научные обзоры и лекции		**Scientific reviews and lectures**
Соловьева Н.А., Павлова Н.И., Куртанов Х.А., Варламова М.А. Цитокиновые механизмы формирования бронхиальной астмы и ожирения	91	Solovyova N.A., Pavlova N.I., Kurtanov Kh.A., Varlamova M.A. Cytokine mechanisms of formation of bronchial asthma and obesity
Яковлева А.Е., Максимова Н.Р. Молекулярно-генетические причины множественной экзостозной хондродисплазии	94	Yakovleva A.E., Maksimova N.R. Molecular-genetic causes of multiple exostosis chondrodysplasia
Случай из практики		**Clinical case**
Алексеева С.Н., Сухомясова А.Л., Софронова Г.И., Андросова З.П., Кондратьева С.А., Гуринова Е.Е., Павлова П.В. Клинический случай пропионовой ацидемии	99	Alekseeva S.N., Sukhomyasova A.L., Sofronova G.I., Androsova Z.P., Kondratyeva S.A., Gurinova E.E., Pavlova P.V. Clinical case of propionic acidemia
Обмен опытом		**Experience exchange**
Яворский А.А. Медико-статистические аспекты изучения распространенности абортов в РС(Я)	102	Yavorsky A.A. Medical and statistical aspects of studying the prevalence of abortions in the RS (Ya)
Куцый М.Б., Карасев М.С., Владимирова Н.Ю., Гороховский В.С., Стадникова И.А., Гришина Н.В., Серебренников А.Г. Опыт внедрения Европейского протокола массивной кровопотери при оперативном родоразрешении у женщин с вращением плаценты	105	Kutsyi M.B., Karasev M.S., Vladimirova N.Yu., Gorokhovsky V.S., Stadnikova I.A., Grishina N.V., Serebrennikov A.G. The experience of integration of the European guidelines on management of major bleeding during operative delivery among women with placenta percreta
Иванова О.Н., Аргунова Е.Ф., Дмитриева Т.Г., Мунхалова Я.А., Егорова В.Б., Алексеева С.Н. Изучение особенностей иммунитета у детей с множественными папилломами	107	Ivanova O.N., Argunova E.F., Dmitrieva T.G., Munkhalova Ya.A., Egorova V.B., Alekseeva S.N. The study of immunity in children with multiple papillomas
Сазонова Е.Н., Яковенко Д.В., Лебедько О.А., Марочко А.Ю., Жарский С.Л., Добрых В.А., Рзянкина М.Ф., Чепель Т.В. Биосинтетические процессы в кардиомиоцитах белых крыс после введения биофлавоноида дигидрокверцетина	109	Sazonova E.N., Yakovenko D.V., Lebedko O.A., Marochko A.Yu., Zharskiy S.L., Dobrykh VA, Rzyankina MF, Chepel' T.V. Biosynthetic processes in cardiomyocytes of albino rats after administration of dihydroquercetin
Из хроники событий	112	**Chronicle of events**
Наши юбиляры	114	**Our anniversaries**

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги!

Редакция «Якутского медицинского журнала» рада приветствовать вас на страницах очередного номера издания.

С каждым годом увеличивается число клинических исследований в области медицины, обогащается база знаний врачей разных специальностей, что позволяет улучшить качество лечения и прогноз пациентов с различной патологией. Всем, кто постоянно работает с пациентами, приходится осознавать личную ответственность за свою профессиональную компетентность. Цель нашего журнала – донести до врачей информацию о современных достижениях медицинской науки и практики, изложив ее в наиболее интересной и доступной форме.

Отрадно, что география авторов «Якутского медицинского журнала» расширяется с каждым номером. В новом номере журнала вниманию читателей представлены статьи разной клинической направленности авторов из Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Саратова, Улан-Удэ, Новосибирска, Хабаровска, Сыктывкара и Якутска. В частности, приведены сравнительные данные смертности от болезней системы кровообращения в зависимости от территориальных и гендерных особенностей населения Республики Саха (Якутия), освещены клинические проявления различных патологий у детей и подростков, вопросы женского здоровья, генетические аспекты гастродуоденальных заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и т.д. Дана оценка суммарного сердечно-сосудистого риска у коренного населения Арктической зоны Якутии. В нашей постоянной рубрике «Случай из практики» описан клинический случай пропионовой ацидемии. Также, дорогие читатели, вы можете ознакомиться с научными направлениями Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

В рубрике «Наши юбиляры» чествуем глубокоуважаемых и дорогих нам юбиляров академика РАН Юрия Петровича Никитина и доктора медицинских наук, профессора Петра Михайловича Иванова.

Уважаемые коллеги, желаю вам приятного и познавательного чтения, успехов в научной и практической деятельности!

Директор ЯНЦ КМП, д.м.н. ***А.Н. Романова***

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Г. Егорова, Т.М. Климова, А.Н. Романова

ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.01

УДК 314.482; 314.422.6

Проведен анализ территориальных и гендерных различий смертности населения в возрасте 15 лет и старше от болезней системы кровообращения (БСК) в Республике Саха (Якутия).

Установлены существенные различия в показателях смертности и возрасте смерти от БСК между муниципальными образованиями республики. Наибольшие стандартизованные показатели смертности от БСК были в Жиганском, Оленекском, Нижнеколымском районах, наименьшие – в Верхневилюйском, Эвено-Бытантайском, Абыйском районах. Наименьшие медианные значения возраста смерти наблюдались в Эвено-Бытантайском и Абыйском районах, наибольшие – в Оленекском и Чурапчинском районах.

Смертность мужчин была в 1,7 раза выше, чем смертность женщин. Медианное значение возраста наступления смерти у мужчин было на 13 лет меньше, чем у женщин. Для управления демографической ситуацией в регионе необходим поиск причин различий в смертности населения.

Ключевые слова: смертность, болезни системы кровообращения, стандартизованные показатели, возраст наступления смерти, гендерные различия, Республика Саха (Якутия).

The article reports the analysis of territorial and gender differences in cardiovascular (CVD) mortality among the population of the Sakha (Yakutia) Republic aged 15 and older.

We have established substantial differences in the mortality rates and age of death from CVD between the municipalities of the republic. The highest standardised CVD mortality rates were in Zhigansky, Olenyoksky, and Nizhnekolymsky districts, the lowest in Verkhnevilyuysky, Even-Bytantaisky, and Abyisky districts. The lowest median death age values were observed in the Even-Bytantaisky and Abyisky districts, the largest in the Olenyokskiy and Churapchinsky districts.

Men's mortality rate was 1.7 times higher than that of women. Median age of death in men was 13 years less than in women.

To manage the demographic situation in the region, it is necessary to search for the causes of existing differences in the death rates of the population.

Keywords: mortality, cardiovascular disease, standardization indices, age of death, gender differences, Sakha (Yakutia) Republic.

ЯНЦ КМП: **ЕГОРОВА Айталина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, aitalina@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП.

Введение. Болезни системы кровообращения (БСК) остаются основной причиной смертности населения Республики Саха (Якутия). Стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности населения всего населения Республики Саха (Якутия) от болезней системы кровообращения в 2015 г. составили 725,9 на 100 000 населения (РФ 672,2 соответственно). Доля БСК составляла 45,4% от всех причин смерти.

Согласно административно-территориальному делению Республика Саха (Якутия) состоит из 34 районов (улуса) и 2 городских округов (Якутск и Жатай). По состоянию на 1 января 2015 г. численность населения республики составляла 956896 чел. Расселение на огромной территории обусловливает различия в климатогеографических, экологических условиях среды обитания, социально-экономическом развитии, уровне жизни и возрастной структуре населения.

Целью исследования был анализ территориальных и гендерных различий смертности населения 15 лет и старше от болезней системы кровообращения в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы исследования. В работе использованы база данных Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения и статистические данные ТО ФСГС Республики Саха (Якутия) за 2015 г. [1]. Анализ проведен по кодам причин смерти I10-I99 Болезни системы кровообращения по МКБ-10: I10-15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением; I20-25 ИБС; I60-69 цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ); I30-52 Другие болезни сердца.

Показатели двух городских округов (Якутск и Жатай) были объединены и приводятся под названием г. Якутск (город республиканского значения). Для устранения неоднородности в возрастной структуре населения муниципальных образований республики был использован метод прямой стандартизации. Стандартизованные коэффициенты смертности были рассчитаны на основе «европейского стандартного населения», пересмотренного Евростатом в 2012 г. и опубликованного в 2013 г. [2].

Статистический анализ данных был выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. Возраст наступления смерти представлен в виде медианы (Me) и межквартильного (25 и 75 %) распределения в формате Me (Q1; Q3). При сравнении независимых групп использованы непараметрический критерий Манна-Уитни и метод доверительных интервалов. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. За 2015 г. в Республике Саха (Якутия) умерло от болезней системы кровообращения (коды МКБ 10 I10-I99) 3634 чел. в возрасте 15 лет и старше. Из них 2085 мужчин и 1549 женщин. Если рассматривать структуру смертности от БСК, то доля смертей от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (I10-15), составила 0,7%; ИБС (I20-25) — 24,5; цереброваскулярных заболеваний (I 60-69) — 11,5; других болезней сердца (I30-52) — 55,4, прочих заболеваний — 7,6%.

В табл.1 представлены коэффициенты смертности населения 15 лет и старше от болезней системы кровообращения (коды МКБ-10 I00-99) на 100000 населения. Наблюдаются 5-кратные различия в показателях смертности между отдельными муниципальными образованиями республики (224,6 и 1126 на 100000 населения соответственно). Как известно, общие коэффициенты смертности зависят от особенностей возрастной (или любой другой) структуры населения. В связи с этим существует необходимость устранения влияния на его величину структурных факторов с помощью индексного метода или методов стандартизации коэффициентов.

Таблица 1

Коэффициенты смертности населения 15 лет и старше от болезней системы кровообращения в 2015 г.

Муниципальное образование	Среднегодовая численность населения	Число умерших	На 100 000 населения	На 100 000 населения*	Возраст смерти, лет**
Абыйский	3078	14	454,9	605,3	56 (41; 72)
Алданский	32954	287	870,9	1420,6	67 (57; 78)
Таттинский	11852	85	717,2	1463,3	73 (59; 82)
Аллаиховский	2008	10	498,0	635,6	59 (40; 68)
Амгинский	11823	56	473,7	1024,9	70 (57; 78)
Анабарский	2382	14	587,7	1390,7	61 (49; 78)
Булунский	6435	44	683,8	1388,1	60 (51; 70)
Верхневилюйский	14691	33	224,6	498,0	61 (51; 75)
Верхнеколымский	3444	32	929,3	1306,0	63 (54; 74)
Верхоянский	8413	59	701,3	1138,2	61 (56; 69)
Вилюйский	17820	138	774,4	1434,9	67 (56; 77)
Горный	8331	45	540,2	1211,3	69 (59; 84)
Жиганский	3020	34	1126,0	2177,7	67 (60; 77)
Кобяйский	9507	46	483,9	971,7	70 (57; 75)
Нюрбинский	17323	99	571,5	1066,7	70 (58; 79)
Ленский	29711	193	649,6	1027,0	63 (53; 74)
Мегино-Кангаласский	21842	128	586,0	1132,3	70 (58; 80)
Мирнинский	56329	217	385,2	978,4	62 (53; 75)
Момский	2873	24	835,4	1414,7	68 (58; 76)
Намский	17259	70	405,6	914,9	70 (59; 81)
Нижнеколымский	3253	36	1106,8	1931,8	65 (57; 78)
Оймяконский	7365	65	882,6	1369,4	61 (51; 70)
Олекминский	19703	131	664,9	1342,5	72 (61; 80)
Оленекский	2769	22	794,7	1954,1	77 (67; 85)
Хангаласский	24890	104	417,8	763,2	67 (56; 78)
Среднеколымский	5440	29	533,1	834,7	67 (51; 83)
Сунтарский	16895	87	515,0	846,9	68 (56; 77)
Томпонский	10351	64	618,3	1247,8	68 (61; 77)
Усть-Алданский	14986	60	400,4	766,4	67 (58; 79)
Усть-Майский	5836	42	719,7	789,5	57 (51; 67)
Усть-Янский	5512	45	816,5	1452,4	62 (52; 71)
Чурапчинский	14706	87	591,6	1483,2	75 (57; 82)
Эвено-Бытантайский	2022	8	395,7	562,0	55 (48; 67)
Якутск	258988	927	357,9	814,9	70 (58; 81)
Нерюнгринский	61958	299	482,6	961,2	63 (56; 75)
Республика Саха (Якутия)	735760	3634	493,9	1004,8	67 (56; 78)

* Коэффициенты смертности, стандартизованные по структуре европейского населения (2013 г.); ** Данные представлены в формате Me (Q1; Q3).

При анализе возрастных структур населения муниципальных образований выявлены существенные различия. Так, доля населения моложе трудоспособного возраста варьировала от 20 до 32,6%, старше трудоспособного возраста – от 9,7 до 21,5%.

Расчет стандартизованных по возрастной структуре европейского населения показателей смертности показал изменение позиций регионов в рейтинге смертности. В 21 из 35 муниципальных образований коэффициенты смертности превышали значение 1000 на 100 000 населения. Наибольшие стандартизованные показатели смертности от БСК были в Жиганском, Оленекском, Нижнеколымском районах (1931-2178 на 100 000 населения), наименьшие — в Верхневилюйском, Эвено-Бытантайском, Абыйском районах (498-605 на 100 000 населения).

Медианы возраста смерти от БСК в муниципальных образованиях также статистически значимо различались (p<0,001). Наименьшие медианные значения возраста смерти наблюдались в Эвено-Бытантайском и Абыйском районах (55 и 56 лет соответственно), наибольшие – в Оленекском и Чурапчинском районах (77 и 75 лет соответственно).

Стандартизованные показатели смертности населения республики 15 лет и старше от БСК в 2015 г. составили 1004,8 (95% ДИ 972; 1038) на 100000 населения, ишемической болезни сердца (ИБС) — 255,4 (95% ДИ 239; 272), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) —113,2 (95% ДИ 102; 124), других болезней сердца — 544,1 (95% ДИ 520; 568) соответственно.

В связи с тем, что смертность мужского населения, как правило, превышает смертность у женщин, проведен расчет её показателей для каждой из групп по отдельности (табл.2). Возрастные структуры мужского и женского населения наиболее существенно различались в возрастных группах 20-29, 60-69, 70 и старше.

Сравнение мужчин и женщин по значению стандартизованного по возрасту показателя смертности на 100 000 населения соответствующего пола показало наличие статистически значимых различий (табл.2). Так, смертность мужчин была в 1,7 раза выше, чем смертность женщин (1339 и 789 на 100 000 населения соответственно, p<0,001). Медианное значение возраста смерти у мужчин было на 13 лет меньше, чем у женщин (62 и 75 лет соответственно, p<0,001).

Таблица 2

Стандартизованные показатели смертности в 2015 г. на 100 000 населения соответствующего пола

Код МКБ 10	Мужчины (n=2085)	Женщины (n=1549)
I10-15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	9,5 (95% ДИ 4; 15)	6,0 (95% ДИ 2; 10)
I20-25 ИБС	345,4(95% ДИ 316; 375)	195,3 (95% ДИ 175; 215)
I 60-69 ЦВЗ	145,9 (95% ДИ 127; 164)	90,4 (95% ДИ 77; 104)
I30-52 Другие болезни сердца	729,0 (95% ДИ 687; 771)	426,6 (95% ДИ 398; 455)
Прочие коды	109,1 (95% ДИ 91; 127)	70,2 (95% ДИ 58; 82)
I10-I99 Все коды	1338,8 (95% ДИ 1281; 1396)	788,6 (95% ДИ 749; 828)
Возраст смерти, лет*	62 (Q153; Q373)	75 (Q163; Q182)

Примечание: 95% ДИ – 95% доверительный интервал; * – данные представлены в формате Me (Q1; Q3).

Таблица 3

Коэффициенты смертности на 100 000 населения соответствующего пола и возраста

Возрастная группа, лет	I10-15 повышенное кровяное давление	I20-25 ИБС	I30-52 Другие болезни сердца	I 60-69 ЦВЗ	Прочие коды	I10-I99 Все коды
Мужчины						
15-19	0,0	0,0	9,9	0,0	0,0	9,9
20-29	0,0	3,7	22,2	4,9	2,5	33,3
30-39	0,0	24,0	101,4	10,7	6,7	142,8
40-49	0,0	73,0	232,2	34,8	14,9	354,9
50-59	8,1	267,9	483,9	92,6	39,0	891,4
60-69	9,6	491,9	852,8	290,7	146,9	1791,9
70 и старше	41,5	1310,7	2853,7	497,7	472,9	5176,5
15 и старше	3,7	154,2	326,0	68,6	40,7	593,1
Женщины						
15-19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20-29	0,0	1,3	7,9	1,3	1,3	11,8
30-39	0,0	4,1	27,1	6,8	6,8	44,7
40-49	0,0	12,6	64,5	12,6	1,6	91,2
50-59	2,8	38,0	180,0	28,1	16,9	265,8
60-69	2,3	155,8	381,6	76,8	56,5	673,0
70 и старше	31,4	989,6	1975,3	432,0	349,5	3777,9
15 и старше	2,9	93,7	225,6	46,3	34,6	403,1

Анализ повозрастных коэффициентов смертности показал, что наиболее существенные различия в смертности между мужчинами и женщинами наблюдались в возрастных группах 30-59 лет (табл.3).

При анализе стандартизованных по возрасту показателей смертности от ИБС и ЦВЗ установлено, что во всех муниципальных образованиях, кроме Верхневилюйского района, показатели смертности мужчин значительно превышали аналогичные у женщин (табл.4). При этом выявлены районы с очень высокими показателями смертности от ИБС и ЦВЗ.

Смерть по коду МКБ10 Другие болезни сердца (I30-52) составляла в 2015 г. 55,4% (2013 чел.) от всех случаев смерти от БСК. Наиболее частыми причинами смерти были сердечная недостаточность (коды I50) — 1223 случая, кардиомиопатии (код I42) — 439, остановка сердца (I46) — 278 соответственно. При углубленном анализе причин смерти от кардиомиопатий (код I42) выявлено, что в 138 случаях из 439 (31,4%) в качестве причины смерти была установлена алкогольная кардиомиопатия (I42,6), в 102 (23%) — другие кардиомиопатии (I42,8), в 162 (36,9%) — неуточненная кардиомиопатия (I42,9). Наиболее высокие показатели смертности от алкогольной кардиомиопатии наблюдались в Аллаиховском, Верхоянском, Усть-Янском районах (табл.4).

Доля умерших от алкогольной кардиомиопатии в структуре смерти от БСК у мужчин была статистически значимо выше, чем у женщин (4,8 и 2,4%

Таблица 4

Стандартизованные показатели смертности в 2015 г. на 100 000 населения соответствующего пола в разрезе муниципальных образований

Муниципальное образование	ИБС (I20-25)		ЦВЗ (I60-69)		Алкогольная кардиомиопатия (I42.6)		Все коды (I10-I99)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Абыйский	0	0	0	46,7	0,0	0,0	809,4	502,3
Алданский	982	637,6	307	173,8	126,8	16,9	1872,1	1110,5
Таттинский	15,9	0	0	16,3	0,0	0,0	1745,1	1275,9
Аллаиховский	89	0	416,7	0	198,4	0,0	1511,7	97,1
Амгинский	64,2	42,5	24,8	26,6	0,0	0,0	1563	707,4
Анабарский	0	0	0	0	93,1	0,0	1607,1	1277,1
Булунский	0	0	32,1	0	0,0	0,0	1582,3	1200,3
Верхневилюйский	24	134,6	14,5	44,9	0,0	0,0	434,8	497,8
Верхнеколымский	287,4	0	345,7	196,7	0,0	0,0	1801,9	1062,1
Верхоянский	248,2	165,6	247,8	16,7	216,4	71,2	1534,5	842,8
Вилюйский	170,1	100,5	9,5	0	41,6	15,9	2023,1	1047,7
Горный	26,2	95,5	179,7	67,5	0,0	0,0	1601,4	951,4
Жиганский	0	147,5	0	0	0,0	0,0	3301,9	1648,5
Кобяйский	0	97,2	126,6	48,6	38,2	0,0	1092,2	870,8
Нюрбинский	0	0	0	0	0,0	10,3	1357	861
Ленский	478,5	169,3	359,6	167,3	109,4	41,6	1543,5	701,6
Мегино-Кангаласский	961,3	386,8	148	107,3	34,1	0,0	1542,8	851,6
Мирнинский	849,3	541,4	155,7	117,2	51,0	8,2	1370,5	757,1
Момский	0	231,5	72,2	115,7	0,0	0,0	1635,5	1214,6
Намский	122,6	0	53,6	0	12,4	0,0	1347,2	634
Нижнеколымский	0	0	48,6	0	0,0	0,0	2829,1	1386,9
Оймяконский	622,1	141,8	495,4	383,1	115,6	179,8	1629,6	946
Олекминский	153,8	18,9	43,4	21	8,3	0,0	1940,4	1011,2
Оленекский	0	0	0	0	0,0	0,0	2663,9	1548,2
Хангаласский	101,9	0	0	0	23,8	6,0	1009,4	588,5
Среднеколымский	0	0	0	0	0,0	0,0	854,4	757,5
Сунтарский	623,2	279,2	203,8	62,4	21,8	0,0	1128,9	636,5
Томпонский	0	39,8	0	0	0,0	0,0	1881,9	932,8
Усть-Алданский	164,6	89,3	22	33	0,0	19,0	1199,8	474,3
Усть-Майский	0	0	0	0	0,0	0,0	1316,7	431,1
Усть-Янский	265,3	162,8	642,1	244,2	223,7	147,1	1689,6	1240,6
Чурапчинский	112,2	56	152,3	42	0,0	0,0	1518,6	1437,3
Эвено-Бытантайский	0	0	0	0	0,0	0,0	1401	166,3
Якутск	265,5	156,3	153,6	92,4	20,6	6,1	1030,6	679,7
Нерюнгринский	659,4	367,8	187,7	231,7	12,2	0,0	1238,8	781,3
Республика Саха (Якутия)	345,4	195,3	145,9	90,4	33,2	10,1	1338,8	788,6

соответственно, $p<0,001$). В обеих группах удельный вес данной причины смерти был выше в трудоспособном возрасте.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о наличии существенных различий между муниципальными образованиями в показателях смертности от БСК. По данным 2015 г., смертность среди мужчин в 1,7 раза превышала показатели среди женщин. Для управления демографической ситуацией в регионе необходим поиск причин различий в смертности населения.

Работа проведена в рамках НИР «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии (М01;05;03)» (№ 0556-2014-0002).

Литература

1. База данных показателей муниципальных образований. Территориальный орган федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия). URL: http://www.gks.ru/dbscripts/munst/munst98/DBInet.cgi (дата обращения 20.06.2018).

Database of Indicators for Municipalities. Territorial Body of the Federal Service of State Statistics for the Republic of Sakha (Yakutia)]. URL: http://www.gks.ru/dbscripts/munst/munst98/DBInet.cgi (cited June 28th, 2018).

2. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's task force. Publications Office of the European Union. 2013. 121 pp. [Online]. 2013 (cited June 10th, 2018). URL: http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f.

С.А. Евсеева, М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА 1995-2015 ГГ.

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.02
УДК 616-053.2(571.56)

В статье проведен анализ заболеваемости детского населения в Республике Саха (Якутия) за 1995-2015 гг. Отмечается повышение показателя заболеваемости детского населения, выявленной по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения, по многим группам заболеваний.
Ключевые слова: дети, заболеваемость, Республика Саха (Якутия).

The article analyzes the morbidity of children in the Republic of Sakha (Yakutia) for 1995-2015. There is an increase in the morbidity rate of the child population, identified by referral to medical and preventive institutions, for many groups of diseases.
Keywords: children, morbidity, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Состояние здоровья детей относится к числу важнейших показателей, определяющих будущее благополучие общества. Повышение рождаемости, сохранение и укрепление здоровья детей являются приоритетными государственными задачами [1]. Известно, что показатели здоровья населения представляют собой базу для планирования ресурсов здравоохранения, необходимых для удовлетворения существующей потребности населения в различных видах медицинской помощи [2].

Цель исследования – анализ заболеваемости детского населения по классам болезней за 1995-2015 гг. в РС(Я).

Материалы и методы исследования. Проведен анализ показателей заболеваемости детского населения по всем классам болезней, по данным официальной медицинской статистики ГУ «Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)» за 1995-2015 гг.

Результаты и обсуждение. Возрастание показателя общей заболеваемости детского населения республики затронуло практически все классы болезней. Показатель общей заболеваемости детского населения с 1995 по 2015 г. повысился с 1600,2 до 2718,7 на 1000 детского населения (табл.1).

Отмечается снижение показателя общей заболеваемости по классу Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. Это связано с тем, что повысилась доля так называемых управляемых инфекций, вакцинация против которых включена в национальный календарь профилактических прививок. Между показателями заболеваемости и вакцинированности существует прямая корреляционная зависимость. При высоких уровнях вакцинации против эпидемического паротита, кори и коклюша уровень заболеваемости этими инфекциями не превышает допустимых норм.

Отмечается повышение общей заболеваемости по классу новообразования (с 4,2 на 1000 детского населения до 15,0). Для детского населения высокие темпы роста болезней данного класса не являются естественными. И то обстоятельство, что в течение нескольких последних десятилетий у нас наблюдается устойчивый рост первичной и общей заболеваемости новообразованиями у детей, свидетельствует о необходимости глубоких фундаментальных исследований по данной проблеме.

Общая заболеваемость болезнями крови и кроветворных органов, прежде всего, связана с распространенностью анемии в популяции. Заболеваемость анемией за исследуемое время повысилась с 17,8 до 23,0 на 1000 детского населения.

В отношении класса болезней эндокринной системы, расстройств пи-

Таблица 1

Динамика общей заболеваемости детского населения РС(Я) в 1995 -2015гг. (на 1000 детского населения)

Наименование классов и отдельных болезней	1995	2015	Динамика
Всего зарегистрировано	1600,2	2718,7	В 1,7 раза
Некоторые инфекционные и паразатарные болезни	117,9	64,7	В - 1,8 раза
Новообразования	4,2	15,0	В 3,5раза
Болезни крови и кроветворных органов	17,8	23,0	В 1,3раза
в т.ч. анемии	13,5	19,3	В 0,6 раза
Болезни эндокринной системы, расстройства питания	35,4	35,5	В 0,9 раза
в т.ч. сахарный диабет			
инсулинзависимый	0,2	0,9	В 4,5 раза
инсулинонезависимый	0,05	0,03	В -1,6 раза
Психические расстройства и расстройства поведения	10,0	15,0	В 1,5раза
Болезни нервной системы	160,4	164,0	В 1,0 раза
в т.ч. ДЦП	2,9	4,5	В 1,5 раза
Болезни глаза и его придаточного аппарата	86,8(2001)	150,8	В 1,7 раза
из них: миопия	27,7	40,6	В 1,5 раза
Болезни уха и сосцевидного отростка	41,8(2001)	60,5	В 1,4 раза
из них: хронический отит	8,9	2,5	В -3,5 раза
Болезни системы кровообращения	6,0	14,8	В 2,4 раза
Болезни органов дыхания	926,7	1536,8	В 1,6 раза
Болезни органов пищеварения	92,3	249,7	В 2,7 раза
Болезни кожи подкожной клетчатки	83,9	131,1	В 1,5 раза
Болезни костно-мышечной и соединительной ткани	13,3	44,6	В 3,4раза
Болезни мочеполовой системы	29,3	55,5	В 1,9 раза
Врожденные аномалии, пороки разавития, деформации хромосомные нарушения	14,0	31,1	В 2,2 раза
Травмы, отравления и некоторые последствия внешних причин	61,3	108,0	В 1,7раза

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – м.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maya_savvina@mail.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф. СПбГПМА, chasnyk@gmail.com.

тания, нарушений обмена вещества отмечается стабилизация показателя общей заболеваемости на уровне 35,4 - 35,5 на 1000 детского населения. Эта группа заболеваний в основном представлена заболеваниями щитовидной железы и задержкой роста у детей.

За этот период отмечается некоторое повышение показателя общей заболеваемости детского населения психическими расстройствами и расстройствами поведения. Данный показатель повысился с 10,0 до 15,0 на 1000 детского населения. Рост заболеваемости отмечается за счет психических расстройств непсихотического характера.

Группа болезней нервной системы имеет стабильно высокие показатели. Болезни глаза и его придаточного аппарата имеют тенденцию к росту, прежде всего за счет миопии. В отношении класса болезней уха и сосцевидного отростка также отмечается положительная динамика с 41,8 до 60,5 на 1000 детей, вместе с тем отмечается снижение заболеваемости хроническими отитами, что связано с эффективной терапией.

Класс болезней системы кровообращения представляет собой серьезную проблему здравоохранения республики, что оправданно выводит их профилактику и лечение на уровень одного из приоритетных направлений здравоохранения. Отмечается повышение данного показателя с 6,0 до 14,8 на 1000 детей.

Группа болезней органов дыхания повысилась в 1,6 раза. Это краевая патология, в основном связанная с условиями жизни в регионах Крайнего Севера. При анализе заболеваемости четко прослеживается градиент в сторону высоких показателей в северных и арктических районах.

По заболеваниям органов пищеварения также идет рост патологии с 92,3 до 249,7 на 1000 детей. По мнению врачей гастроэнтерологов, во многом виной тому несбалансирование питание. Режим питания – одно из условий сохранения здоровья ребенка.

Отягощенность детского населения болезнями кожи и подкожной клетчатки выросла с 83,9 до 131,1 на 1000 детей. Наиболее часто встречаются аллергодерматозы.

В отношении класса болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани заболеваемость возросла с 13,3 до 44,6 на 1000 детей. Данный класс в основном представлен функциональными нарушениями осанки и свода стоп.

Таблица 2

Динамика общей заболеваемости детского населения РФ в 1991- 2014 гг. (на 100 тыс. детского населения)

Наименование классов и отдельных болезней	1991	2014	Динамика
Всего зарегистрировано	140846,0	222926,2	В 1,58 раза
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	9654,4	8714,8	- 1,1 раза
Новообразаования	209,7	903,9	В 4,3 раза
Болезни крови и кроветворных органов	873,1	2775,6	В 3,8 раза
в т.ч. анемии	692,7	2476,6	В 3,6 раза
Болезни эндокринной системы, расстройства питания	1379,5	3746,4	В 2,8 раза
в т.ч. сахарный диабет			
инсулинзависимый	40,2(1995)	96,0	В 2,4 раза
инсулинонезависимый	5,1(1995)	1,3	-3,9 раза
Психические расстройства и расстройства поведения	2661,3	2938,5	В 1,1 раза
Болезни нервной системы	….	8963,5	
в т.ч. ДЦП	196,1	330,8	В 1,7 раза
Болезни глаза и его придаточного аппарата	…	11639,0	
из них: миопия	2540,7	3279,3	В 1,3 раза
Болезни уха и сосцевидного отростка	…	5838,6	
из них: хронический отит	379,1	144,5	- 2,6 раза
Болезни системы кровообращения	687,6	1955,4	В 2,84 раза
Болезни органов дыхания	86252,6	120756,3	В 1,4 раза
Болезни органов пищеварения	8413,0	13575,3	В 1,63 раза
Болезни кожи подкожной клетчатки	5914,7	10046,0	В 1,77 раза
Болезни костно-мышечной и соединительной ткани	1847,9	7556,7	В 4,1 раза
Болезни мочеполовой системы	2127,1	5410,2	В 2,55 раза
Врожденные аномалии, пороки разавития, деформации хромосомные нарушения	1025,4	3359,8	В 3,28 раза
Травмы, отравления и некоторые последствия внешних причин	7099,6	10302,7	В 1,45 раза

За исследуемый период также отмечается рост заболеваемости по классу болезней мочеполовой системы – с 29,3 до 55,5 на 1000 детей. Основными причинами заболеваемости мочеполовой системы являются такие факторы, как наследственная предрасположенность, переохлаждения, осложнения после перенесенных вирусных инфекций.

Заболеваемость по классу врожденных аномалий и пороков развития повысилась с 14,0 до 31,1 на 1000 детей. Возможно, рост по данному классу в основном определяется патологическим течением беременности в сочетании с ухудшением параметров окружающей среды.

Травмы и отравления у детского населения за исследуемый период также выросли с 61,3 до 108,0 на 1000 детей. Это требует межведомственной работы по профилактике детского травматизма.

Динамика показателей заболеваемости по классам в целом схожа с таковой в РФ, где также отмечается прирост заболеваемости по всем классам болезней (табл.2).

Выводы. Анализ показателей заболеваемости детского населения в РС(Я) в 1995-2005 гг. отчетливо показал повышение общей заболеваемости по всем классам болезней, кроме класса Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. Фактически данный показатель является достаточно реальным и эффективным инструментом для планирования и оптимизации педиатрической службы в регионе.

Литература

1. Дранаева Г.Г. Состояние здоровья детей Республики Саха (Якутия) / М-во здравоохранения Респ.Саха (Якутия), Якут.науч.центр КМП СО РАМН / Г.Г.Дранаева, А.Н. Григорьева, Т.Е.Бурцева. - Якутск: Офсет, 2009. – С.176.

Dranaeva G.G. State of health of children of the Republic Sakha (Yakutia) / Health ministry of Rep. Sakha (Yakutia), Yakut science center CMP SB RAMS / G.G. Dranaeva, A.N. Grigorieva, T.E. Burtseva. - Yakutsk: Ofset, 2009. - P. 176.

2. Маталыгина О.А. Формирование индивидуальных профилактических мероприятий при выявлении минимальных рисков заболевания у детей в возрасте от 3 до 18 лет / О.А. Маталыгина. – СПб., 2012. – С.76.

The formation of individual preventive measures to identify the minimum risks of the disease in children aged 3 to 18 years / O.A. Matalygina. – Spb., 2012. - P. 76.

3. Тишук Е.А. Очерк заболеваемости населения Российской Федерации за четверть века / Е.А.Тишук // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. – 2017. - №1. – С.3- 15.

Tishuk E.A. Essay of morbidity in the population of the Russian Federation for a quarter of a century / E.A. Tishuk // Medical statistics and organizational work in healthcare institutions. – 2017. - № 1. – P. 3 - 15.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, Т.В. Борисова, М.В. Пак, М.П. Алексеева, Н.Н. Иннокентьева, К.С. Лоскутова, В.Г. Пшенникова, А.М. Рафаилов, С.Н. Леханова, С.А. Федорова

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЯКУТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ЦИТОТОКСИН-АССОЦИИРОВАННОГО ГЕНА А (*CAGA*) В ГЕНОМЕ *HELICOBACTER PYLORI*

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.03

УДК 616.34 (571.56)

В статье приводятся результаты изучения клинического течения гастродуоденальных заболеваний в Якутии в зависимости от наличия цитотоксин-ассоциированного гена А (*cagA*) в геноме *Helicobacter pylori*. Показана связь между *cagA*+ штаммами и более тяжелым клиническим течением гастродуоденальных заболеваний (эрозивно-язвенные поражения) у пациентов с *Helicobacter pylori* в Якутии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуоденальные заболевания, ген *cagA*, Якутия.

In this paper we presented the results of the study of clinical outcomes in patients with gastroduodenal diseases in Yakutia depending on the presence of the cytotoxin-associated gene A (*cagA*) in *Helicobacter pylori* genome. The relationship between *cagA*+ strains and more severe clinical outcomes (erosion and ulcers) in patients with gastroduodenal diseases associated with *Helicobacter pylori* in Yakutia has been shown.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases, *cagA* gene, Yakutia.

Введение. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных бактериальных патогенов человека, который распространен по всему миру [20]. Инфекция *H. pylori* связана с развитием хронического гастрита, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, рака желудка и MALT-лимфомы [5, 12, 28]. При отсутствии лечения индивиды, которые были инфицированы *H. pylori*, в течение жизни остаются колонизированными этим видом из-за повышенной жизнестойкости и приспосабливаемости возбудителя [4]. Ранее были описаны различные гены вирулентности и патогенности инфекции *H. pylori*, такие как *cagA*, vacA, iceA и oipA [6, 8, 10, 14]. Цитотоксин-ассоциированный ген А (*cagA*) часто ассоциируется с образованием цитотоксинов и индукцией интерлейкина 8 (IL8) желудочными эпителиальными клетками [19]. Большинство проведенных исследований показало, что при наличии у *H. pylori* белка *CagA*, относительный риск более тяжелых течений гастродуоденальных заболеваний увеличивается в 2-3 раза [6, 15, 18]. Кроме того, некоторые данные указывают на возрастание риска рака желудка при инфицировании *cagA*+ штаммами *H. pylori* в 28,4 раза [24]. Установлено, что *cagA*+ штаммы *H. pylori* также связаны с более выраженным воспалением, пролиферацией клеток и метаплазией слизистой оболочки желудка [25]. Первым значительным прорывом в изучении белка *CagA* было осознание того, что его ген является частью большого так называемого островка патогенности (cag PAI) – области горизонтально приобретенной ДНК, которая встроена в геном более вирулентных штаммов *H. pylori* [7]. Существует гипотеза, что cag PAI *H. pylori* служит транспортной системой для других генов-факторов вирулентности [13]. Кроме прямого влияния белков *CagA* на эпителиальные синапсы, передачу импульсов фактора роста и цитоскелет *CagA* также имеет выраженный провоспалительный эффект [21]. В настоящее время актуальным является изучение распространенности гена *cagA* и его ассоциации с клиническим течением гастродуоденальных заболеваний в разных странах мира. Так, например, в некоторых исследованиях показано, что наличие гена *cagA* связано с язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 16, 26]. Клиническое течение гастродуоденальных заболеваний у пациентов в Якутии в зависимости от наличия цитотоксин-ассоциированного гена А в геноме *H. pylori* ранее не было изучено и стало **целью** настоящей работы.

Материалы и методы. Были использованы образцы гастробиоптатов, полученных в период с апреля 2014 по январь 2018 г. у 311 пациентов, поступавших на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) в эндоскопическое отделение Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины» (РБ №1-НЦМ). Для подтверждения наличия инфекции *H. pylori* гастробиоптаты были отправлены на гистологическое исследование в патологоанатомический отдел РБ №1-НЦМ. По результатам гистологического заключения в исследование были включены 172

ЯНЦ КМП: **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н.-руковод.лаб., **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н.-руковод.лаб.; СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – студент, **ИННОКЕНТЬЕВА Наталья Николаевна** – аспирант, **РАФАИЛОВ Адюм Михайлович** – к.б.н., доцент, **ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб.; РБ№1-НЦМ: **ПАК Мария Владимировна** – врач-эндоскопист, **АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна** – врач-эндоскопист, **ЛОСКУТОВА Кюнняй Саввична** – к.м.н., зав. патологоанатомич. отд., доцент СВФУ.

Таблица 1

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для детекции гена cagA H. pylori

Ген, фрагмент	Название олигонуклеотидного праймера	Последовательность от 5' → 3' конца	Размер амплифицируемого фрагмента
cagA	cagA	F5'-GATAACAGGCAAGCTTTT-3' R5'-CTGCAAAAGATTGTTTGGCAG-3'	349 п.н.

пациента (из 311 обследованных), у которых было выявлено наличие *H. pylori*. Средний возраст составил 24,7 года (от 3 до 70 лет). Пациенты были подразделены на две группы: хронический гастрит и хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями.

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастробиоптатов обследованных пациентов с помощью фенольно-хлороформной экстракции [9]. Амплификация искомых фрагментов ДНК *H. pylori* была выполнена с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее (табл.1), которые фланкируют область, содержащую ген *cagA* [27]. Полимеразная цепная реакция проведена на амплификаторе фирмы «Bio-Rad». Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 2%-ном агарозном геле. Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи системы гель-видеодокументации фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников, родителей (законных представителей) несовершеннолетних пациентов без нарушений этических норм. Данная научно-исследовательская работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. (Выписка из протокола №41 от 12 ноября 2015 года. Решение №5).

Результаты. В ходе проведенного эндоскопического и гистологического исследования у 172 (55,3%) из 311 индивидов при гистобактериологическом исследовании было подтверждено наличие *H. pylori* (рис. 1, а). Диагноз хронический гастрит был установлен в 91 случае (52,9%), а диагноз хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями – в 81 случае (47,1%) (рис. 1, б). Штаммы, имевшие *cagA*+ статус, были идентифицированы в 118 образцах (68,6%), а *cagA*- статус – в 54 (31,4%) (рис. 1, в).

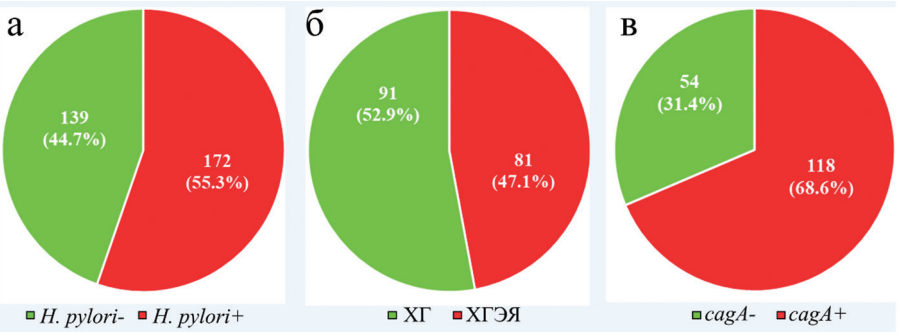


Рис.1. Результаты эндоскопического, гистологического и молекулярно-генетического исследования: а – количество пациентов, инфицированных *H. pylori*; б – частота встречаемости выборки пациентов по клиническим диагнозам в зависимости от наличия или отсутствия эрозивно-язвенных проявлений; в – выборка пациентов, имевших различные штаммы *H. pylori*.

Примечание. На рис. 1-2 ХГЭЯ – хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями; ХГ – хронический гастрит; *cagA*+ – штаммы, имеющие ген *cagA*; *cagA*- – штаммы, не имеющие ген *cagA*

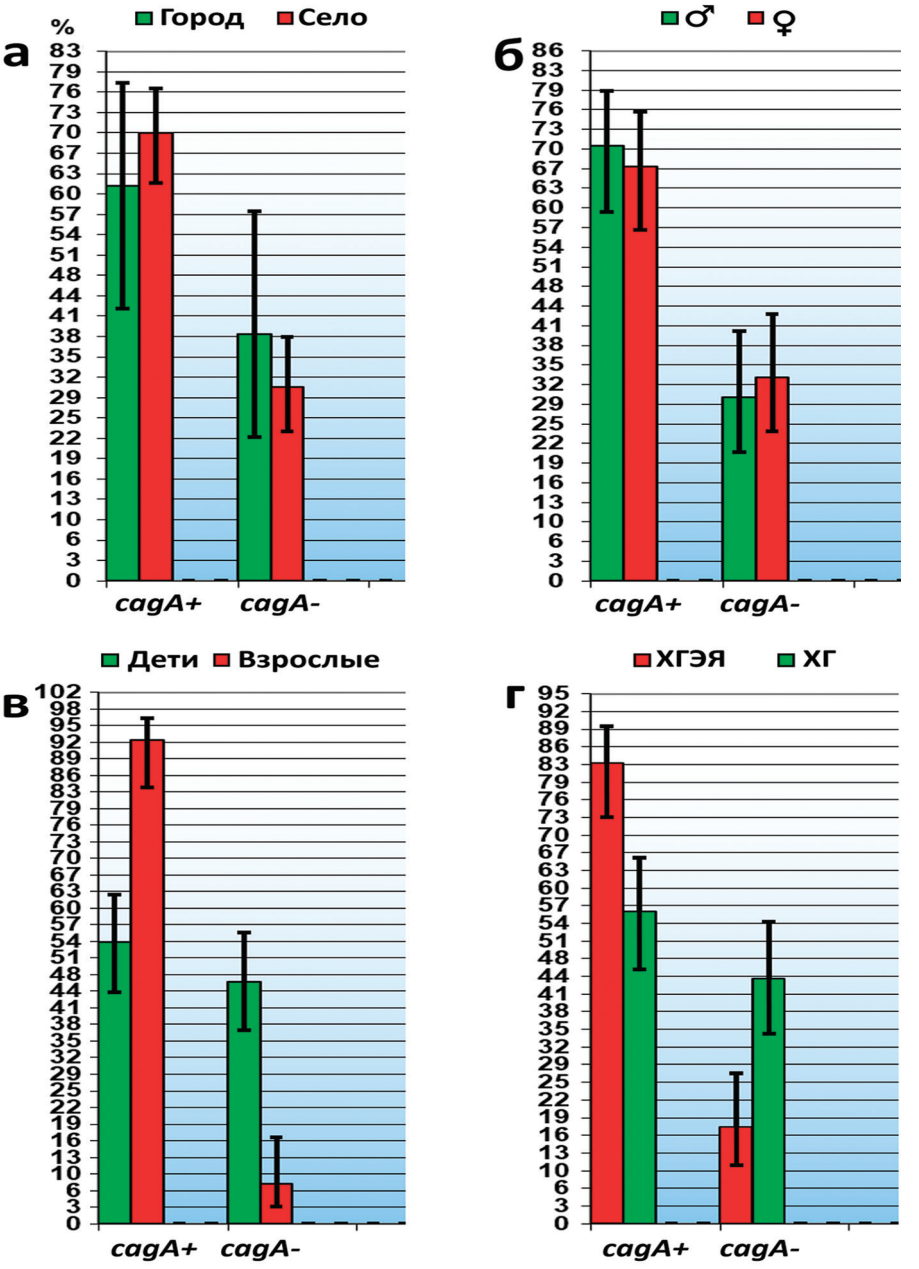


Рис.2. Сравнительный анализ течения гастродуоденальных заболеваний в зависимости от наличия у пациентов гена *cagA*: а) по месту рождения/проживания; б). в зависимости от пола пациентов; в) в зависимости от возраста (дети/взрослые); г) в зависимости от установленного диагноза.

Примечание. ♂ – мужской пол, ♀ – женский пол

Достоверных отличий в клиническом течении гастродуоденальных заболеваний у пациентов, инфицированных *cagA*+ или *cagA*- штаммами *H. pylori*, в зависимости от пола, а также места рождения и проживания нами не было получено (p>0,05) (рис. 2, а, б). Однако были показаны статистически значимые отличия между выборками взрослых и детей в зависимости от наличия *cagA*+ и *cagA*- штаммов *H. pylori*. Так, в группе от 18 до 70 лет встречаемость *cagA*+ штаммов была более высокая по сравнению с группой пациентов от 3 до 17 лет, у которых чаще встречались *cagA*- штаммы (p<0,001) (рис. 2, в).

Также достоверные отличия в клиническом течении гастродуоденальных заболеваний в зависимости от наличия *cagA*+ и *cagA*- штаммов *H. pylori* (p<0,001) были обнаружены в группе сравнения. Было установлено, что *cagA*+ штаммы достоверно чаще встречались в выборке пациентов с диагнозом хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, чем у пациентов с диагнозом хронический гастрит, у которых чаще встречались *cagA*- штаммы (p<0,001) (рис. 2, г).

Был выполнен перекрестный анализ пациентов по наличию *cagA*+ и *cagA*- штаммов с учетом возраста и установленных диагнозов. Статистически значимые отличия в клиническом течении внутри группы детей были найдены при перекрестном сравнении *cagA*+ и *cagA*- штаммов (табл.2). Так, в выборке детей с диагнозом хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями достоверно чаще встречались *cagA*+ штаммы (χ^2=9,03, p<0,001) (73,7%). В выборке взрослых достоверных отличий в клиническом течении не было обнаружено (χ^2=0,018, p>0,05).

Таблица 2

Перекрестное сравнение клинического течения внутри группы детей и взрослых по cagA+ и cagA- штаммам

Дети (n=105)	Хронический гастрит (n=67)	*cagA+*	29 (43,3%)	χ^2=9,03 p<0,001
		cagA-	38 (53,7%)	
	Хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями (n=38)	*cagA+*	28 (73,7%)	
		cagA-	10 (26,3%)	
Взрослые (n=67)	Хронический гастрит (n=24)	*cagA+*	22 (91,6%)	χ^2=0,018 p>0,05
		cagA-	2 (8,4%)	
	Хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями (n=43)	*cagA+*	39 (90,7%)	
		cagA-	4 (9,3%)	
Итого: 172				

Обсуждение. Распространенность *cagA*+ штаммов *H. pylori* среди пациентов с гастродуоденальными заболеваниями различается в разных странах мира [11]. В Якутии частота *cagA*+ штаммов *H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями составила 68,6%. Этот результат соответствует частоте *cagA*+ штаммов в Тунисе [22], Египте [11], Палестине, Иране, Испании и Великобритании [список литературы доступен по запросу]. Однако полученная частота *cagA*+ штаммов *H. pylori* в Якутии ниже, чем в некоторых странах Южной Америки, Африки, Европы, Азии, и выше, чем в некоторых странах Северной Америки, Африки, Ближнего Востока и Европы (рис. 3).

При анализе выборки пациентов, инфицированных *cagA*+ и *cagA*- штаммами *H. pylori*, были найдены статистически значимые отличия в группе сравнения пациентов в зависимости от наличия эрозивно-язвенных проявлений (рис. 2, г). Так, у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные поражения, достоверно чаще встречались *cagA*+ штаммы *H. pylori*, чем у пациентов с хроническим гастритом (p<0,001). Полученный нами результат сопоставим с результатами аналогичных исследований других авторов [3, 17, 21, 23] и свидетельствует о более патогенном потенциале *cagA*+ штаммов *H. pylori*.

При дальнейшем анализе в зависимости от возраста пациентов была выявлена более высокая частота встречаемости *cagA*+ штаммов *H. pylori* среди взрослых (18-70 лет) – 92,4% по сравнению с детьми (3-17 лет) – 53,7% (p<0,001) (рис. 2, в). Полученный нами результат согласуется с ранее опубликованной работой, выполненной в Тунисе на выборке пациентов с гастро-

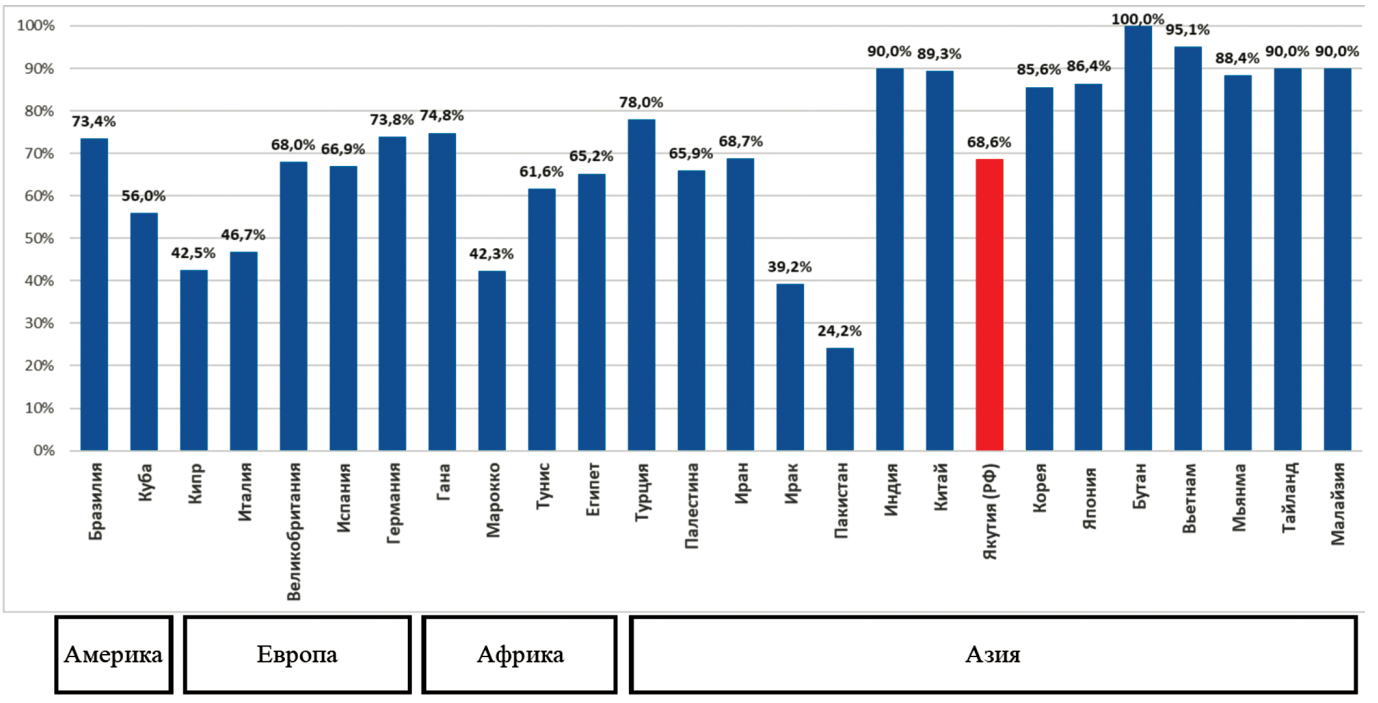


Рис.3. Распространенность *cagA*-положительных штаммов *H. pylori* в разных странах мира

дуоденальными заболеваниями, где было найдено статистически значимое различие между детьми и взрослыми по отношению к гену *cagA* [22]. Так, у взрослых *cagA*+ штаммы *H. pylori* были идентифицированы в 155 случаях, а у детей только в 18 [22]. Известно, что иммунитет детей имеет ряд особенностей, делающих их более уязвимыми по отношению к большинству инфекций [1]. Вероятно, что в группе детей *cagA*- штаммы могут приводить к хроническому гастриту так же, как и *cagA*+ штаммы, так как в группе детей указанные штаммы встречались практически с одинаковой частотой (рис. 2, б). Возможно, полученный результат указывает на несовершенство иммунной системы у детей, которая является более подверженной многим инфекциям, даже имеющим небольшой патогенный потенциал [1].

Поскольку пол и место рождения/проживания не показали статистически достоверных отличий (p>0,05), нами было выполнено перекрестное сравнение *cagA*+ и *cagA*- штаммов с клиническим течением внутри группы детей и взрослых (табл.2). В выборке детей, у которых был установлен хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями, достоверно чаще встречались *cagA*+ штаммы (73,7%), чем у детей с хроническим гастритом (43,3%) (p<0,001). В выборке взрослых данная тенденция не подтвердилась, т.к. *cagA*+ штаммы преобладали над *cagA*-, как в группе пациентов с диагнозом хронический гастрит (91,6% и 8,4%), так и в группе пациентов с диагнозом хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями (90,7% и 9,3%). Возможно, это объясняется эффектом выборки.

Выводы

1) Нами была показана связь между *cagA*+ штаммами *H. pylori* и более тяжелым клиническим течением (эрозивно-язвенные поражения) гастродуоденальных заболеваний у пациентов в Якутии. Полученный результат подтверждает ранее известные данные о том, что *cagA*+ штаммы являются более вирулентными и патогенными, чем *cagA*- штаммы *H. pylori*.

2) Показано, что *cagA*- штаммы чаще встречались у детей (от 3 до 17 лет), чем у взрослых (18-70 лет). Возможно, это объясняется, тем, что у детей иммунная система развита не столь совершенно, как у взрослых, что в свою очередь объясняет большую восприимчивость детей по отношению ко многим инфекциям, даже не столь вирулентным и патогенным.

Работа выполнена при финансовой поддержке НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017. ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний», программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003), при поддержке РФФИ (№18-54-16004_НЦНИЛ_а, №18-05-60035_Арктика), а также при финансовой поддержке НОФМУ в рамках проекта №:17-2-009477 «Научно-Образовательный фонд как инструмент молодых ученых для повышения профессиональной компетенции и популяризации науки», 20171201015-2».

Литература

1. Новиков Д.К. Клиническая иммунология: учебное пособие / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. ВГМУ, 2006. – С. 392.

Novikov D.K. Clinical immunology: tutorial / D.K. Novikov, P.D. Novikov. VSMU, 2006. – P. 392.

2. Association of cagA and vacA Genotypes of Helicobacter pylori with gastric diseases in Estonia / H. Andreson, K. Lõivukene, T. Sillakivi [et al.] // J Clin Microbiol. – 2002. – 40. – P. 298-300.

3. Association of Helicobacter pylori cagA Gene with Gastric Cancer and Peptic Ulcer in Saudi Patients / T. Saber, M.M. Ghonaim, A.R. Yousef [et al.] // J Microbiol Biotechnol. – 2015 Jul – 5(7) – P.146-53.

4. Biofilm and Helicobacter pylori: From environment to human host / A. García, M.J. Salas-Jara, C. Herrera [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – WJG. – 20(19). – P.5632-5638.

5. Blaser M.J. Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach / Blaser M.J. // J Clin Invest. – 1997. – 100. – P. 759-762.

6. Clinical relevance of H. pylori cagA and vacA gene polymorphisms / D. Basso, C.F. Zambon, D.P. Letley [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – 135. – P. 91-99.

7. Clinical Relevance of the cagA, vacA, and iceA Status of H. pylori / L.J. van Doorn, C. Figueiredo, R. Sanna [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – 115(15). – P. 58-66.

8. Clinical relevance of the H. pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin / M. Gerhard, N. Lehn, N. Neumayer [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1999. – 96. – P. 12778-12783.

9. Effective Methods of Nucleic Acids extraction for Analysis in Molecular Biology (review) / O.S. Antonova, N.A. Korneva, Yu. V. Belov [et al.] // Scientific Instrument Making. – 2010. – T. – 20. – № 1. – P. 3-9.

10. Functional analysis of iceA1, a CATG-recognizing restriction endonuclease gene in H. pylori / Q. Xu, R. D. Morgan, R. J. Roberts [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2002. – 30(17). – P.3839-3847.

11. Helicobacter pylori genotypes among patients in a university hospital in Egypt: identifying the determinant of disease severity / F.A. Amer, R.H. El-Sokkary, M. Elahmady [et al.] // J. Microbiol. Infect. – 2013. – Dis. – 3. – P. 109-115.

12. Helicobacter pylori genotypes and expression of gastritis in erosive gastro-oesophageal reflux disease / A. Leodolter, K. Wolle, U. Peitz [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2003. – 38: 498-502.

13. Helicobacter pylori genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains / C. Figueiredo, L.J. van Doorn, C. Nogueira [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2001 Feb. – 36(2). – P. 128-135.

14. Helicobacter pylori iceA, clinical outcomes, and correlation with cagA: a meta-analysis / S. Shiota, M. Watada, M. Osamu [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – 7(1):e30354.

15. Helicobacter pylori strain types and risk of gastric cancer: a case-control study / H. Enroth, W. Kraaz, L. Engstrand [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2000 Sep. – 9(9). – P. 981-985.

16. Helicobacter pylori vacA, iceA and cagA status and pattern of gastritis in patients with malignant and benign gastroduodenal disease / S. Miehlike, M. Schuppler, C. Frings [et al.] // Am J Gastroentrol. – 2001. – 96. – P. 1008-1013.

17. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production / Y. Yamaoka, S. Kikuchi, H.M. el-Zimaity [et al.] // Gastroenterology. – 2002 Aug. – 123(2). – P. 414-24.

18. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach / M.J. Blaser, G.I. Perez-Perez, H. Kleanthous [et al.] // Cancer Res. – 1995. – May 15. – 55(10). – P. 2111-5.

19. Jenks P.J. Clinical outcome after infection with Helicobacter pylori does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island / P.J. Jenks, F. Megraud, A. Labigne // Gut. – 1998. – 43. – P. 752-758.

20. Kusters J.G. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection / J.G. Kusters, A.H.M. van Vliet, E.J. Kuipers // Clinical Microbiology Reviews. – 2006. – 19(3). – P. 449-490.

21. Momenah A.M. H. pylori cagA and iceA genotypes status and risk of peptic ulcer in Saudi patients / A.M. Momenah, M.T. Tayeb // Saudi Med J. – 2007. – 28. – P. 382-385.

22. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, iceA and oipA genotypes in Tunisian patients / K.B. Mansour, C. Fendri, M. Zribi [et al.] // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2010. – 9. – P. 10-16.

23. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection / J. Parsonnet, G.D. Friedman, N. Orentreich [et al.]. // Gut. – 1997. – 40(3). – P. 297-301.

24. Rothenbacher D. Helicobacter pylori and gastric cancer / D. Rothenbacher, H. Brenner. // Gastroenterology. – 2004. – Vol.126. – Issue 7. – P.1927.

25. Suerbaum S. H. pylori infection / S. Suerbaum, P. Michetti. // N Engl. J. Med. – 2002. – 347. – P. 1175-1186.

26. The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of Helicobacter pylori is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population / F.O. Beltrán-Anaya, T.M. Poblete, A. Román-Román [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2014. – 14:223.

27. Tummuru M.K. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of Helicobacter pylori: evidence of linkage to cytotoxin production / M.K. Tummuru, T.L. Cover, M.J. Blaser // Infect Immun. – 1993 May. – 61(5). – P. 1799-809.

28. Wroblewski L.E. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk / L.E. Wroblewski, R.M. Peek, K.T Wilson // Clinical Microbiology Reviews. – 2010. – 23(4). – P. 713-739.

А.В. Соловьев, Н.А. Барашков, К.Е. Саввинова, Н.Н. Готовцев, Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, Г.П. Романов, А.М. Рафаилов, Н.Н. Сазонов, Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ С.-23+1G>A ГЕНА *GJB2* К ДИАРЕЕ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.04

УДК 575.89

В настоящей работе представлены результаты анализа устойчивости гетерозиготных носителей мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* к диарее в Якутии. Было показано, что у индивидов с мутацией с.-23+1G>A в гетерозиготном состоянии достоверно реже (p<0,05) регистрировались случаи диареи за последний год, нежели у индивидов без мутации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гетерозиготные носители мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* могут иметь повышенную устойчивость к желудочно-кишечным инфекциям, в частности к диарее.

Ключевые слова: ген *GJB2*, диарея, мутация с.-23+1G>A, гетерозиготное носительство.

In this paper, we present the results of an analysis of the resistance of heterozygous carriers of the c.-23+1G>A mutation in *GJB2* gene to diarrhea in Yakutia. It was shown that in individuals with c.-23 + 1G> A mutation in the heterozygous state, cases of diarrhea for the last year were registered less frequently (p <0.05) than in individuals without mutation. The research results support evidence that heterozygous carriers of GJB2 gene mutations may have increased resistance to gastrointestinal diseases, in particular to diarrhea.

Keywords: *GJB2* gene, diarrhea, c.-23+1G>A mutation, heterozygous carriers.

Введение. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о локальном накоплении мутации сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2*, кодирующего белок коннексин 26, и характеризуют регион Восточной Сибири как эндемичный очаг распространения с.-23+1G>A, наиболее крупный в мире. При этом частота гетерозиготного носительства данной мутации в 6 исследованных популяциях Восточной Сибири (якуты, долганы, эвенки, эвены, юкагиры и русские) оказалась одной из самых высоких в мире (4,7%) и в популяции якутов составила локальный максимум – 11,7% [3]. Позднее на более масштабной выборке якутов (n=350) крайне высокая частота гетерозиготного носительства подтвердилась и составила 10,3%, что оказалось сопоставимо с частотой гетерозиготного носительства серповидно-клеточной анемии в Африке [6].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что крайне высокая частота мутации с.-23+1G>A в Якутии может объясняться не только стохастическими факторами популяционной динамики и выраженным эффектом основателя, характерным для популяции якутов [2], но и действием отбора. Учитывая, что экспрессия генов коннексинов (в том числе коннексина 26) была показана не только в улитке, но и в эпидермисе [7], образование крупного сибирского очага накопления мутации сайта сплайсинга гена *GJB2*, вероятно, можно объяснить повышенной выживаемостью гетерозиготных носителей мутации сайта сплайсинга с.-23+1G>A. В настоящее время известно, что носители мутации p.Arg143Trp гена *GJB2* в некоторых африканских странах (Гана) демонстрируют утолщенный слой эпидермиса по сравнению с носителями аллелей дикого типа, что, возможно, связано с более выраженной барьерной функцией кожи у лиц с мутацией p.Arg143Trp. Авторы полагают, что утолщенный эпидермис может защищать от укусов насекомых, травм и ограничивать клеточную инвазию некоторых бактериальных инфекций [8]. В 2009 г. были опубликованы результаты ультразвукового исследования толщины эпидермиса у гетерозиготных носителей мутации c.35delG гена *GJB2* в Италии, где также были подтверждены данные о более толстом слое эпидермиса [5]. При интерпретации полученных результатов авторы опирались на экспериментальные исследования клеточных линий in vitro, в которых было показано, что Cx26-мутантные клетки более устойчивы к инфекционному возбудителю кишечной дизентерии Shigella flexneri [1]. В последующем этой же группой авторов данные были подтверждены при исследовании частоты случаев диареи у гетерозиготных носителей мутации c.35delG, где у гетерозигот по данной мутации случаи диареи встречались достоверно реже, чем у лиц с нормальным *GJB2*-генотипом [4].

Целью данной работы является анализ устойчивости гетерозиготных носителей мутаций сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2* к диарее в Якутии.

Материалы и методы исследования. Для исследования устойчивости гетерозиготных носителей мутации с.-23+1G>A к диарее были обследованы условно здоровые индивиды, у которых было проведено анкетирование, включающее выяснение краткого анамнеза жизни, жалоб, этнической принадлежности, сведений о заболеваниях, травмах и факторах внешней среды. В анкетах, согласно Бристольской шкале, участники исследования самостоятельно заполняли информа-

ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – м.н.с., nelloann@mail.ru, **САВВИНОВА Куннэй Егоровна** – студент, potapova.kyuna@mail.ru, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – инженер, gpromanov@gmail.com, **РАФАИЛОВ Адюм Михайлович** – к.б.н., доцент, archinay@mail.ru, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., saznikol@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб., sardaanafedorova@mail.ru; ЯНЦ КМП: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., Donzcrew@mail.ru, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., н.с., rest26@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru; Институт биохимии и генетики Уфимского науч. центра РАН: **ДЖЕМИЛЕВА Лиля Усеиновна** – д.м.н., с.н.с., dzhemilev@mail.ru, **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., директор, elkh@anrb.ru; **ПОСУХ Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с. Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск), posukh@bionet.nsc.ru.

цию о наиболее характерной форме стула (рис. 1,А) и количестве случаев диареи за год (никогда – 0, редко – 1-5, часто – 6-10, больше 10 раз в год) (рис. 1,Б). В выборке отсутствовали лица с установленным диагнозом болезнь Крона и другими заболеваниями толстого кишечника. Кроме того, из выборки обследуемых были исключены 3 индивида с хроническим холециститом. Все обследованные были якутами по этнической принадлежности, из исследования также были исключены 64 индивида другой этнической принадлежности (русские, буряты, азербайджанцы, эвенки, эвены, юкагиры и потомки от межэтнических браков).

Таким образом, исследуемую выборку составили 272 индивида из популяции якутов, возрастной ранг составил от 18 до 30 лет (средний возраст составил 20,3 лет ± 2,04 года), из них 170 (62,4%) женщин и 102 (37,5%) мужчин.

Далее нами был проведен молекулярно-генетический анализ детекции мутации сайта сплайсинга c.-23+1G>A путем амплификации фрагмента гена *GJB2*, включающего экзон 1 с помощью ПЦР, с использованием праймеров: 5'-CCGGGAAGCTCTGAGGAC-3', 5'-GCAACCGCTCTGGGTCTC-3' [9]. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) проводили с помощью специфической эндонуклеазы рестрикции HphI по протоколу, рекомендованному производителем («New England Biolabs Inc», England). Продукты гидролиза подвергались электрофоретическому разделению в 3%-ном агарозном геле. Идентификацию фрагментов ДНК, содержащих полиморфный сайт рестрикции, осуществляли в УФ-свете, с помощью системы гель-видео документации «Bio-Rad» (США) (рис. 2). После генотипирования 272 индивидов данная выборка была подразделена на две группы: 1-я группа – лица без мутации c.-23+1G>A в гене *GJB2* (n=238), 2-я группа – лица с мутацией c.-23+1G>A гена *GJB2* в гетерозиготном состоянии (n=34).

Статистические расчеты проводились с помощью компьютерных программ MedStat, Biostat (McGraw-Hill, Inc. Version 3,03) и Sampling (любезно предоставлено V. Macaulay и адаптировано M. Metspalu). Для сравнения частот *GJB2*-генотипов в исследуемых выборках использовали критерий χ^2. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Обследования, предусмотренные

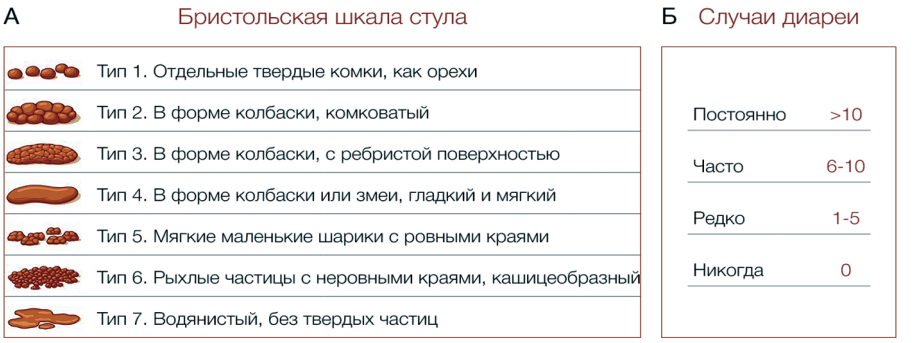


Рис.1. Форма анкеты, в которой участники исследования самостоятельно выбирали один из предложенных вариантов: А – Бристольская шкала стула, Б – частота случаев диареи за последний год

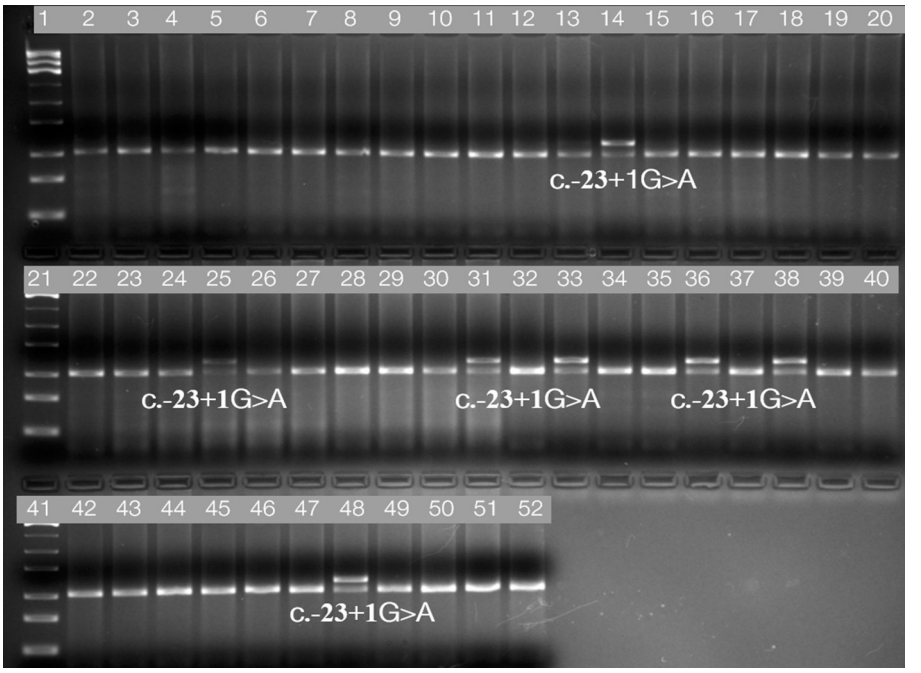


Рис.2. Электрофореграмма детекции мутации c.-23+1G>A гена *GJB2* в 3%-ном агарозном геле с применением ПЦР-ПДРФ анализа (гидролиз с помощью эндонуклеазы рестрикции HphI): дорожки 1, 21, 41 – маркер, 2-13, 15-24, 26-30, 32, 34, 35, 37, 39-47, 49-52 – гомозиготы по норме (wt/wt), 14, 25, 31, 33, 36, 38, 48 – гетерозиготы по мутации c.-23+1G>A

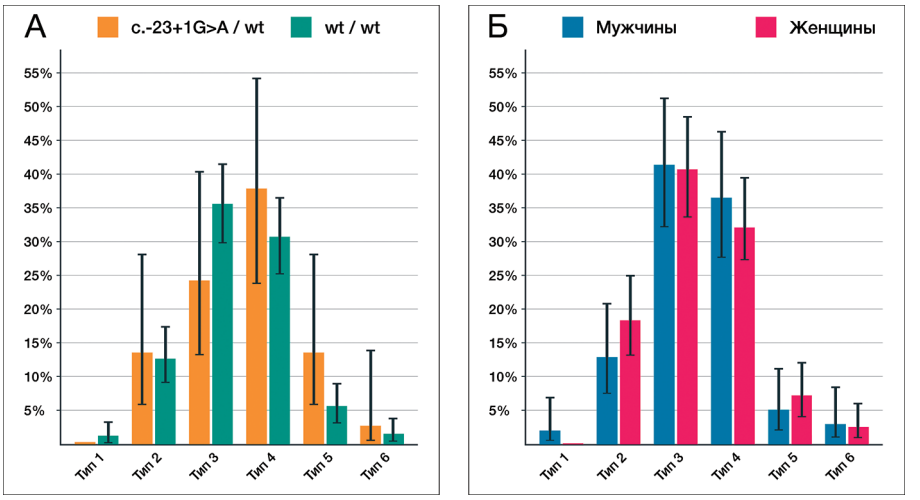


Рис.3. Распределение по типам стула между *GJB2*-генотипами и по полу: А – распределение выборки по типам стула между *GJB2*-генотипами (желтым цветом выделены гетерозиготные носители мутации c.-23+1G>A, зеленым – индивиды без мутации c.-23+1G>A); Б – распределение выборки по типам стула между мужчинами и женщинами (синим цветом выделены мужчины, розовым – женщины)

Количество случаев диареи за последний год у гетерозиготных носителей и неносителей мутации c.-23+1G>A гена *GJB2*

Количество случаев диареи за последний год	Общая выборка (n=272)				Женщины (n=170)				Мужчины (n=102)			
	c.-23+1G>A/wt (n=34)	wt/wt (n=238)	χ^2	p	c.-23+1G>A/wt (n=23)	wt/wt (n=147)	χ^2	p	c.-23+1G>A/wt (n=11)	wt/wt (n=91)	χ^2	p
0 (никогда)	**8 (23,5%)**	**12 (5,0%)**	**14,93**	**<0,05**	**5 (21,7%)**	**7 (4,7%)**	**8,74**	**<0,01**	**3 (27,2%)**	**5 (5,4%)**	**6,44**	**<0,05**
1-5 (редко)	14 (41,1%)	127 (53,3%)	1,77	>0,05	10 (43,4%)	83 (56,4%)	1,35	>0,05	4 (36,3%)	44 (48,3%)	0,57	>0,05
6-10 (часто)	8 (23,5%)	56 (23,5%)	0,00	>0,05	5 (21,7%)	36 (24,4%)	0,08	>0,05	3 (27,2%)	20 (21,9%)	0,16	>0,05
>10 (постоянно)	4 (11,7%)	43 (18,0%)	0,83	>0,05	3 (13,0%)	21 (14,2%)	0,03	>0,05	1 (9,0%)	22 (24,1%)	1,28	>0,05

Примечание: c.-23+1G>A/wt – гетерозиготные носители мутации сайта сплайсинга гена *GJB2*, wt/wt – лица без мутации c.-23+1G>A в гене *GJB2*. Жирным выделены статистически значимые отличия, уровень статистической значимости p<0,05.

рамками научно-исследовательской работы, проводились с информированного письменного согласия участников или их родителей. Данная научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ЯНЦ КМП» (г. Якутск, протокол №16 от 16 апреля 2009 г.).

Результаты и обсуждение. Согласно Бристольской шкале стула более чем у 75% обследованных индивидов наблюдалась нормальная форма кала (тип 3 – 39%, тип 4 – 36%), и лишь у небольшого числа обследованных регистрировалась склонность к запору (тип 1 – 1%, тип 2 – 15%) или диарее (тип 5 – 7%, тип 6 – 2%). При распределении общей выборки индивидов по *GJB2* генотипу на гетерозиготных носителей мутации c.-23+1G>A (n=34) и неносителей (n=238) наблюдалась схожая тенденция – большинство имели 3-й и 4-й типы стула.

Гистограмма распределения по типам стула у гетерозиготных носителей мутации c.-23+1G>A (n=34) и неносителей (n=238) представлена на рис.3,А. Распределение по полу и *GJB2*-генотипу не выявило статистически значимых отличий по типам стула (p>0,05) (рис. 3,Б).

За последний год у гетерозиготных носителей мутации c.-23+1G>A случаи диареи не были зарегистрированы (0 – никогда) у 8 индивидов из 34 (23%). У лиц без мутации c.-23+1G>A за последний год случаи диареи не были зарегистрированы у 12 чел. из 238 прогенотипированных (5%) (таблица). При сравнении данных групп были получены достоверные отличия, которые свидетельствуют о том, что у гетерозиготных носителей мутации c.-23+1G>A случаи диареи регистрировались за последний год достоверно реже (p<0,05), чем у неносителей данной мутации. При распределении общей выборки по полу также были выявлены статистически значимые отличия в частоте случаев диареи (респонденты чаще отвечали: 0 – «никогда») как у мужчин (p<0,05), так и у женщин (p<0,01) (таблица).

Полученные результаты согласуются с исследованиями, проведенными в Италии с участием 203 индивидов (63% женщин и 37% мужчин) в возрасте от 19 до 65 лет [4]. Из них 170 индивидов не имели мутаций в гене *GJB2*, а у 33 индивидов были обнаружены мутации в гене *GJB2* (чаще в гетерозиготном состоянии) [4]. С применением линейной регрессии была обнаружена значительная корреляция частоты диареи в зависимости от *GJB2*-генотипа (p=0,017). Было показано, что у гетерозиготных носителей мутации c.35delG гена *GJB2* частота случаев диареи была достоверно ниже, чем у неносителей *GJB2* мутаций [4].

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают ранее полученные данные о том, что гетерозиготные носители мутаций гена *GJB2* могут иметь повышенную устойчивость к желудочно-кишечным заболеваниям, в частности к диарее. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о селективном преимуществе гетерозиготных носителей мутантных аллелей гена *GJB2*, что может объяснить обнаруженную ранее крайне высокую частоту гетерозиготного носительства мутации c.-23+1G>A гена *GJB2* (10,3%) в популяции якутов.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017 ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний», НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003) и грантов РФФИ №17-29-06016-офи-м, №18-54-16004_НЦНИЛ_а, №18-015-00212_А, №18-013-00738_А, №18-05-60035_Арктика.

Литература

1. A deafness-associated mutant human connexin 26 improves the epithelial barrier in vitro / Y.K. Man, C. Trolove, D. Tattersall [et al.] // J. Membr. Biol. – 2007. – Vol. 218(1-3). – P. 29-37. DOI:10.1007/s00232-007-9025-0

2. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, M. Reidla, E. Metspalu [et al.] // BMC Evol. Biol. – 2013. – Vol. 13(127). DOI: 10.1186/1471-2148-13-127

3. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect / N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2011. – V. 56(8). – P.631-639.

4. Connexin 26 variant carriers have a better gastrointestinal health: is this the heterozygote advantage? / D. Vuckovic, B. Dallapiccola, A. Franze [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 23. – P. 563-564.

5. Does epidermal thickening explain GJB2 high carrier frequency and heterozygote advantage? / P. D'Adamo, V.I. Guerci, A. Fabretto [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 17(3). – P. 284-286. DOI:10.1038/ejhg.2008.225

6. Extremely High Carrier Frequency of the GJB2 Splice Site IVS1+1G>A Mutation in Eastern Siberia is Comparable to the Carrier Frequency of the Sickle Cell Anemia in Africa / N.A. Barashkov, A.V. Solovyev, F.M. Teryutin [et al.] // J. Genet. Genome Res. 2014. 1:1.

7. Krawczak M. A role for overdominant selection in phenylketonuria? Evidence from molecular data / M. Krawczak, J. Zschocke // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21(4). – P. 394-397. DOI:10.1002/humu.10205

8. Selection for deafness / C.G. Meyer, G.K. Amedofu, J.M. Brandner [et al.] // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8(12). – P. 1332-1333. DOI:10.1038/nm1202-1332

9. Sirmaci A. The c. C.-23+1G>A mutation in the GJB2 gene is prevalent and large deletions involving the *GJB6* gene are not present in the Turkish population / A. Sirmaci, D. Akcayoz-Duman, M. Tekin // J. Genet. – 2006. – Vol. 85(3). – P. 213-6.

Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, Н.П. Филиппова, В.В. Додохов, М.А. Варламова, Х.А. Куртанов

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609 ГЕНА *FTO* И RS738409 ГЕНА *PNPLA3* КАК ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НАЖБП В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.05

УДК575.176

С целью исследования распределения частоты аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* среди якутов были протестированы образцы ДНК пациентов с СД 2-го типа и здоровых добровольцев.

Изучение распределения частоты аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в обеих группах не выявило достоверных отличий. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *FTO* (rs9939609) в группе больных СД 2 и здоровых выявил преобладание аллеля Т и гомозиготного генотипа ТТ, исключение составила группа практически здоровых мужчин, которая несмотря на преобладание аллеля Т характеризовалась наиболее высоким уровнем гетерозиготного генотипа АТ. При анализе распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в обеих группах преобладал аллель G и гомозиготный генотип GG. У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем C (p<0,05).

Ключевые слова: ген *FTO*, ген адипонутрина, сахарный диабет 2 типа, НАЖБП, избыточный вес, якуты.

In order to study the distribution frequency of the polymorphism alleles rs9939609 of the *FTO* gene and polymorphism rs738409 of the *PNPLA3* gene among the Yakuts, DNA samples of type 2 diabetes patients and healthy volunteers were tested.

The study of the distribution frequency of the polymorphism alleles rs9939609 of the *FTO* gene and polymorphism rs738409 of the *PNPLA3* gene in both groups showed no significant differences. Analysis of the distribution frequency of alleles and genotypes of the polymorphic variant of the *FTO* gene (rs9939609) in the group of patients with type 2 diabetes and healthy revealed a predominance of the T allele and a homozygous genotype of TT, except for a group of practically healthy men, which despite the prevalence of the T allele was characterized by the highest level of the heterozygous genotype AT. At analyzing the distribution frequency of the alleles and genotypes of the polymorphic version of the *PNPLA3* gene (rs738409), the allele G and the homozygous genotype GG prevailed in both groups. In the studied men of both groups the G allele significantly prevailed over the C allele (p <0.05).

Keywords: *FTO* gene, adiponutrin gene, type 2 diabetes mellitus, NAFLD, overweight, Yakuts.

Введение. В настоящее время ожирение представляет собой актуальную проблему, что связано с его прогрессирующим распространением и тяжестью осложнений, которые нередко становятся причиной смерти больных в молодом возрасте. На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 39% взрослых имеют избыточный вес, а 13% страдают ожирением. В России среди трудоспособного населения 25% имеют избыточный вес и 30% – ожирение [4].

Повышенное употребление пищи, с преимуществом жиров и углеводов, ведет к накоплению лишнего веса и нарушению естественного физиологического превращения энергии. Метаболические нарушения у тучных людей, страдающих перееданием, приводят к относительному недостатку инсулина. В результате формируется сахарный диабет 2-го типа (СД2) , который еще больше усугубляет ожирение. Генетическая предрасположенность является одним из важных факторов патогенеза ожирения [2]. По оценкам, 40-70% дисперсии индекса массы тела (ИМТ) можно объяснить прямыми или косвенными генетическими факторами [9].

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) показал, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs9939609, располагающийся в первом интроне гена *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated Gene), связанного с набором жировой массы, был достоверно ассоциирован с ожирением в различных этнических популяциях, как у детей, так и у взрослых [10]. Ген *FTO* кодирует один из регуляторов липолиза, участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, лептин-независимом контроле аппетита. Согласно результатам ранее проведенных исследований, аллель А гена *FTO* ассоциирован со сниженным липолизом, нарушением контроля аппетита, отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическое проявление аллеля А гена *FTO* – избыточный вес, ожирение вследствие переедания, что в свою очередь является одним из распространенных факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании СД 2 и НАЖБП, характеризующемся накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве [1]. Пациенты с СД 2 характеризуются инсулинрезистентностью, часто страдают ожирением, имеют дислипидемию и повышенную активность печеночных ферментов, для них свойственна тенденция к накоплению жира в печени независимо от показателей ИМТ, что обусловливает более высокий риск развития тяжелой патологии печени по сравнению с пациентами, не страдающими СД [8]. НАЖБП рассматривается как важная медицинская и социальная проблема, поскольку включает в себя спектр клинико-морфологических понятий: сте-

ЯНЦ КМП: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., врач-лаборант Науч.-иссл. клинико-диагн. лаб. ФГБОУ ВО Якутская ГСХА, solnishko_84@inbox.ru), **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, **ФИЛИППОВА Наталья Павловна** – к.б.н., доцент, н.с., inniah1970@list.ru, **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – к.б.н., с.н.с., ст. препод. ЯГСХА, dodoxv@mail.ru), **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., varlamova.m@yandex.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru.

атоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), что приводит к развитию фиброза и цирроза печени.

В последнее время появились исследования, доказывающие наследственные механизмы развития НАЖБП. Найдены генетические факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП. Доказано участие гена *PNPLA3* в формировании цирроза и первичного рака печени. Полиморфизм этого гена является предиктором прогрессирующего течения НАЖБП и основным фактором риска трансформации НАЖБП в цирроз. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *PNPLA3*, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина – белка, регулирующего активность триацилглицероллипазы в адипоцитах [9]. Наиболее значимым полиморфизмом в гене *PNPLA3* является I148M (rs738409). Полиморфизм I148M заключается в замене цитозина на гуанин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцин на метионин в позиции 148. Данная замена обусловливает нарушение механизма липидного обмена в печени.

Целью нашего исследования явилось изучение распределения частоты аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* среди лиц якутской популяции, страдающих СД 2-го типа.

Материалы и методы исследований. Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№ USU_507512). Протестировано 132 образца ДНК пациентов с диагнозом СД 2-го типа, 91 из которых принадлежал женщинам, 41 – мужчинам. Средний возраст участников исследования составил 58,8±0,43 года. В качестве группы сравнения была сформирована выборка (n=70) из 22 мужчин и 48 женщин с нормальными показателями ИМТ и отсутствием сахарного диабета, средний возраст которых составил 27,2±0,47. Все участники исследования по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории РС(Я). Исследование проводили с письменного согласия участников.

Критериями включения в исследование были: отсутствие поражения печени хроническими вирусными гепатитами; у всех исследуемых были исключены: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова, а также отсутствие злоупотребления алкоголем (> 30 г/л).

Для проведения ПЦР и ПДРФ анализа образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови пациентов стандартным фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для проведения ПЦР использовали специфичные праймеры производства ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва: rs9939609 F: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3'; rs9939609 R: 5'-CCGACACCAGTGCC CTGCAG-3'; rs738409 F: 5'-AACTGG CTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA-3'; rs738409 R: 5'-AGAGTAACAGAGACTA TCCAAGTGCAGTAC-3'.

Температурно-временной режим для проведения ПЦР оптимизирован для амплификации данной нуклеотидной последовательности и представлен в табл.1.

После ПЦР амплификат rs9939609 гена *FTO* подвергался рестрикции с применением эндонуклеазы ZrmI (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 3 ч при температуре 37°С, амплификат rs738409 гена *PNPLA3* – с применением эндонуклеазы BstF5 I (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 3 ч при температуре 65°С. Детекция ПДРФ продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4%-ного агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК(РНК)-красителя – с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при напряженности поля ~ 20 В/см в течение 30 мин (рис.1 и 2).

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов: СС генотип 200 и 133 п.н., CG генотип – 333, 200 и 133 п.н., GG генотип – 333 п.н.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *FTO* (rs9939609) в группе больных СД 2 и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладали аллель Т (p=0,252) и гомозиготный генотип ТТ (p=0,820), исключение составила группа практически здоровых мужчин, которая несмотря на преобладание аллеля Т (p=0,08) характеризовалась наиболее высоким уровнем гетерозиготного генотипа АТ (Но=0,546).

Таблица 1

Условия проведения ПЦР

Ген	Амплификат	Длина фрагментов рестрикции	Условия проведения ПЦР
FTO	182 п.н.	АА – 154, 28 АТ – 154, 28, 182 ТТ – 182	1. 95°С – 4 мин 2. (94°С – 30 с; 58°С – 30 с; 72°С – 1 мин)х35 3. 72°С – 10 мин
PNPLA3	333 п.н.	СС: 200 и 133 п.н. GC: 333, 200 и 133 п.н. GG: 333 п.н.	1. 95 °С – 5 мин 2. (94°С – 30 с 66°С – 30 с; 72°С – 40 с)х37 3. 72°С – 5 мин

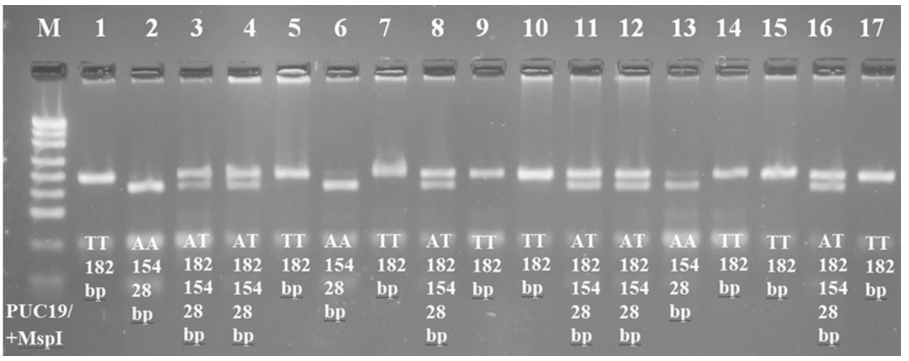


Рис.1. Электрофореграмма продукта амплификации участка гена FTO в 4%-ном агарозном геле: дорожки №1, 5, 7, 9, 10, 14, 15 и 17 – генотип ТТ; № 2, 6 и 13 – генотип АА; № 3, 4, 8, 11, 12 и 16 – генотип АТ; М – маркер PUC19/+Msp I; Вр – пар оснований

Результаты анализа распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* представлены в табл.2.

Анализ показателей ИМТ, характеризующих соответствие массы тела человека и его роста, показал, что среди пациентов с СД 2 (n=122) преобладали лица с избыточной массой тела (n=33; 27%) и ожирением (n=81; 66,4%). Соответствие нормальным показателям ИМТ отмечалось лишь у 8 пациентов (6,6%).

Результаты распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена *FTO* (rs9939609) в зависимости от показателей ИМТ (табл.3) свидетельствовали, что независимо от половой принадлежности среди пациентов с СД 2, имеющих избыточную массу тела и ожирение, преобладал аллель Т (p=0,199). Анализ распределения частоты генотипов показал, что в группе с избыточной массой тела, как у женщин, так и у мужчин, преобладал гетерозиготный генотип АТ (p=0,754), тогда как у пациентов с ожирением чаще встречался гомозиготный генотип ТТ (p=0,844). В исследованиях Н.М. Шилиной (2017), напротив, у женщин 27 лет и старше чаще отмечалась связь с ожирением у носителей генотипов АТ+АА по сравнению с носителями генотипа ТТ [5].

Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладали аллель G (p < 0,001) и гомозиготный генотип GG (табл.4). У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем С (p<0,05).

Согласно данным проекта «1000 геномов», частота распределения аллеля G гена *PNPLA3* (rs738409) характеризуется неоднородностью. При сравнении частоты среди здоровых и больных СД 2 в различных популяциях установлено преобладание частоты аллеля G в якутской популяции (рис.3).

В своих исследованиях японской популяции больных СД 2-го типа M. Ueyama, N. Nishida и H. Kan с соавторами отмечают высокую частоту аллеля G (48-48,8%) [9, 13]. В исследованиях Jean-Michel Petit и соавт. среди европейской популяции больных СД 2-го типа частота аллеля G составила 29,6% [11]. По данным Cox A.J., самой низкой частотой встречаемости аллеля G (13,7%) при частоте генотипа GG

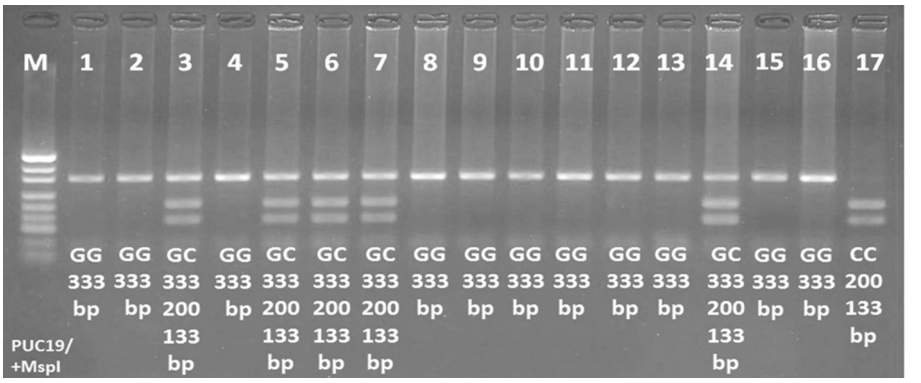


Рис.2. Электрофореграмма продукта амплификации участка гена PNPLA3 в 4%-ном агарозном геле: дорожки № 17 – генотип СС, № 3, 5, 6, 7, 14 – генотип GC, № 1, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 – генотип GG; M – маркер PUC19/+Msp I; bp – пар оснований

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе больных СД 2-го типа и здоровых индивидов

	n		Генотип, %			Аллель		H_o	H_e	X^2	p
			ТТ	АТ	АА	Т	А				
Больные с СД 2											
Женщины	91	Н	52,8	42,9	4,4	0,742	0,258	0,429	0,383	1,282	0,258
		О	55,1	38,3	6,7						
Мужчины	41	Н	48,8	39,0	12,2	0,683	0,317	0,390	0,433	0,401	0,527
		О	46,6	43,3	10,1						
Здоровые											
Женщины	48	Н	58,3	37,5	4,2	0,771	0,229	0,375	0,353	0,180	0,67
		О	59,4	35,3	5,3						
Мужчины	22	Н	45,5	54,6	0,0	0,727	0,273	0,546	0,397	3,09	0,08
		О	52,9	39,7	7,4						

Примечание. В табл.2-4 n – количество; Н – наблюдаемое; О – ожидаемое; X^2 – хи-квадрат; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность.

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов гена *FTO* (rs9939609) в зависимости от ИМТ и пола в группе больных СД 2-го типа

ИМТ		Генотип, %			Аллель		H_o	H_e	X^2	p
		ТТ	АТ	АА	Т	А				
Женщины (n=79)										
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м²)	Н	36,8	52,6	10,5	0,632	0,368	0,526	0,465	0,326	0,568
	О	39,9	46,5	13,6						
Ожирение (ИМТ≥ 30 кг/м²)	Н	51,7	45,0	3,3	0,742	0,258	0,450	0,383	1,824	0,177
	О	55,0	38,3	6,7						
Мужчины (n=35)										
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м²)	Н	28,6	64,3	7,1	0,607	0,393	0,643	0,477	1,691	0,193
	О	36,9	47,7	15,4						
Ожирение (ИМТ≥ 30 кг/м²)	Н	52,4	33,3	14,3	0,690	0,310	0,333	0,427	1,018	0,313
	О	47,7	42,7	9,6						

Таблица 4

Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в группе больных СД 2-го типа и здоровых индивидов

	n		Генотип, %			Аллель		H_o	H_e	X^2	p
			CC	CG	GG	C	G				
Больные с СД 2											
Женщины	91	Н	8,8	33	58,2	0,253	0,747	0,33	0,378	1,473	0,225
		О	6,4	37,8	55,8						
Мужчины	41	Н	19,5	22	58,5	0,305	0,695	0,22	0,424	9,529	0,002
		О	9,3	42,4	48,3						
Здоровые											
Женщины	49	Н	4,1	38,8	57,1	0,235	0,765	0,388	0,359	0,309	0,578
		О	5,5	35,9	58,6						
Мужчины	24	Н	25,0	16,7	58,3	0,333	0,667	0,167	0,444	9,375	0,002
		О	11,1	44,4	44,4						

Рис.3. Распределение аллелей полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 в различных популяциях: желтый цвет – аллель G, синий цвет – аллель C. Данные получены из базы данных проекта «1000 геномов» http://www.internatrionalgenome.org/

1,5% обладала популяция афроамериканцев, больных СД 2-го типа [6].

По мнению исследователей, в патогенезе НАЖБП играет роль теория двухэтапного поражения. На первом этапе, на фоне висцерального ожирения и инсулинрезистентности (ИР), увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови из-за увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров клетками печени. Так, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени – стеатоза. Вместе с тем жировой гепатоз, независимо от причин возникновения, может способствовать высокому содержанию инсулина вследствие снижения клиренса инсулина [3]. Несмотря на активное изучение проблемы НАЖБП, абсолютных алгоритмов лечения данного заболевания не разработано.

Заключение. Сегодня проблема НАЖБП очень актуальна и все больше привлекает внимание исследователей и практических врачей.

Обнаружение маркеров полиморфизма генов *PNPLA3* (rs738409) и *FTO* (rs9939609), ассоциированных с развитием НАЖБП, позволит обоснованно формировать группы риска с целью проведения в них превентивных и лечебных мероприятий.

Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *FTO* (rs9939609) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель T (p=0,252) и гомозиготный генотип TT (p =0,820), исключение составила группа практически здоровых мужчин, которая несмотря на преобладание аллеля T (p=0,08) характеризовалась наиболее высоким уровнем гетерозиготного генотипа AT (Ho=0,546).

При анализе распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявлено достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель G (p < 0,001) и гомозиготный генотип GG. У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем C (p<0,05).

Своевременное выявление факторов риска НАЖБП, ведение соответствующей профилактической работы, адекватная фармакотерапия позволят снизить инсулин-резистентность, ожирение, в том числе абдоминальное, заболеваемость СД, артериальной гипертензией и атеросклерозом, ведущим к ишемической болезни сердца, а также снизить смертность от цирроза печени и увеличить продолжительность жизни населения.

Литература

1. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени – болезни современности / Е.В. Бирюкова, С.В. Родионова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С.130-135.

Birjukova E.V. Diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease – diseases of the present / E.V Birjukova, S.V. Rodionova // Medical almanac. – 2017. – № 6 (51) – P.130-135.

2. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, №1. – С. 13-41. doi: 10.14341/DM8664.

Dedov I.I. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report on the Federal Register of Diabetes Mellitus / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.K. Vikulova // Diabetes. – 2017. – Vol. 20, №1. – P.13-41. doi: 10.14341/DM8664.

3. Пашенцева А.В., Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14(2). – С. 9–17.

Pashenceva A.V. Insulin resistance in the therapeutic clinic / A.V. Pashenceva, A.F. Verbovoj, L.A. Sharonova // Obesity and metabolism. – 2017. – № 14(2). – P. 9–17.

4. Разина А.О. Ожирение: современный взгляд на проблему. / А.О. Разина, Е.Е. Ачкасов, С.Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. – 2016. – №13 (1). – С. 3-8. doi: 10.14341/OMET201613-8.

Razina A.O. Obesity: a modern view of the problem / A.O. Razina, E.E. Achkasov, S.D. Runenko // Obesity and metabolism. – 2016. – № 13(1). – P. 3-8. doi: 10.14341/OMET201613-8.

5. Фенотипические проявления полиморфизма rs9939609 гена FTO в диаде мать-дитя. / Н.М. Шилина [и др.] // Вопросы детской диетологии – 2017. – № 15 (4). – С. 14–20. doi: 10.20953/1727-5784-2017-4-14-20.

Phenotypic manifestations of polymorphism rs 9939609 of the FTO gene in a mother-child dyad / N.M. Shilina [et al.] // Questions of children's dietology. – 2017. – № 15(4). – P. 14–20. doi: 10.20953/1727-5784-2017-4-14-20.

6. Association of PNPLA3 SNP rs738409 with liver density in africanamericans with type 2 diabetes mellitus / AJ. Cox, MR. Wing, JJ. Carr [et al.] // Diabetes & metabolism. – 2011. – Vol. 37,№5. – P.452-455. doi:10.1016/j.diabet.2011.05.001.

7. Association of FTO rs9939609 SNP with Obesity and Obesity– Associated Phenotypes in a North Indian Population / J. Prakash [et al.] // Oman Medical Journal. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 99-106.

8. Costs and consequence associatiated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Ragan, T. Hoerger [et al.] // Diabetes Care.– 2010.– Vol. 33.– P. 695–700.

9. Kan H. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus / H. Kan, H. Hyogo, H. Ochi // Hepatol Res.– 2016 – Vol.46– E146–E153. doi: 10.1111/hepr.12552.

10. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease / P. Dongiovanni [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19. – №41. – P. 6969-6978.

11. Specifically PNPLA3-Mediated Accumulation of Liver Fat in Obese Patients with Type 2 Diabetes / J-M. Petit, B. Guiu, D. Masson, L. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95.– №12.– P.E430–E436 https://doi.org/10.1210/jc.2010-0814

12. The genetics of obesity: practical implications / J. Hebebrand [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2001. – № 25. – P. 10–17.

13. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus/ M. Ueyama, N. Nishida, M. Korenaga [et al.] //J Gastroenterol. –2015.– Vol.51(4).– 370-9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6. Epub 2015 Sep 3.

С.В. Тишковец, Я.Г. Разуваева, А.Г. Мондодоев, А.А. Торопова

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.06
УДК 615.322

В опытах на белых крысах линии Wistar исследовали противовоспалительную активность экстракта сухого комплексного растительного средства (Juglans regia L. Rich ex Kimth., Corylus avellana L., Agrimónia eupatória L., Bidens tripartita L., Xanthium strumarium L., Urtica dioica L. Lemna minor L., Cichorium intybus L., Onopordum acanthium L.) на моделях острого экссудативного (каррагенинового и формалинового), хронического альтеративного и пролиферативного воспаления. Установлено, что фитоэкстракт обладает антиэкссудативной активностью, снижая степень экссудации, индуцированной флогогенными агентами. Испытуемый экстракт оказывает антиальтеративное действие, ограничивая степень альтерации тканей уксусной кислотой и усиливая регенераторные процессы.

Ключевые слова: комплексное средство (Juglans regia L. Rich ex Kimth., Corylus avellana L., Agrimónia eupatória L., Bidens tripartita L., Xanthium strumarium L., Urtica dioica L. Lemna minor L., Cichorium intybus L., Onopordum acanthium L.), противовоспалительная активность.

During experiments on white rats of the Wistar line, anti-inflammatory activity of the extract of dry complex herbal remedy (Juglans regia L. Rich ex Kimth., Corylus avellana L., Agrimonia eupatória L., Bidens tripartita L., Xanthium strumarium L., Urtica dioica L. Lemna minor L., Cichorium intybus L., Onopordum acanthium L.) was examined on models of acute exudative (carrageenan and formalin), chronic alterative and proliferative inflammation. It is found that phytoextract has antiexudative activity, reducing the exudation caused by phlogogenic agents. The tested extract has an anti-alterative effect, limiting the alteration of tissues with acetic acid and enhancing regenerative processes.

Keywords: complex remedy (Juglans regia L. Rich ex Kimth., Corylus avellana L., Agrimónia eupatória L., Bidens tripartita L., Xanthium strumarium L., Urtica dioica L. Lemna minor L., Cichorium intybus L., Onopordum acanthium L.), anti-inflammatory activity.

Введение. В настоящее время гипотиреоз является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости данного заболевания в популяции составляет примерно 2%; при этом в группе женщин старше 74 лет достигает 21% [3]. У больных гипотиреозом на фоне снижения уровня основного обмена и анаболических процессов в целом, а также активации свободнорадикального окисления и ослабления антиоксидантной защиты организма отмечается замедление процессов регенерации поврежденных тканей и восстановительных процессов. В свою очередь, посттравматическая интоксикация усугубляет нарушения тиреоидной регуляции внутриклеточного метаболизма [11].

Для лечения гипотиреоза используются препараты гормонов щитовидной железы, лекарственные средства, содержащие йод, и препараты, влияющие на иммунную систему (иммуносупрессоры и иммуномодуляторы), а также методы эфферентной терапии. Медикаментозные способы лечения гипотиреоза, входящие в сферу действия доказательной медицины, позволяют достигнуть клинических результатов, при этом, не всегда добиваясь должного качества жизни конкретного пациента, нуждаются в обязательном врачебном контроле и зачастую имеют побочные эффекты [5].

Особый интерес в лечении гипотиреоза представляют лекарственные растительные средства, которые, благодаря синергизму биологически активных веществ, оказывают системное воздействие на организм: нормализуют уровень гормонов, проявляют антиоксидантное, противовоспалительное, психотропное, кардиопротекторное и другие действия и тем самым способствуют отдалению сроков назначения заместительной гормональной терапии или уменьшению дозы гормонов при ее назначении [4]. В свете развития персонализированной медицины представляет интерес комплексное растительное средство, в состав которого входят: Juglans regia L. Rich ex Kimth., Corylus avellana L., Agrimónia eupatória L., Bidens tripartita L., Xanthium strumarium L., Urtica dioica L., Lemna minor L., Cichorium intybus L. и Onopordum acanthium L. Ранее в экспериментах на животных было установлено, что данное комплексное средство оказывает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном гипотиреозе, увеличивая синтез тиреоидных гормонов, периферическую конверсию fT4 в fT3, а также нормализуя показатели сердечно-сосудистой и нервной систем [14].

Цель исследования – оценка противовоспалительной активности экстракта сухого комплексного растительного средства, обладающего тиреотропной активностью.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-190 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме в соответствии с Приказом МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.) и «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986). Экспериментальные исследования согласованы с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 6 от 12.10.2016 г.).

Животные были разделены на 5 групп: контрольная и четыре опытные. В каждую группу входило по 8 животных. Животные I - III опытных групп внутрижелудочно получали водный раствор (10 мл/кг) экстракта сухого комплексного растительного средства (далее фитоэкстракт) соответственно в дозах 100, 200 и 300 мг/кг, животные IV опытной группы – препарат сравнения калефлон («Вифитех», Россия) в дозе 100 мг/кг, животные контрольной группы – воду, очищенную в эквивалентном объеме. Противовоспалительную активность фитоэкстракта

ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ: **ТИШКОВЕЦ Светлана Валерьевна** – аспирант, tcb-amur@yandex.ru, **РАЗУВАЕВА Янина Геннадьевна** – д.б.н., с.н.с., преподав. Иркутской гос. мед. академии последипломного образования – филиал РМАНПО, tatur75@mail.ru, **МОНДОДОЕВ Александр Гаврилович** – д.м.н., зав. отд., amonbsc@mail.ru, **ТОРОПОВА Анюта Алексеевна** – к.б.н., н.с., anyuta-tor@mail.ru.

оценивали в условиях моделирования асептического воспаления согласно Методическим рекомендациям [9].

Антиэкссудативное действие исследуемого средства изучали на двух моделях: формалиновый и каррагениновый отек [9]. В первой серии экспериментов испытуемый фитоэкстракт и препарат сравнения вводили за 3 ч до субплантарного введения в заднюю конечность животного 3%-ного водного раствора формалина, а также через 5 и 18 ч после инициации воспаления. Во второй серии экспериментов фитоэкстракт и калефлон вводили животным опытных групп за 1 ч до введения флогогенного агента (0,1 мл 1%-ного водного раствора каррагенина). Выраженность формалинового и каррагенинового отеков оценивали соответственно через 24 и 3 ч после инициации воспалительного процесса онкометрическим методом по разнице между объемами здоровой и отечной лапок. Об антиэкссудативной активности судили по степени угнетения отека:

% угнетения отека = ΔVк – ΔVо / ΔVк,

где ΔVк – разность объемов лапок с отеком и без отека у животных контрольной группы; ΔVо – разность масс лапок с отеком и без отека у животных опытной группы.

Альтеративную фазу воспалительной реакции у белых крыс воспроизводили путем подкожного введения 0,5 мл 9%-ного раствора уксусной кислоты в область спинки [9]. Исследуемое средство и препарат сравнения вводили за 1 ч до введения раствора уксусной кислоты и затем ежедневно 1 раз в сут в течение 28 дней. Антиальтеративное действие оценивали планиметрическим методом по степени развития некроза и регенерации тканей на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут эксперимента.

Для оценки пролиферативой активности крысам, находящимся под эфирным наркозом, в асептических условиях в область спины имплантировали стерильный ватный диск весом 25 мг, после чего рану послойно ушивали [9]. Фитоэкстракт и калефлон вводили 1 раз в сут в течение 7 дней. Пролиферативную реакцию оценивают по разнице между массой высушенной гранулемы и исходной массой ватного диска. Влияние испытуемого средства на пролиферативный компонент хронического воспаления выражали в процентах по отношению к контролю.

Обработку экспериментального материала проводили в соответствии с методами вариационной статистики с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 10. Результаты исследований представлены в виде средней величины (M) и средней ошибки (m). Оценку достоверности найденных отличий средних величин (M) между группами проводили с помощью t критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что фитоэкстракт и калефлон в дозе 100 мг/кг статистически значимо угнетали отек лапки белых крыс – на 24% по сравнению с контролем (табл.1). Наиболее выраженное антиэкссудативное действие фитоэкстракт проявлял в дозах 200 и 300 мг/кг: объем отека был на 32% ниже показателя контрольных животных. На модели каррагенинового отека испытуемый фитоэкстракт снижал степень отека на 24-31% по сравнению с контролем (табл. 1). Наиболее выраженное антиэкссудативное действие фитоэкстракт проявлял в дозе 200 мг/кг.

Как следует из данных, представленных в табл.2, фитоэкстракт уменьшает степень альтерации тканей и усиливает регенераторные процессы в очаге воспаления (табл.2). Так, на 7-е сут наблюдения введение животным фитоэкстракта в дозе 100 мг/кг снижало площадь раневого повреждения на 27% по сравнению с таковой у животных контрольной группы, тогда как применение фитоэкстракта в дозах 200 и 300 мг/кг уменьшало данный показатель лишь на 21%. При этом начиная с 14-х сут наиболее выраженное антиальтеративное влияние, превосходящее таковое препарата сравнения – калефлона, фитоэкстракт проявлял в дозах 200 и 300 мг/кг. Так, у животных I–III опытных групп на 14-е сут наблюдения площадь раневого дефекта была ниже показателя контрольных животных на 13, 26 и 25%, на 21-е сут – на 35, 29 и 50% и на 28-е сут – на 30, 36 и 51% соответственно. На фоне введения животным калефлона площадь некроза была ниже показателей контрольных животных на 25, 20, 40 и 35% соответственно срокам наблюдения, что сопоставимо с усредненными показателями опытных групп, но ниже, чем в группе животных, получавших фитоэкстракт в дозе 300 мг/кг.

На фоне введения животным фитоэкстракта в дозе 200 мг/кг отмечалась статистически недостоверная тенденция к увеличению массы соединитель-

Таблица 1

Влияние экстракта сухого комплексного растительного средства на степень экссудации при формалиновом и каррагениновом отеках у белых крыс

Группа животных	Формалиновый отек		Каррагениновый отек	
	разность между объемами лапок, мл	степень угнетения отека, %	разность между объемами лапок, мл	степень угнетения отека, %
Контрольная (H_2O), n=8	0,41±0,032	-	0,48±0,026	
Опытная I (фитоэкстракт, 100 мг/кг), n=8	0,31±0,009*	24	0,35±0,024*	27
Опытная II (фитоэкстракт, 200 мг/кг), n=8	0,28±0,034*	32	0,33±0,028*	31
Опытная III (фитоэкстракт, 300 мг/кг), n=8	0,28±0,017*	32	0,34±0,034*	29
Опытная IV (калефлон, 100 мг/кг), n=8	0,31±0,018*	24	0,37±0,031*	23

Примечание. В табл. 1–3 * – различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при P< 0,05; n – число животных в группе.

Таблица 2

Влияние экстракта сухого комплексного растительного средства на степень альтерации у белых крыс

Группа животных	Площадь альтерации, мм^2			
	7-е сут	14-е сут	21-е сут	28-е сут
Контрольная (H_2O), n=8	409,3±33,62	306,3±12,95	124,7±14,57	74,7±10,8
Опытная I (фитоэкстракт, 100 мг/кг), n=8	297,3±23,85*	266,8±29,61	81,2±9,43*	52,7±7,47
Опытная II (фитоэкстракт, 200 мг/кг), n=8	325,0±30,17	225,8±26,99*	88,3±11,89	47,5±4,95*
Опытная III (фитоэкстракт, 300 мг/кг), n=8	324,3±21,13*	230,5±33,21*	61,8±5,51*	37,0±7,10*
Опытная IV (калефлон, 100 мг/кг), n=8	314,4±28,5*	240,2±23,2*	78,6±6,21*	50,3±3,20*

Таблица 3

Влияние экстракта сухого комплексного растительного средства на процессы пролиферации у белых крыс

Группа животных	Масса сухой гранулемы, мг	Степень образования гранулемы, %
Контрольная (H_2O), n=8	62,8±4,53	
Опытная I (фитоэкстракт, 100 мг/кг), n=8	68,0±5,21	8
Опытная II (фитоэкстракт, 200 мг/кг), n=8	69,1±5,51	10
Опытная III (фитоэкстракт, 300 мг/кг), n=8	66,3±5,33	6
Опытная IV (калефлон, 100 мг/кг), n=8	67,1±5,86	7

нотканной капсулы в очаге воспаления на 10% по сравнению с контролем (табл.3). Применение фитоэкстракта в дозах 100 и 300 мг/кг проявляло пролиферативное действие аналогичное препарату сравнения – калефлону.

Установленный фармакологический эффект исследуемого фитоэкстракта обусловлен наличием у его компонентов противовоспалительной активности. Так, по данным литературы, противовоспалительные свойства выявлены у C. avellana [2, 15], A. eupatória [8, 17], X. strumarium [1], U. dioica [7], C.intybus [10], O. acanthium [6], L. minor [13]. Также в качестве противовоспалительных средств в традиционной медицине многих стран широко используются представители рода Juglans L. [19].

Противовоспалительная активность данных лекарственных растений реализуется за счет широкого спектра биологически активных веществ: флавоноидов (кемпферол, кверцетин, лютеолин, апегенин и др.), оксикоричных кислот, фенолкарбоновых кислот, тритерпеноидов, витаминов (аскорбиновая кислота, каротиноиды и др.) и др. [12, 16, 18, 20, 21].

По данным литературы [7], противовоспалительный эффект растений также реализуется за счет антиоксидантного действия флавоноидов, каротиноидов, аскорбиновой кислоты и α-токоферола, присутствующих в значительном количестве в компонентах исследуемого фитосбора. Антиоксиданты растений прямо нейтрализуют свободные радикалы нейтрофилов и макрофагов и эндопероксиды, образующиеся в циклооксигеназной реакции, а также потенцируют антиперекисную защиту. Ингибирование перекисного окисления сопровождается снижением продукции противовоспалительных и алгогенных факторов – простагландинов, кининов, IL-1, IL-6, IL-8, INF-γ, TNF-α, комплемента и молекул клеточной адгезии, ослаблением синтеза коллагена и гликозаминогликанов в фибробластах.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт сухого комплексного растительного средства обладает антиэкссудативной активностью, снижая степень экссудации, индуцированной флогогенными агентами. Испытуемый экстракт оказывает антиальтеративное действие, ограничивая степень альтерации тканей уксусной кислотой и усиливая регенераторные процессы. Умеренную пролиферативную активность фитоэкстракт проявляет в дозе 200 мг/кг. Выраженная противовоспалительная активность комплексного средства обусловлена наличием в его составе широкого спектра биологически активных веществ – флавоноидов, терпеноидов, каротиноидов, эфирных масел, витаминов, органических кислот и других соединений.

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

Литература

1. Бушуева Г.Р. Исследование биологической активности дурнишника обыкновенного травы экстракта сухого и отдельных фракций с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях in vitro / Г.Р. Бушуева, Л.Б. Стрелкова, Н.В. Кондакова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – № 6. – С. 25-29.

Bushueva G.R. Investigation of the biological activity of cockleburies of common herb extract of dry and separate fractions using specific enzyme biotest systems under in vitro conditions // G.R. Bushueva, L.B. Strelkova, N.V. Kondakova // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2016. – №6. – P.25-29.

2. Калениченко А.С. Скрининговое исследование антикоагулянтной, мембраностабилизирующей и противовоспалительной активности густого экстракта из листьев лещины обыкновенной / А.С. Калениченко, Л.Н. Малоштан // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 2 (48). – С.43-48.

Kalenichenko A. S. Screening study of anticoagulant, membrane stabilizing and anti-inflammatory activity of the thick extract from the leaves of Corylus avellana / A.S. Kalenichenko, L.N. Maloshtan // Pharmacology and drug toxicology. – 2016. – № 2 (48). – С.43-48.

3. Качество компенсации и самочувствие пациентов с первичным гипотиреозом и ожирением / В.В. Фадеев [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 28-32.

Quality of compensation and well-being of patients with primary hypothyroidism and obesity / V.V. Fadeyev [et al.] // Clinical and experimental thyroidology. – 2016. – V. 12, № 2. – P. 28-32.

4. Корсун В.Ф. Фитотерапия. Традиции российского травничества / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун. – М., 2010. – 880 с.

Korsun V.F. Phytotherapy. Traditions of Russian herbalism / V.F. Korsun, E.V. Korsun. – M., 2010. – 880 p.

5. Особенности клинической картины, показателей качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии / М.Ш. Мадиярова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, №1. – С.44-54.

Features of the clinical picture, quality of life and cognitive functions in female patients with hypothyroidism of different etiology/ M. Sch. Madiyarova [et al.] // Clinical and experimental thyroidology. – 2014. – V.10, №1. – P.44-54..

6. Противовоспалительная активность экстракта травы татарника колючего / Л.Р. Иванова [и др.] // Фармация. – 2007. – № 4. – С.39-40.

The anti-inflammatory activity of Onopordon spinosum extract / L.R. Ivanova [et al.] // Pharmacy. – 2007. – № 4. – P. 39-40.

7. Противовоспалительное и анальгетическое действие экстрактов из Urtica dioica (Urticaceae) / В.Н. Буркова [и др.] // Растительные ресурсы. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 136-143.

Anti-inflammatory and analgesic effect of extracts from Urtica dioica (Urticaceae) / V.N. Burkova [et al.] // Vegetable resources. – 2011. – V. 47, № 2. – P. 136-143.

8. Противовоспалительные свойства экстрактов Agrimonia pilosa Ledeb. и бересты Betula pendula Roth / С.П. Позднякова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 71, №5. – С.39-42.

Antiinflamatory features of Agrimonia pilosa Ledeb. and Betula pendula Roth extracts / S.P. Pozdnyakova [et al.] // Siberian Medical Review. – 2011. – V. 71, №5. – P.39-42.

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2012. – 832 с.

Guide to experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Ed. R.U. Khabriev. – Moscow, 2012. – 832 p.

10. Сайбель О.Л. Изучение фенольных соединений травы цикория обыкновенного (Cichorium intybus L.) / О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева, К.А. Пупыкина // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 53-58.

Saibel O.L. Study of phenolic compounds of chicory grass (Cichorium intybus L.) / O.L. Saibel, T.D. Dargaeva, K.A. Pupykin // Bashkirian chemical journal. – 2016. – V. 23, № 1. – P. 53-58.

11. Связь показателей свободно-радикального гомеостаза с тиреоидными гормонами при гипотиреозе, при тяжелой механической травме и при их сочетании / С.Е. Золотухин [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 82-86.

Correlation between free radical homeostasis and thyroid hormones in hypothyroidism in severe mechanical trauma / S.E. Zolotukhin [et al.] // Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. – 2010. – V. 10, № 4. – P. 82-86.

12. Сравнительное исследование веществ первичного обмена ряски малой (Lemna minor L.), ряски тройчатой (Lemna trisulca L.) и много-

коренника обыкновенного (Spirodella polyrrhiza L. Schleid.) / Л.А. Никифоров [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т1, №16. – С. 59-64.

A comparative study of the substances of the primary exchange Lemma minor L., Lemna trisulca L. and Spirodella polyrrhiza L. Schleid. / L.A. Nikiforov [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2017. – №16 (1). – P. 59-64.

13. Фенольные соединения этанольных извлечений Lemna minor L., Lemna trisulca L. и Lemna polyrrhiza L. Schleid. и их иммуномодулирующая активность / С.М. Адекенов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, № 3. – С. 5–15.

Phenolic compounds of ethanol extracts of Lemna minor L., Lemna trisulca L. and Lemna polyrrhiza L. Schleid and their immunomodulating activity / S.M. Adekenov [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2017. – V.16, № 3. – P. 5-15.

14. Фитокоррекция нарушений гормонального статуса и показателей сердечно-сосудистой системы у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Тишковец [и др.] // Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. – Кызыл, 2017. – С. 101-104.

Phytocorrection of hormonal status disorders and cardiovascular system indicators at experimental hypothyroidism of white rats / S.V. Tishkovets [et al.] // Resort base and natural medical-health areas of Tuva and neighboring regions. – Kyzyl, 2017. – C. 101-104.

15. Юсифова Д.Ю. Фармакологическое изучение экстракта из листьев лещины обыкновенной на модели тромбофлебита периферических сосудов уха кролика / Д.Ю. Юсифова, Л.Н. Малоштан, О.М. Шаталова // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – №6 (35). – С. 47-50.

Yusifova D.Yu. The pharmacological study of leaves extract from the common hazel on the model of thrombophlebitis of peripheral vascular of rabbit's ear / D.Yu. Yusifova, LN Maloshtan, O.M. Shatalova // Ukrainian biopharmaceutical magazine. – 2014. – № 6 (35). – P. 47-50.

16. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of apigenin in a rat model of sepsis: an immunological, biochemical, and histopathological study / M. Karamese [et al.] // Journal Immunopharmacology and Immunotoxicology. – 2016. – V., Is. 3. – P. 228-237.

17. Antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic activities of Agrimonia eupatoria L. Infusion / T.N. Santos [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2017. – V. 2017. – Article ID 8309894. – P.1-13.

18. Evaluation of the anti-inflammatory activity of luteolin in experimental animal models / L. Ziyan [et al.] // Planta medica. – 2007. – Vol. 73, № 3. – P. 221-226.

19. Inhibition of human pathogenic fungi by ethnobotanically selected plant extracts / C.E. Ficker [et al.] // Mycoses. – 2003. – V.46, № 1-2. – P. 29-37.

20. Juglans regia and J. nigra, two trees important in traditional medicine: a comparison of leaf essential oil compositions and biological activities / P. Paudel [et al.] // Nat. Prod. Commun. – 2013. – V. 8, № 10. – P. 1481-1486.

21. Kashyap D. Ursolic acid (UA): a metabolite with promising therapeutic potential / D. Kashyap, H.S. Tuli, A.K. Sharma // Life Sciences. – 2016. – Vol. 146. – P. 201-213.

В.М. Николаев, С.Д. Ефремова, Е.Д. Охлопкова, З.Н. Алексеева, Ф.В. Винокурова, С.И. Софронова, С.А. Федорова, Н.К. Чирикова, Л.П. Корякина

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ЭКСПОЗИЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.07

УДК 577.115.4

В настоящей работе проведено исследование влияния низких температур на интенсивность свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в тканях внутренних органов (печени, почек, легких, сердца) экспериментальных животных в зависимости от времени экспозиции. Отмечено повышение концентрации низкомолекулярных антиоксидантов в органах животных, время экспозиции которых на холоде длилось 1 ч. Увеличение времени экспозиции крыс на холоде до 3 ч, сопряжено с повышением активности каталазы.

Ключевые слова: воздействие низких температур, свободнорадикальное окисление липидов, активные формы кислорода, экспериментальные животные.

The article reports the study on the influence of low temperatures on the intensity of free radical lipid oxidation and antioxidant protection in the tissues of internal organs (liver, kidneys, lungs, heart) in experimental animals, depending on the exposure time. We noted an increase in the concentration of low-molecular antioxidants in the organs of animals, whose exposure time in the cold lasted 1 hour. An increase in exposure time of rats in the cold to 3 hours is associated with an increase in catalase activity.

Keywords: low-temperature effect, free radical lipid oxidation, active oxygen species, experimental animals.

ЯНЦ КМП: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., руковод. отдела, доцент ЯГСХА, Nikolaev1126@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – гл.н.с.-руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., gzinaida@mail.ru, **ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна** – н.с., vfekla@gmail.com, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.fedorova@s-vfu.ru; **ЧИРИКОВА Надежда Константиновна** – к.фарм.н., в.н.с. СВФУ, hofnung@mail.ru; **КОРЯКИНА Лена Прокопьевна** – к.вет.н., доцент ЯГСХА, koryrinalp_2017@mail.ru.

Введение. Одной из фундаментальных проблем биологии в настоящее время является изучение состояния организма при воздействии различных негативных факторов внешней среды, а также путей и способов повышения устойчивости живого организма к ним. Таким фактором в экстремальных природно-климатических условиях Севера является воздействие холода на ткани и организм в целом.

Под воздействием низких температур окружающей среды происходит биохимический, физиологический сдвиг многих функциональных систем организма, что приводит к развитию нового, пограничного между нормой и патологией состояния, называемого «адаптация».

При адаптации к холоду в организме животных и человека происходит изменение многих метаболических процессов. В это время сложно понять, когда наступает состояние адаптации, сопровождающееся повышением резистентности организма. Одним из таких показателей может служить состо-

яние биологических мембран, которым принадлежит важная роль в процессах жизнедеятельности клетки [1].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что воздействие низких температур на организм экспериментальных животных сопровождается активацией перекисных процессов [2,9,11,12]. Также из литературных источников известно, что умеренная интенсификация перекисных процессов в организме животных и человека может способствовать увеличению проницаемости клеточной мембраны и облегчению работы мембранных белков. Однако чрезмерная интенсификация перекисного окисления липидов может привести к срыву адаптации, которая проявляется денатурацией и инактивацией белков, делипидизацией мембран, нарушением деления и роста клеток, нарушением целостности мембран клеток [14,17,20]. Следовательно, от интенсификации перекисных процессов индуцированных воздействием низких температур зависит функциональное состояние клеток, тканей, органов, т.е. способность организма адаптироваться к воздействию холода.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния одно- и трехчасового воздействия низких температур в течение 14 дней на процессы перекисного окисления липидов в тканях внутренних органов (печени, почек, легких, сердца) экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования. Данное исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем.

Эксперимент по влиянию низких температур на перекисное окисление липидов в тканях внутренних органов крыс был проведен на крысах линии Вистар массой 170-260 г. Воздействие холода на организм крыс было исследовано при температуре -10±2^{0}С в течение 14 дней. Животные были разделены на две группы: животные первой группы экспонировались на холоде в течение 1 ч, второй – в течение 3 ч. Температуру лапок и хвоста у крыс определяли с помощью электротермометра с игольчатым датчиком. Контрольная группа состояла из интактных животных.

Процессы перекисного окисления липидов и показатели антиоксидантной защиты количественно исследовали спектрофотометрическим методом с помощью спектрофотометра SPECORD 40, определяя содержание в тканях внутренних органов (печени, почек, легких, сердца) диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов и активности каталазы.

При завершении эксперимента выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению №4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)»).

Были получены 100 мг ткани внутренних органов (печени, почек, сердца, легких) экспериментальных животных, которые промывали фосфатно-солевым буфером (PBS), гомогенизировали в 1 мл 1^{x} PBS.

Диеновые конъюгаты, образующиеся в результате миграции двойной связи в полиненасыщенных жирных кислотах, определяли по методу Даниловой [3]. После экстракции в смеси гептан-изопропанол (2:1) и последующего добавления раствора HCl (pH 2,0) диеновые конъюгаты выявляли в гептановой фазе при λ=233 нм, используя коэффициент молярной экстинкции диеновых конъюгатов 2,2$\times10^5$ М$^{-1}\times$см$^{-1}$. Количество диеновых конъюгатов выражали в мкмоль/г ткани.

Принцип метода определения малонового диальдегида основан на образовании при высокой температуре окрашенного триметинового комплекса с тиобарбитуровой кислотой [10]. Определение оптической плотности окрашенного комплекса при λ=532 нм проводилось в сравнении с контрольной пробой. Молярная экстинкция малонового диальдегида 1,56$\times10^5$ М$^{-1}\times$см$^{-1}$. Концентрация малонового диальдегида выражалась в нмоль/г ткани.

Метод определения суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов основан на способности восстанавливать Fe(III) до Fe(II) в присутствии антиоксидантов в спиртовом растворе образца [5]. Количество образовавшегося Fe(II) определяли добавлением ортофенантролина, в результате чего образовывался окрашенный комплекс, который определяли при длине волны λ=510 нм. С использованием серии стандартных растворов дигидратакверцетина в диапазоне концентраций 0,10-0,025 мг/мл было получено значение коэффициента молярной экстинции комплекса о-фенантролин-Fe(II), который был равен 5,28$\times10^4$ М$^{-1}\times$см$^{-1}$. Уровень суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов выражался в мг-эквкверцетина/г ткани.

Активность каталазы определяли при длине волны λ=410 нм с помощью метода, основанного на способности пероксида водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс [6]. Миллимолярный коэффициент экстинции перекиси водорода был равен 22,2$\times10^3$ мМ$^{-1}\times$см$^{-1}$. За единицу активности каталазы принимали то количество фермента, которое участвует в превращении 1 мкат перекиси водорода за 1 с при заданных условиях.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 19. Достоверность различий между средними оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде M±m, где M – средняя, m – ошибка средней. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Многократное кратковременное воздействие холода на организм экспериментальных животных выбрано нами неслучайно, поскольку оно встречается довольно часто, как в повседневных, так и в экспериментальных ситуациях.

Измерение температуры с помощью электротермометра с игольчатым датчиком показало, что влияние холода, прежде всего, проявляется в понижении температуры лапок и хвоста экспериментальных животных. При экспонировании животных в течение 1 ч температура лапок понижалась до 20,5±0,5^{0}С, температура хвоста – до 21,4±0,7^{0}С, при экспонировании животных в течение 3 ч температура лапок составила 22,2±0,6, хвоста – 23,8±0,3^{0}С. В интактной группе крыс температура лапок была равна 27,3±0,8, температура хвоста – 25,1±0,6^{0}С. Понижение температуры свидетельствует о нарушении микроциркуляции в конечностях опытных животных. Нарушение микроциркуляции приводит к развитию гипоксии, которая потенцирует генерацию активных форм кислорода (инициаторов перекисного окисления липидов) в митохондриях [14,20].

Полученные в ходе эксперимента результаты оценки показателей пере-

Таблица 1

Концентрация диеновых конъюгатов (мкмоль/г) и малонового диальдегида (нмоль/г) в тканях внутренних органов экспериментальных животных

Орган	Диеновые конъюгаты			Малоновый диальдегид		
	контроль	первая группа	вторая группа	контроль	первая группа	вторая группа
Печень	3,79±0,18	6,52±0,39*	2,56±0,13*	10,73±0,52	6,64±0,33*	6,16±0,36*
Почки	1,00±0,01	5,55±0,27*	3,66±0,18*	16,30±0,81	9,74±0,47*	18,86±0,84
Легкие	5,13±0,20	7,10±0,35*	2,77±0,12*	15,25±0,76	5,02±0,25*	9,17±0,43*
Сердце	2,66±0,13	4,51±0,21*	3,31±0,16*	6,34±0,31	5,83±0,24	9,26±0,34*

Примечание. В табл.1 и 2 * $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

кисного окисления липидов в тканях органов (печени, почек, легких, сердца) крыс представлены в табл.1.

Согласно полученным нами данным, у экспериментальных животных первой группы по сравнению с интактными животными в тканях печени концентрация малонового диальдегида была ниже в 1,6 раза, но при этом содержание диеновых конъюгатов было выше в 1,7 раза. В тканях почек содержание малонового диальдегида было ниже в 1,7 раза, а диеновых конъюгатов – выше в 5,5 раза. В тканях лёгких нами были отмечены понижение малонового диальдегида в 3 раза и повышение диеновых коньюгатов в 1,4 раза. В ткани сердца уровень малонового диальдегида был в 1,1 раза ниже, а содержание диеновых конъюгатов было в 1,7 раза выше.

В ткани печени крыс второй группы нами было отмечено снижение уровня диеновых конъюгатов в 1,5 раза и малонового диальдегида в 1,7 раза. Было установлено увеличение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в ткани почек в 3,6 и 1,2 раза соответственно. В тканях легких содержание диеновых конъюгатов было в 1,8 раза ниже, а уровень малонового диальдегида – в 1,6 раза меньше контрольного значения. В ткани сердца концентрация диеновых конъюгатов была выше контрольного значения в 1,2 раза, малонового диальдегида – в 1,4 раза.

Показатели активности каталазы и концентрации суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов в тканях органов (печени, почек, легких, сердца) крыс представлены в табл.2.

В тканях печени экспериментальных животных первой группы нами было отмечено повышение концентрации низкомолекулярных антиоксидантов в 1,8 раза по сравнению с интактными животными. Активность каталазы была ниже в 1,4 раза. В почках содержание низкомолекулярных антиоксидантов было выше в 2,0 раза, а активность каталазы была ниже в 1,7 раза. В ткани миокарда нами были отмечены тенденция к повышению низкомолекулярных антиоксидантов в 1,02 раза и достоверное снижение активности каталазы в 1,5 раза. В тканях легких уровень низкомолекулярных антиоксидантов был выше в 22,0 раза, а активность каталазы была ниже в 1,7 раза.

При увеличении времени экспозиции крыс на холоде в тканях печени, почек, легких уровень низкомолекулярных антиоксидантов был выше по сравнению с контролем в 4,2; 1,3 и 48,3 раза соответственно. В ткани сердца концентрация низкомолекулярных антиоксидантов была меньше контроля в 2 раза. Активность каталазы в тканях печени и почек была выше контроля в 1,4 и 1,3 раза соответственно, а в тканях легкого и сердца не было обнаружено достоверных отличий.

Приведенные нами данные показали, что состояние перекисного окисления липидов организма экспериментальных животных зависит от времени экспозиции на холоде. У животных первой группы перекисные процессы во всех органах протекали активнее на начальных этапах, о чем свидетельствует накопление первичных продуктов перекисного окисления – диеновых коньюгатов. Уровень малонового диальдегида (конечный продукт перекисного окисления липидов) был ниже контрольных значений во всех органах.

При увеличении времени экспозиции экспериментальных животных на холоде изменяется интенсивность свободнорадикальных реакций в тканях внутренних органов, о чем свидетельствует изменение концентраций диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Так, нами отмечены снижение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в тканях печени и легкого и их повышение в тканях почек и сердца.

В первой группе животных, подвергшихся воздействию холода, повышение концентрации низкомолекулярных антиоксидантов во всех тканях органов (печени, почек, легких, сердца), возможно, связано с их мобилизацией в ответ на стрессорное воздействие низких температур. Повышение концентрации низкомолекулярных антиоксидантов в тканях почек, вероятно, объясняется тем, что в ответ на действие холода происходит выброс катехоламинов и глюкокортикоидов, которые необходимы для терморегуляторной выработки тепла [1,4,7].

Во второй группе животных с увеличением времени экспозиции отмечено высокое содержание низкомолекулярных антиоксидантов в тканях легких. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. В литературе имеются сведения, что основным компонентом слизи является муцин, секретируемый эпителиальными клетками и обладающий антиоксидантными свойствами. Показано, что пневмоциты 2-го типа секретируют α-токоферол, в слизи выявлено также увеличение концентрации восстановленного глутатиона [15,18], аскорбиновой кислоты [13]. Мочевая кислота, флавоноиды и билирубин также входят в неферментную систему легких, так как обладают антиоксидантными функциями [16,19]. Увеличение концентраций низкомолекулярных антиоксидантов в тканях печени обусловлено тем, что в ней происходит синтез большинства эндогенных антиоксидантов, как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных. Кроме того, гепатоциты способны накапливать жирорастворимые антиоксиданты - α-токоферол, ретинол.

Таблица 2

Суммарное содержание низкомолекулярных антиоксидантов (мг-эквкверцетина/г) и активность каталазы (мккат/г) в тканях внутренних органов экспериментальных животных

Орган	Суммарное содержание низкомолекулярных антиоксидантов			Каталаза		
	контроль	первая группа	вторая группа	контроль	первая группа	вторая группа
Печень	16,54±2,14	29,78±1,45*	69,57±2,54*	21,15±1,78	15,14±2,52*	29,38±1,74*
Почки	38,12±2,47	76,57±3,62*	49,45±2,87*	17,48±1,65	10,45±4,62*	22,45±1,51*
Легкие	2,14±0,18	44,18±2,35*	103,32±3,78*	17,12±0,12	9,89±4,45*	16,41±0,79
Сердце	32,47±0,17	33,21±1,47	16,39±1,18*	13,24±1,35	8,56±1,21*	14,50±4,08

Снижение концентрации низкомолекулярных антиоксидантов в тканях почек и сердца связано с истощением их резерва вследствие ускорения процессов перекисного окисления липидов. Ранее нами было показано, что увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов – является следствием повышенной генерации активных форм кислорода и в первую очередь супероксиданион-радикала, превращающегося в перекись водорода под действием супероксиддисмутазы [7]. Поэтому активность каталазы в тканях органов обеих групп повышается в результате увеличения концентрации ее субстрата – перекиси водорода.

Снижение активности каталазы во всех тканях органов экспериментальных животных первой группы подтверждает тот факт, что в механизме адаптации организма крыс к многократному одночасовому воздействию холода низкомолекулярным антиоксидантам принадлежит ведущая роль. При повышении времени экспозиции экспериментальных животных до 3 ч ферментативная активность каталазы в тканях печени и почек повышается в 1,4 и 1,3 раза соответственно. Вероятно, что в этих тканях содержание низкомолекулярных антиоксидантов является недостаточным для ингибирования свободнорадикальных реакций.

Заключение. Таким образом, эколого-биохимической реакцией организма крыс на воздействие холода является активация антиоксидантной защиты вследствие повышения скорости перекисного окисления липидов. В первой группе животных, время экспозиции которых на холоде длилось 1 ч, биохимические механизмы антиоксидантной защиты реализуются за счет повышения концентрации низкомолекулярных антиоксидантов в органах. Увеличение времени экспозиции (до 3 ч), крыс на холоде сопряжено с повышением активности антиоксидантного фермента – каталазы.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Литература

1. Влияние холодового стресса на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему тканей экспериментальных животных / Н.С. Шаповаленко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. №39. С. 22 – 25.

Effect of cold stress on the intensity of lipid peroxidation and the antioxidant system of tissues of experimental animals /N.S. Shapovalenko [et al.] // Bulletin of the physiology and pathology of respiration. -. 2011. - № 39. - P. 22 - 25.

2. Городецкая И.В. Влияние изменения тиреоидного статуса на ферментативный и неферментативный компоненты антиоксидантной системы организма при действии стрессоров различной природы / И.В. Городецкая, О.В. Евдокимова // Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. – 2013. – №3. – С. 80 – 83.

Gorodetskaya I.V. Influence of the thyroid status change on the enzymatic and non-enzymatic components of the body's antioxidant system under the action of stressors of different nature /I.V. Gorodetskaya, O.V. Evdokimova // Journal of Grodno State Medical University. - №3. - 2013. - P. 80 - 83.

3. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л.А. Данилова. – СПб.: Питер, 2003. – С. 398 – 399.

Danilova L.A. Handbook on laboratory methods of research / L.A. Danilova . – SPb.: Piter, 2003. - P. 398. - 399.

4. Динамика ультраструктурных изменений почек при общем переохлождениии организма / Ю.А. Арбыкин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т.30, №3. – С. 65 – 68.

Dynamics of ultrastructural changes in the kidneys at general over-cooling of the organism / Yu.A. Arbykin [et al.] // Siberian Medical Journal. – 2015. -Vol. 30. - №3. - P. 65 - 68.

5. Ермаков А.И. Методы биохимического исследования растений / А.И. Ермаков. – Л.: Агропромиздат, 1987. – 430 с.

Ermakov A.I. Methods of biochemical research of plants / A.I. Ermakov. – L.: Agropromizdat, 1987. - 430 p.

6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.Н. Иванова, И.Г. Майоров // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16 - 19.

Korolyuk M.A. Method for determination of catalase activity/M.A. Korolyuk, L.N. Ivanova, I.G. Maiorov // Laboratory work. - 1988. -№1. - P. 16-19.

7. Николаев В.М. Особенности адаптационной реакции у экспериментальных животных при воздействии низких температур / В.М. Николаев, А.С. Гольдерова // Якутский медицинский журнал. – 2006. - №4. – С. 21-23.

Nikolaev V.M. Features of the adaptation reaction in experimental animals under the influence of low temperatures / V.M. Nikolaev, A.S. Golderova // Yakut medical journal. - №4. - 2006. - P. 21-23.

8. Панин Л.Е. Особенности энергетического обмена / Л.Е. Панин // Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. – Л.: Медицина, 1980. – С. 87 – 97.

Panin L.E. Features of energy metabolism / L.E. Panin // Mechanisms of human adaptation in conditions of high latitudes. - L.: Medicina, 1980. - P. 87 - 97.

9. Ранние изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов в крови и тканях у крыс, адаптированных к холодовому воздействию /О.Н. Позднякова [и др.] // Вестник поморского университета. Сер.: «Естественные и точные науки». – Вып.3. – 2006. - С.42 – 44.

Early changes in the level of products of lipid peroxidation in blood and tissues in rats adapted to the cold effect / O.N. Pozdnyakova [et al.] // Bulletin of the Pomor. University. Series: «Natural and exact sciences». - Issue 3. - 2006. - P.42 - 44.

10. Современные методы в биохимии / Л.В. Павлихина [и др.]. – М.: Медицина, 1977. – С.147 - 151.

Modern methods in biochemistry / L.V. Pavlikhina [et al.], – M.: Medicine, 1977. - P. 147 - 151.

11. Тиханов В.И. Влияние холинотропных средств на изменение содержания триплетной формы кислорода ткани печени и способности гомогената печени продуцировать активные формы кислорода при охлаждении у крыс / В.И. Тиханов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2016. – Т.14(4). – С. 3 – 8.

Tikhanov V.I. Influence of cholinotropic agents on the change in the content of the triplet oxygen form of liver tissue and the ability of liver homogenate to produce active forms of oxygen at cooling in rats / V.I. Tikhanov // Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. -Vol. 14 (4). - P. 3 - 8.

12. Юртаева Е.Ю. Эффективность природных антиоксидантов при адаптации организма к холоду / Е.Ю. Юртаева, В.А. Доровских, Н.В. Симонова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – Вып. 63. – 2017. – С 70 – 74.

Yurtaeva E.Yu. The effectiveness of natural antioxidants in the adaptation of the organism to cold / E.Yu. Yurtaeva, V.A. Dorovskikh, N.V. Simonova // Bulletin of the physiology and pathology of respiration. - Issue 63. - 2017. – P.70 - 74.

13. Anderson R. Ascorbic acid neutralizes reactive oxidants released by hyperactive phagocytes from cigarette smokers / R. Anderson, A.J. Theron, G.L. Ras // Lung. – 1988. – Vol.166. – №3. – P.149 – 159.

14. Bhattacharya S. Reactive oxygen species and cellular defense system / S. Bhattacharya // Free radicals in human health and disease – 2015. – P. 17 – 29.

15. Cantin A.M. Extracellular glutat ione supresses human lung fibroblast proliferation / A.M. Cantin, P. Larivel, R.O. Begin // Amer.J. Respir.Cell. Mol. Biol. – 1990. – №3. – P. 79 – 85.

16. Cross C.E. Oxidants, antioxidants and respiratory tract lining fluids / C.E. Cross, A. Van der Vliet, C.A. O'Neill // Environ. Health Perspect. – 1994. – Vol.102. – Suppl.10. – P. 185 – 191.

17. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects / E. Niki [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2005. – 338. – P. 668 – 676.

18. Normal alveolar epithelial lining fluid contains higs levels of glutathione / A. Cantin [et al.] // J.Appl.Physiol. – 1987. – V.63. – P. 152 – 157.

19. Type 2 pneumocytics secrete vitamin Etogether with surfactant lipids. / B. Rustow [et al.] //Amer. J. Physiol. – 1993. – Vol.265. – P.133 – 139.

20. Yin H. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis / H. Yin, L. Xu, N.A. Porter // Chemical Reviews. – 2011. – 111. – P.5944-5972.

М.П. Кириллина, А.К. Иванова, И.Д. Попова, Д.К. Гармаева

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.08

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Проведен анализ результатов цитологического исследования шейки матки у женщин в возрасте от 18 до 88 лет как метода ранней диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Полученные результаты подтверждают высокую прогностическую ценность данного метода. Раннее выявление и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки будут способствовать реальному снижению уровня заболеваемости и смертности от РШМ.

Ключевые слова: скрининг, онкоцитология, диагностика, дисплазия, рак шейки матки.

The authors have analyzed the results of cytological study of cervix in women aged 18 to 88 years as a method of early diagnosis of background and precancerous diseases of the cervix uteri. The obtained results confirm the high predictive value of this method. Early detection and treatment of background and precancerous diseases of the cervix will contribute to a real reduction in the morbidity and mortality from cervical cancer.

Keywords: screening, oncocytology, diagnostics, dysplasia, cervical cancer.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний органов репродуктивной системы женщин: его удельный вес колеблется от 12 до 20% всех злокачественных новообразований женской половой сферы [5]. Оставаясь в тройке лидеров в структуре заболеваемости женских репродуктивных органов после рака молочной железы и эндометрия и не уступая своих позиций в структуре смертности, где он занимает второе место среди онкологических заболеваний у женщин, РШМ продолжает наносить невосполнимый ущерб в наиболее активных слоях женского населения [13].

Ежегодно в мире регистрируется 528 тыс. новых больных раком шейки матки и 266 тыс. смертей от этого заболевания (7,9% от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями). Широкое распространение рака шейки матки отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% случаев, а его доля достигает 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин (в развитых странах 4,4%) [2].

Многие авторы отмечают определенную этапность и стадийность патологических процессов шейки матки в процессе канцерогенеза. Развитие РШМ не является молниеносным процессом: по данным ВОЗ, переход дисплазии в рак in situ занимает в среднем 3-8 лет, еще 10-15 лет проходит до развития микроинвазивного рака и столько же – до перехода в распространенную форму [9].

Рак шейки матки чаще возникает на фоне доброкачественных процессов, получивших название фоновых заболеваний, которые сами по себе не являются предраковыми состояниями, но на их фоне могут развиться очаговые пролиферативные изменения эпителия. Эти процессы отличаются большим разнообразием патологических изменений, у каждого из них есть свои морфологические критерии. Они могут иметь дисгормональную, воспалительную и посттравматическую природу [3,10]. К предраковым процессам относятся дисплазии различной степени.

Наиболее часто РШМ выявляют в возрастной группе 60–70 лет и более, однако в последнее время появляется немало публикаций, описывающих случаи возникновения этого заболевания у женщин репродуктивного возраста [3]. Так, отмечается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин: в возрасте 15–24 лет — в 4 раза; 25–34 лет — в 2,5 раза [11,12]. К сожалению, приходится констатировать, что у значительной части пациенток РШМ обнаруживают уже на поздних стадиях заболевания (III–IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается [13].

В связи с этим ранняя диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний, а также начальных форм рака шейки матки, безусловно, могут явиться важными мероприятиями, направленными на снижение заболеваемости раком шейки матки и уменьшение числа запущенных форм [8].

Цель исследования: изучить встречаемость фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, а также их сочетание по результатам цитологического исследования.

Материалы и методы исследования. В лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова проведен анализ цитологического материала шейки матки 7600 женщин (за 2017 г.), которые обратились в различные медицинские учреждения Республики Саха (Якутия) с профилактической и диагностической целью.

Материалом цитологического исследования явились мазки со слизистой шейки матки и цервикального канала. Для выявления тенденций эпидемического процесса в различных возрастных группах была применена возрастная классификация Ю.Ю. Елисеева (2006), согласно которой лица 18-29 лет относятся к молодому, 30-44 лет – зрелому, 45-59 лет – среднему, 60-74 – пожилому возрастам [4].

Диагностика проводилась путем окрашивания стекол по методу Романовского–Гимза. Цитологический диагноз устанавливался в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976).

Результаты и обсуждение. Необходимо отметить, что весьма важным фактором эффективности скрининга РШМ является чувствительность цито-

КИРИЛЛИНА Мария Петровна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, зав.лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитолог) Клиники МИ СВФУ, ivanova.ak11@gmail.com; **ПОПОВА Ирина Дмитриевна** – фельдшер-лаборант Клиники МИ СВФУ; **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, dari66@mail.ru.

логического исследования. По данным различных авторов, она составляет от 66 до 83%. Причиной ложноотрицательных ответов в 70-90% случаев является плохой забор материала, в 10-30% – ошибочная интерпретация цитологических данных [10]. Наиболее часто неинформативный материал получают при взятии мазков из цервикального канала; отсутствие в мазках клеток эндоцервикального эпителия отмечается в 8-18% случаев. Вследствие этого именно железистый и железисто-плоскоклеточный РШМ наиболее часто пропускается при скрининге [14]. В нашем исследовании результат «материал неинформативен» составил 143 случая (1,9%) и «железистый эпителий не взят» – 1472 случая (19,4%) от общего числа исследованных женщин, что указывает на преобладание таких аспектов человеческого фактора, как плохой забор материала, отсутствие специальных инструментов, гарантирующих взятие материала со всех зон, прием пациентки во время менструации, а также на зависимость от климатических условий. Цитологическое заключение «цитограмма без особенностей» в случае получения полноценного материала может рассматриваться как указание на отсутствие патологических изменений шейки матки. По нашим данным, группа «цитограмма без особенностей» (эстрогенный и атрофический тип мазка) лидирует и составляет 34,7% (2640 женщин) от общего числа исследований (рис.1).

Воспалительные процессы диагностированы у 2814 (37%) женщин, основная доля которых приходится на возраст 18-29 лет – 956 (34%) случаев и 45-59 лет – 728 (28,1%) случаев. Причинами воспалительного процесса (цервицита) шейки матки могут быть различные факторы: бактериальный дисбаланс, истончение многослойного плоского эпителия в постменопаузе с присоединением воспалительного процесса (атрофический кольпит), различные физические и химические воздействия, инфекции и т.д. [8].

По литературным данным [7], довольно часто у женщин репродуктивного возраста встречается дисбиоз флоры влагалища (невоспалительный инфекционный синдром, связанный с дисбактериозом влагалищной флоры) – в 40-50% случаев. Эта тенденция прослеживается и в нашем исследовании. Так, максимальная частота встречаемости дисбиоза флоры (бактериальный вагиноз, лактобациллез) диагностируется у 740 (40,7%) женщин в возрасте 18-29 лет и 693 женщин (38,2%) 30-44 лет. На сегодняшний день установлено, что бактериальный вагиноз является фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов [1].

В настоящее время наибольший интерес среди инфекций, передающихся половым путем, представляют хламидии и папилломавирусы. Это связано отчасти с высокой частотой выявления данных инфекций у гинекологических больных. Среди пациенток с патологией шейки матки хламидии обнаруживаются в 40-49% случаев [6]. По нашим данным, в 47 случаях (1,7%) были диагностированы косвенные признаки хламидиоза. Наибольшая частота была зарегистрирована у женщин в возрасте 30-44 лет (38,3%). Данные цитологического исследования при выявлении хламидийной инфекции являются ориентировочными и должны быть дополнены другими методами исследования (иммунофлюоресцентный анализ, ПЦР и др.).

В последние десятилетия как проблема вирусного канцерогенеза РШМ на первый план переместился вирус папилломы человека (ВПЧ) [10]. В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, из которых 30 инфицируют генитальный тракт человека [8]. По нашим данным, косвенные признаки вирусной инфекции диагностированы у 689 пациенток и составляют 24,5% от всех фоновых заболеваний с инфекционными агентами. Максимальное число отмечено в возрастных группах 18-29 лет и 30-44 года – по 269 чел. (39%). Этим женщинам рекомендовано пройти ВПЧ-тест. Наиболее высокую чувствительность имеет метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), но мы, к сожалению, не обладаем данными о контроле после лечения, в частности данными ПЦР. Полная элиминация вируса встречается у носителей с хорошим иммунным статусом. Этим объясняется исчезновение цитопатического эффекта вирусного поражения при повторном заборе мазка у носительниц HPV.

С современных позиций патологические изменения на шейке матки принято разделять на фоновые, предраковые (предопухолевые) и опухолевые процессы. В клинической практике к фоновым заболеваниям относят истинную эрозию, псевдоэрозию, эрозированный эктропион, лейкоплакию, эритроплакию, полипоз и др., к предраковым – умеренную и тяжелую дисплазии.

Основной причиной преобладания фоновых заболеваний у женщин репродуктивного возраста является воздействие целого ряда эндо- и экзогенных гормонов. Это подтверждается многочисленными исследованиями других авторов [8,11]. В предклимактерическом возрасте и постменопаузе наблюдается снижение и угасание влияния гормонов на репродуктивную систему. Частота встречаемости патологий шейки матки у лиц различных возрастных групп приведена в таблице.

По таблице видно, что наиболее высокий показатель фоновых заболеваний приходится на женщин в возрастном периоде 30-44 года – 212 (37,6%) и 18-29 лет – 187 (33,2%) женщин. По результатам цитологического исследования нами было установлено, что наиболее часто диагностируемой патологией шейки матки являлась плоскоклеточная метаплазия (резервно-клеточная гиперплазия), которая

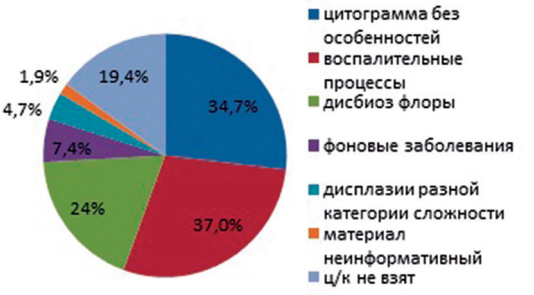


Рис.1. Результаты цитологического исследования

Частота встречаемости фоновых заболеваний шейки матки в различных возрастных группах, n (%)

	Возраст, лет				Всего
	18-29	30-44	45-59	60 и старше	
Гиперкератоз плоского эпителия	12 (30)	16 (40)	10 (25)	2 (5)	40 (7,1)
Плоскоклеточная метаплазия, резервноклеточная гиперплазия	127 (30,4)	149 (35,7)	102 (24,5)	39 (9,3)	417 (74)
Пролиферация железистого эпителия	35 (51,5)	30 (44,1)	2 (2,9)	1 (1,5)	68 (12)
Гиперплазии по типу дисплазии	13 (34,2)	17 (44,7)	7 (18,4)	1 (2,6)	38 (6,7)
Всего:	187 (33,2)	212 (37,6)	121 (21,5)	43 (7,6)	563 (7,4)

составляет 74%. Максимальная частота встречаемости отмечается в возрастной категории 30-44 года (35,7%) и 18-29 лет (30,4%), что связано с интенсивным влиянием половых гормонов (эстрогенов) у женщин активного репродуктивного возраста. У 68 (12%) женщин была регистрирована пролиферация железистого эпителия Значительно реже диагностировался гиперкератоз, который был обнаружен в 7,1% случаев от общего числа фоновых заболеваний. При этом максимальная частота встречаемости данной патологии отмечалась в возрасте 30-44 лет (40%).

Дисплазии шейки матки различной степени тяжести были выявлены в 359 случаях, что составило 4,7% от общего числа исследованных женщин. Среди них у 220 женщин (61,3%) выявлена дисплазия I степени (легкая), у 84 (24,5%) – II (умеренная) и III (тяжелая) степень дисплазии была регистрирована у 38 женщин, что составило 10,6% от всех дисплазий шейки матки в обследуемой группе. При этом максимальное число дисплазий отмечалось в возрастных группах 18-29 (32%) и 30-44 лет (33%), в то время как 87 (24,2%) случаев выявлено у женщин в возрасте 45-59 лет и 39 (11%) – в возрасте 60 лет и старше. Необходимо отметить, что высокая частота встречаемости дисплазии I степени связана с тем, что она может выявляться и при воспалении шейки матки, когда при цитологическом исследовании обнаруживаются репаративные атипичные клетки – эквиваленты дисплазии. Эти явления часто исчезают после противовоспалительного лечения [9].

По нашим данным, анализ частоты встречаемости дисплазий в зависимости от возраста (рис.2) показал, что у женщин фертильного возраста (18-29 и 30-44 лет) в одинаковой совокупности встречались дисплазии легкой (19,7 и 19,2%) и умеренной степеней (7,2 и 7,5%). У женщин в возрасте 30-44 лет отмечалась большая частота выявления дисплазии тяжелой степени (3,9%). Дисплазия тяжелой степени с переходом в рак диагностирована в 4 случаях и составила 1,1%. При этом 2 (0,5%) случая было выявлено у женщин в возрасте 30-44 лет и по 1 (0,3%) – в возрасте 45-59 лет и 60 лет и старше. Рак шейки матки цитологически был выявлен в 2 случаях и составил 0,5% от общего числа выявленных дисплазий. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости дисплазий у женщин репродуктивного возраста.

Известно, что инфицированность папилломовирусной инфекцией увеличивает риск развития дисплазии в 10 раз. В обследованной группе женщин частота выявления сочетания дисплазий и косвенных признаков вирусной инфекции составила 207 (57,6%) случаев от всех дисплазий в данной группе. Учитывая, что в условиях Клиники МИ проводится только первичное цитологическое исследование, то однозначный ответ о взаимосвязи дисплазии и носительства вируса по результатам нашего исследования дать невозможно. При выявлении подозрения на патологию шейки матки пациентка должна пройти второй этап обследования (углубленная диагностика): кольпоскопия с прицельной биопсией влагалищной части шейки матки и эндоцервикса, ПЦР-метод с целью морфологической верификации диагноза, гистологическое исследование.

Для поиска прогностических признаков клеточной пролиферации с неблагоприятным прогнозом еще на стадии ранних клеточных изменений в настоящее время все большее распространение получает новая технология приготовления цитопрепаратов – жидкостная цитология. На сегодняшний день данный метод является самым информативным в диагностике интраэпителиальных неоплазий, удобным как для пациентки (однократный забор материала) так и для врача (возможность использования одного материала в различных исследованиях).

Заключение. Таким образом, полученные нами результаты цитологического исследования вполне согласуются с данными литературы. На современном этапе развития клинической медицины важно выявление не только начальных стадий рака, но и фоновых и предраковых заболеваний, так как они чаще всего встречаются у социально активной группы женщин репродуктивного возраста. Являясь одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, РШМ имеет распознаваемую предклиническую фазу, длительный период развития, в связи с чем существуют реальные возможности для профилактики данного заболевания путем внедрения в практическое здравоохранение надежных и высокоэффективных скрининговых программ.

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

Рис.2. Частота встречаемости дисплазий шейки матки в различных возрастных группах

Литература

1. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение): дисс…канд.мед.наук / Т.Э. Акопян. – М., 1996.

Akopyan T.E. A bacterial vaginosis and vaginal candidiasis at pregnant women (diagnostics and treatment): PhD diss… / T.Eh. Akopyan. – M., 1996.

2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – №1. – С.6-15.

Axel E.M. Incidence and mortality of malignant new growths of bodies of female reproductive system in Russia / E.M. Axel // Oncogynecology. – 2015. – № 1. – P.6-15.

3. Бажутова Г.А. Возможности цитологического метода исследования при профилактическом осмотре материала шейки матки / Г.А. Бажутова, Л.И. Тамразова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №10. – С.38-40

Bazhutova G.A. Possibilities of a cytological method of a research at routine inspection of material of a neck of the uterus / G.A. Bazhutova, L.I. Tamrazova // Clinical laboratory diagnostics. – 2004. – № 10. – P.38-40.

4. Возрастные болезни: полн. справ. / ред. Ю. Ю. Елисеев. – М.: Эксмо, 2007. – 736 с.

Age diseases / edition Y.Y. Yeliseyev. – M.: Eksmo, 2007.

5. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. /М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2010. – Т. 21, № 2. Прил. 1. – 160 с.

Davydov M.I. Statistics of malignant tumours in Russia and in the CIS countries in 2008 / M.I. Davydov, E.M. Axel // Vestn. N.N. Blochin RONC RAMS. – 2010. – V. 21, №2. – App. 1. – 160 p.

6. Кутлин А.В. Иммунохимические и биологические свойства моноклональных антител к Chlamydia trachomatis / А.В. Кутлин, Э.И. Дробышевская, А.А. Шаткин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – №1. – С.3-6.

Kutlin A.V. Immunochemical and biological properties of monoclonal antibodies to Chlamydia trachomatis /A.V. Kutlin, E.I. Drobyshevskaya, A.A. Shatkin // Magazine of microbiology, epidemiology and immunobiology.– 1996. – №1. – P.3-6.

7. Макаров И.О. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы / И.О. Макаров, М.А. Гомберг, Е.И. Боровкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т.7, №4. – 20 с.

Makarov I. O. Bacterial vaginosis: state of problem study / I.O. Makarov, M.A. Gomberg, E.I. Borovkova // Obstetrics, gynecology and reproduction. – 2013. – V.7. – № 4. – 20 p.

8. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №3. – С.156-165

Novik V.I. Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening / V.I. Novik // Practical oncology. – 2002. – V.3. – № 3. – P.156-165.

9. Полякова В.А. Онкогинекология / В.А. Полякова. – М.: Медицинская книга, 2001. – 192 с.

Polyakova V.A. Oncogynecology / V.A. Polyakova. – M.: «Medical Book» publishing house, 2001. – 192 p.

10. Роговская С.И. Возможности кольпоскопии / С.И. Роговская // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2000. – 250 с.

Rogovskaya S.I. Possibilities of a colposcopy / S.I. Rogovskaya // Diseases of cervix, vagina and vulva / under the editorship of V.N. Prilepskaya. – M., 2000. – 250 p.

11. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика: справ.пособие / П.С. Русакевич. – М.: Высш.шк., 2000. – 368 с.

Rusakevich P.S. Diseases of cervix: symptomatology, diagnostics, treatment, prevention: reference book / P.S. Rusakevich. – M.: 2000. – 368 p.

12. Чиссов В.И. Методология и организация скрининга рака шейки матки / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев // Пособие для врачей. – М., 2004. – 32 с.

Chissov V.I. Methodology and the organization of screening of cervical cancer / V.I. Chissov, M.I. Davydov, V.V. Starinsky, B.N. Kovalyov // manual for doctors. – M, 2004. – 32 p.

13. Antonsson A. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy / A. Antonsson, S. Karanfilovska, P.G. Lindqvist, B.G. Hansson // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41. – №6. – P. 2509–2514.

14. Coob C.J. Suggested approaches to reporting benign cervical smears that lack endocervical columnar cells / C.J. Coob // Acta Cytol. – 1986. – Vol.30. – P.317-318.

Н.М. Захарова, Н.А. Гуляева, А.М. Аммосова, С.В. Маркова, М.В. Ханды, С.Ю. Артамонова, Л.А. Степанова, В.Б. Егорова

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.09

УДК 616.22-008.87-053.2 616.94-022.7--053.2

АНАЛИЗ МИКРОФЛОРЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ

С целью изучения микрофлоры ротовой полости были обследованы дети и подростки, проживающие в г. Якутске. Были взяты мазки со слизистой зева и миндалин для проведения микробиологического анализа микрофлоры ротовой полости у часто болеющих детей, а также у детей с явлениями острого тонзиллофарингита, острого фарингита, ангины в условиях стационара применялся метод экспресс-диагностики – Streptatest, на наличие бета-гемолитических стрептококков группы А (БГСА). У часто болеющих детей были обнаружены дрожжевые грибы рода Candida, бактерии рода Staphylococcus, Streptococcus и Klebsiella. В результате проведенной терапии у детей отмечается смещение анаэробного индекса в область нормальных значений. По данным экспресс-теста на БГСА положительный результат был выявлен у 37% больных. Своевременное установление БГСА позволило провести эрадикационную антибактериальную терапию, что привело к выздоровлению без развития осложнений.

Ключевые слова: дети, микрофлора ротовой полости, диагностика, стрептококковая инфекция.

To study the microflora of the oral cavity, children and adolescents living in Yakutsk were examined. Smears from the mucous throat and tonsils were used to conduct a microbiological analysis of the oral microflora in frequently ill children, as well as in children with acute tonsillopharyngitis, acute pharyngitis, and angina, also using the express-diagnosis method Streptatest for the presence of beta-hemolytic streptococcus group A (BHSA). In the frequently ill children, yeast fungi of the genus Candida, bacteria of the genuses Staphylococcus, Streptococcus and Klebsiella were found. As a result of the treatment in children, the anaerobic index is shifted to the normal range. According to the rapid test for BHSA, a positive result was detected in 37% of patients. Timely establishment of BHSA allowed conducting eradication antibacterial therapy, which led to recovery without complications.

Keywords: children, microflora of the oral cavity, diagnostics, streptococcal infection.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЗАХАРОВА Надежда Михайловна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **АММОСОВА Аэлита Михайловна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **ХАНДЫ Мария Васильевна** – д.м.н., проф., nadezdamix15@mail.ru, **АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **СТЕПАНОВА Лена Анатольевна** – к.м.н., доцент, nadezdamix15@mail.ru, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, veraborisovna@yandex.ru.

Введение. В норме микробный состав ротовой полости образован различными видами микроорганизмов: бактериями, вирусами, простейшими. В здоровом организме постоянная микрофлора выполняет функцию биологического барьера, препятствуя размножению патогенных микроорганизмов, поступающих из внешней среды; участвует в самоочищении полости рта, является постоянным стимулятором местного иммунитета [1]. Стойкие изменения состава и свойств микрофлоры, обусловленные снижением реактивности организма, резистентности слизистой оболочки полости рта, а также некоторыми лечебными мероприятиями, могут приводить к возникновению различных заболеваний полости рта, возбудителями которых бывают как патогенные микроорганизмы, попадающие извне, так и условно-патогенные представители постоянной микрофлоры ротовой полости [4].

К условно-патогенным представителям постоянной микрофлоры ротовой полости относятся бактерии анаэробного типа дыхания - стрептококки, составляющие 30-60% всей микрофлоры ротоглотки. Стрепто-

кокками вызывается стрептококковая инфекция — полиморфная по своим клиническим проявлениям бактериальная инфекция. Бета-гемолитические стрептококки группы А (БГСА) вызывают широкий спектр заболеваний в детском возрасте: стрептококковые инфекции дыхательных путей, тонзиллиты, фарингиты, их осложнения — шейные лимфадениты, перитонзиллярные и заглоточные абсцессы, синуситы, мастоидиты, средний отит, пневмонии и др. [7, 10]. Это объясняется анатомическим расположением миндалин в области перекреста дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, их постоянной травматизацией и инфицированием, а также возрастными особенностями иммунной системы ребёнка [5]. Пик заболеваемости приходится на средний и старший школьный возраст.

В последние десятилетия отмечаются устойчивая тенденция к росту заболеваемости хроническим тонзиллитом и его «омоложение» [6]. Пусковым фактором развития являются патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, персистирующие в лимфоидной ткани миндалин из-за ослабленного антигенспецифического иммунного ответа организма. При длительном контакте микрофлоры с тканями миндалины создаются условия для перманентно протекающей альтерации и экссудации на фоне активных процессов пролиферации [8, 10]. В свою очередь хронические очаги воспаления в глотке изменяют иммунобиологический баланс и обусловливают развитие иммунопатологических состояний, из которых ведущими являются аллергические реакции замедленного типа и формирование иммунных комплексов [8, 12].

Часто этиологическими факторами развития хронического тонзиллита являются b-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), стафилококки, Haemophilus influenzae, пневмококки, моракселла, микоплазмы, грибки и вирусы (аденовирусы, цитомегаловирусы, вирусы герпеса). В последние годы подчёркивается значение полимикробного инфицирования. Распространённость хронического тонзиллита составляет 12-16%, по данным различных авторов, и является одним из наиболее частых заболеваний в структуре хронических болезней детского возраста.

Достоверные статистические данные о распространенности классической стрептококковой инфекции в XX в. показали временные (циклические) колебания как по росту заболеваемости, так и по тяжести болезни, связанной с повышением вирулентности стрептококка. В.Д. Беляков (1996), изучив динамику заболеваемости стрептококковой инфекцией, выявил 3 ее пика, сопровождающиеся высокой смертностью, и предупредил: «Мы вступаем в XXI век, в первой половине которого, по законам жизни стрептококковой инфекции, она должна проявить свою мощь, как это было в начале XX века» [2].

В настоящее время стрептококковая инфекция, вызванная БГСА, – самая распространенная бактериальная инфекция, заболевание в основном проявляется в детском возрасте – оцениваемая распространенность составляет 3000-100000 детей в год. При этом только 20-30% заболевших детей обращаются с классическими клиническими симптомами фарингита или тонзиллита, и поскольку клиническая дифференцировка от вирусных и бактериальных инфекций затруднительна даже для опытного врача, то клинически стрептококковые инфекции часто не диагностируются [6]. По причине большого разнообразия клинических проявлений окончательный диагноз устанавливается лишь после дополнительного лабораторного подтверждения (выделение стрептококка из материала очагов поражения, нарастание титра О-антистрептолизина). Для быстрой верификации стрептококковой инфекции в мире разработано около 200 тестовых систем, однако многие из них имеют низкую диагностическую ценность и не способны адекватно заменить бактериологическое исследование.

Для быстрого определения БГСА в ротовой полости на территории России в июне 2010 г. был зарегистрирован Streptatest. Этот метод применяется в европейской медицине на протяжении 8 лет, за это время он стал методом рутинной диагностики для врачей различных специальностей [12]. Streptatest применяется без возрастных ограничений, врачами в поликлиниках и стационарах; учитывая компактность системы, его используют во время вызовов на дом; тест эффективно используется в закрытых коллективах, детских садах и школах. Целесообразность и необходимость использования Streptatest для экспресс-диагностики стрептококкового тонзиллофарингита у детей объясняется рационализацией использования антибиотиков при стрептококковой инфекции.

Антибактериальная терапия на данный момент занимает ведущее место в консервативной терапии хронического тонзиллита. Самая серьёзная проблема такого лечения – постоянный рост устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам [3, 8, 9]. Вместе с тем антибиотики недостаточно эффективны для подавления роста инкапсулированных микробов, имеющих полисахаридную оболочку – Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, некоторых анаэробов [11].

Таким образом, изучение микрофлоры полости рта является актуальным направлением современной науки для разработки новых подходов к поддержанию и коррекции нормальной микрофлоры ротовой полости с целью профилактики и лечения воспалительных заболеваний.

Цель исследования: изучить микрофлору ротовой полости у часто болеющих и больных острыми тонзиллофарингитами детей.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 485 детей и подростков, проживающих в г. Якутске. Из них 80 детей часто (от 5-6 до 8-9 раз в течение года) болели респираторными заболеваниями; возраст детей от 5 до 7 лет, посещали детские образовательные учреждения. У детей были взяты мазки со слизистой зева и миндалин для проведения микробиологического анализа микрофлоры ротовой полости.

В Детской городской клинической инфекционной больнице (ДГКИБ) обследовано 405 детей с раннего до старшего возраста, находившихся на стационарном лечении с диагнозом острый тонзиллофарингит, острый тонзиллит, ангина. При поступлении в стационар всем больным проводились общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, для этиологической диагностики применялся метод экспресс-диагностики – Streptatest, на наличие БГСА. Тест представляет собой диагностикум для выявления специфического антигена стрептококка группы А в материале, полученном при мазке со слизистой оболочки задней стенки глотки и небных миндалин. Набор включает 2 реагента, которые позволяют экстрагировать антиген БГСА из материала, тест-полоску, работающую по иммунохроматографическому принципу. На мембрану тест-полоски в тестовой зоне нанесено иммобилизованное антитело к специфическомуо антигену БГСА, а в контрольной зоне

– экстракционный реагент. Появление полосы пурпурного цвета обозначает положительный результат, в то время как ее отсутствие – отрицательный.

Обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов. Вычисляли среднюю арифметическую «M»; среднюю ошибку средней величины «m». Достоверность различий «p» результатов исследования оценивали по критерию Стьюдента. Различия расценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У обследованных часто болеющих детей при проведении микробиологического анализа микрофлоры ротовой полости были обнаружены дрожжевые грибы рода Candida – у 7 (8,7%), бактерии рода Staphylococcus – у 1 (1,3%), рода Streptococcus – у 6 (7,5%), рода Klebsiella – у 1 (1,3%) (таблица). У 80% детей в посевах обнаруживали рост монокультур. У 1 (7,7%) девочки были выявлены одновременно бактерии нескольких родов: Streptococcus, Klebsiella и грибы рода Candida. Из анамнеза данной девочки известно, что родилась на 26-й нед. беременности, длительное время находилась на ИВЛ, до 2-летнего возраста неоднократно лечилась в пульмонологическом отделении Педиатрического центра РБ №1-НЦМ с диагнозом бронхолегочная дисплазия. Детский сад посещает с 4 лет, за три последних года болеет в среднем 8 раз за год, при этом были поставлены следующие диагнозы: фарингит, острое респираторное заболевание, бронхит, катаральная ангина, стоматит.

Примечательно, что родители детей, в анализах которых были обнаружены дрожжевые грибы рода Candida, отметили бесконтрольное самолечение антибиотиками широкого спектра действия, что могло привести к усиленному росту устойчивых к большинству антибиотиков дрожжеподобных грибов.

Семилетний мальчик, в анализе которого был обнаружен стафилококк, в течение последнего года 4 раза болел фолликулярной ангиной.

У 7 (53,8%) детей при микробиологическом исследовании кала был выявлен дисбактериоз I-IV степени.

Кроме качественного состава микроорганизмов при исследовании мазков определялся их степень роста (обильный, умеренный и скудный). С обильным ростом выявлены 1 (6,6%) микроорганизм, с умеренным – 7 (46,7%) и со скудным – 7 (46,7%).

Бактериальная колонизация глоточных миндалин до начала и после лечения часто болеющих детей (n=13)

Вид возбудителя	Степень обсемененности глоточных миндалин, n							
	обильный рост		умеренный рост		скудный рост		нет роста	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Streptococcus	-	-	3	-	3	3	-	3*
Staphylococcus	-	-	1	-	-	-	-	1
Klebsiella	1	-	-	1	-	-	-	-
Грибы рода *Candida*	-	-	3	-	4	-	-	7

* $p<0,05$.

После семидневной антибактериальной терапии аугментином уменьшилось число детей, у которых в посевах содержимого лакун обнаруживали патогенные бактерии, до 50%, у 37,5% детей сохранилась персистенция бактерий, но степень колонизации снизилась. У 12,5% детей после применения антибактериальной терапии изменений в микробном пейзаже полости рта не наблюдалось (таблица).

При дальнейшем наблюдении за детьми в течение одного года заболеваемость респираторными заболеваниями снизилась до 3-4 раз в среднем. Таким образом, лечение аугментином обеспечивает уменьшение частоты носительства патогенной флоры и степени контаминации миндалин, положительно влияет на микробный пейзаж полости рта.

При применении семидневной противогрибковой терапии флуконазолом у всех детей при контрольном исследовании отмечался отрицательный результат.

За время лечения у детей аллергических реакций и побочных эффектов применения аугментина и флуконазола не отмечено.

В ДГКИБ дети поступали с явлениями острого тонзиллофарингита, острого фарингита, ангины, отмечалось острое начало заболевания: повышение температуры тела выше 38°С, выраженные боли в горле, особенно при глотании, больные часто жаловались на головную боль, боли в мышцах и суставах, снижение аппетита, слабость. По данным физикального обследования у детей при ангине отмечались яркая гиперемия, гипертрофия миндалин, гнойные наложения на миндалинах, лимфоаденопатия. В периферической крови отмечался выраженный лейкоцитоз.

Учитывая клиническую картину болезни, всем пациентам был проведен экспресс-тест Streptatest на стрептококковую этиологию инфекции. По данным экспресс-теста положительный результат был выявлен у 37% больных (149 чел.). У них отмечались ринорея, кашель, субфебрильная температура тела, гиперемия, отечность задней стенки глотки, умеренная лимфоаденопатия.

Расшифровка этиологии заболевания принципиально важна, поскольку стрептококковая инфекция требует адекватной эрадикационной терапии. Эрадикация БГСА способствует не только ликвидации симптомов инфекции, но и предупреждает ранние и поздние осложнения, а также предотвращает распространение инфекции, формирование иммунопатологических вариантов (острой ревматической лихорадки, гломерулонефрита). Назначение антибиотиков не только предотвращает распространение стрептококковой инфекции, но и снижает число носителей возбудителя [6].

Препаратом выбора для лечения ангин, тонзиллофарингита в условиях стационара являлись цефалоспорины 3-го поколения, так как до настоящего времени β-гемолитические стрептококки высокочувствительны к препаратам пенициллина и цефалоспоринам. У 10% (15 пациентов) в связи с непереносимостью или аллергической реакцией применялись макролиды (кларицид) перорально. Антибактериальная терапия составила 10 дней. При применении антибактериальной терапии быстро нормализовалась температура тела, прекращались боли в горле и купировались общие симптомы.

Всем детям дополнительно к антибактериальной терапии назначены нестероидные противовоспалительные средства (нурофен, найз) [12], симптоматическое лечение. На фоне проведенной терапии у всех детей наблюдалась положительная динамика, дети были выписаны с улучшением под дальнейшее наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

Заключение. При исследовании качественного и количественного состава микрофлоры ротовой полости часто болеющих детей выявлено, что 16,3% являются носителями патогенной и ус-

ловно-патогенной флоры, которая служит пусковым фактором развития хронического тонзиллита. В результате проведенной терапии у детей отмечается смещение анаэробного индекса в область нормальных значений, что способствует обеспечению условий для повышения жизнедеятельности облигатной микрофлоры.

С помощью метода экспресс диагностики Streptatest у 37% больных ангинами, острыми тонзиллофарингитами детей был выявлен БГСА. Своевременное установление БГСА позволило провести эрадикационную антибактериальную терапию, что привело к выздоровлению без развития осложнений. Streptatest может широко использоваться в экспресс-диагностике стрептококковой инфекции для выявления БГСА у больных ангинами и острыми тонзиллофарингитами без возрастных ограничений.

Литература

1. Баранов А.А. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика / А.А. Баранов, А.В. Горелов, Б.С. Каганов. - М., 2004. – 84 с.

Baranov A.A. Acute respiratory diseases in children. Treatment and prevention / A.A. Baranov, A.V. Gorelov, B.S. Kaganov. - M., 2004. - 84 p.

2. Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции / В.Д. Беляков // Вестник РАМН. -1996. - №11. - С. 24-28.

Belyakov V.D. Surprises of streptococcal infection / V.D. Belyakov // Bulletin of the RAMS. -1996. - № 11. - P. 24-28.

3. Гаращенко Т.И. Заболевания глотки у детей и их антибактериальная терапия / Т.И. Гаращенко // Materia Medica. - 2004. - № 3-4. – 45 с.

Garashchenko T.I. Diseases of the pharynx in children and their antibacterial therapy / T.I. Garashchenko // Materia Medica. - 2004. - №3-4. - 45 p.

4. Захаров А.А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями / А.А. Захаров, Н.А. Ильина // Успехи современного естествознания. - 2007. - № 12. – С.141-143.

Zakharov A.A. Analysis of the microflora of the oral cavity of the examined people with various diseases / A.A. Zakharov, N.A. Ilyina // Progress in Modern Natural Science. - 2007. - №12. - P.141-143.

5. Краснова Е.И. Оптимизация терапии стрептококковой инфекции ротоглотки с применением бактериальных лизатов / Е.И. Краснова, С.О. Кретьен // Детские инфекции. - 2011. – Т. 10, №1. – С. 52–56.

Krasnova E.I. Optimization of therapy of streptococcal infection of the oropharynx with the use of bacterial lysates / E.I. Krasnova, S.O. Kret'en // Children's infections. - 2011. - V. 10. - №1. - P. 52-56.

6. Краснова Е.И. Стрептококковая инфекция у детей: современные подходы к противовоспалительной терапии / Е.И. Краснова, С.О. Кретьен // Российский вестник перинаталогии и педиатрии, 2010. – Т. 55. - № 4. – С. 76–80.

Krasnova E.I. Streptococcal infection in children: modern approaches to anti-inflammatory therapy / E.I. Krasnova, S.O. Kret'en // The Russian Herald of Perinatology and Pediatrics, 2010. – V. 55. - №4. - P. 76-80.

7. Рациональная антибиотикотерапия при ангине и хроническом тонзиллите / А.И. Крюков, Ю.В. Лучшева, А.В. Баландин [и др.] // Consilium Medicum, 2005. – Т. 7. - № 4. – С.297-300.

Rational antibiotic therapy for angina and chronic tonsillitis / A.I. Kryukov, Yu.V. Luchsheva, A.V. Balandin [et al.] // Consilium Medicum, 2005. - V.7. - №4. - P. 297-300.

8. Покровский В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис. - М.: Гэотар-медиа, 2008. – 540 с.

Pokrovsky V.I. Streptococcus and streptococcosis / V.I. Pokrovsky, N.I. Briko, L.A. Ryapis. – M.: Geotar-Media, 2008. - 540 p.

9. Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. - М., 2002. – С. 342-344.

Strachunsky L.S. Modern antimicrobial chemotherapy / L.S. Strachunsky, S.N. Kozlov. - M., 2002. - P. 342-344.

10. Цветков Э.А. Аденотонзиллиты и их осложнения у детей / Э.А. Цветков. – СПб., 2003. – С. 83-87.

Tsvetkov E.A. Adenotonsillitis and its complications in children / E.A. Tsvetkov. – SPb., 2003. - P. 83-87.

11. Dlugosz C.K. Appropriate Use of Nonprescription Analgesics in Pediatric Patients / C.K. Dlugosz, R.W. Chater, J.P. Engle // J Pediatr Health Care. 2006; 20 (5): 316-325.

12. Gieseker K.E. Evaluating the American Academy Pediatrics diagnostic standard for Streptococcus pyogenes pharyngitis: Backup culture versus repeat rapid antigen testing / K.E. Gieseker // Pediatrics. 2003; 111: 66-70.

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.10

УДК 616-001:611.33

А.А. Лыткина, Л.Г. Чибыева

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

Проведена оценка характера клинико-эндоскопических особенностей гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у больных с патологией сердца.

Клиническая картина НПВП-гастропатий у больных ИБС характеризовалась несоответствием симптомов и эндоскопических изменений. Это проявлялось тем, что при наличии яркой эндоскопической картины (эрозии, язвы) НПВП-гастропатии часто протекали бессимптомно. Напротив, у большинства пациентов, отмечающих боли или другие диспепсические расстройства, при эндоскопическом исследовании выявлялись минимальные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Поэтому проведение эндоскопического контроля, желательно в ранние сроки лечения,является наиболее необходимым и обязательным методом профилактики тяжелых осложнений.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастродуоденальные повреждения, язва желудка, ишемическая болезнь сердца.

The character of clinical endoscopic features of gastropathies, induced by the intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs, was evaluated in patients with cardiac pathology.

The clinical picture of NSAIDs-gastropathies in patients with IHD was characterized by a mismatch of symptoms and endoscopic changes. This manifested itself in the fact that in the presence of a bright endoscopic picture (erosion, ulcer), NSAIDs-gastropathies were often asymptomatic. In contrast, in most patients who have noticed pain or other dyspeptic disorders, endoscopic examination revealed minimal changes in the mucosa of the gastroduodenal zone. Therefore, carrying out endoscopic control, preferably in the early stages of treatment, is the most necessary and mandatory method of preventing serious complications.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroduodenal lesions, gastric ulcer, ischemic heart disease.

Введение. На сегодняшний день одно из лидирующих мест в лечебной практике занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Препараты данного класса обладают широким спектром клинических эффектов и используются при заболеваниях костно-мышечной и сердечно-сосудистой системы, а также при целом ряде других состояний и заболеваний [4]. Не секрет, что НПВП могут вызывать ряд нежелательных реакций, вследствие которых терапевтическая ценность данного класса препаратов может быть существенно ограничена [1, 6]. Традиционно на первое место среди этих реакций ставят НПВП-гастропатию. Термином НПВП-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЛЫТКИНА Алина Альбертовна** – аспирант, gidro1777@mail.ru, **ЧИБЫЕВА Людмила Григорьевна** – д.м.н., проф., chibyeva_l@mail.ru.

гастропатия обозначают эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие на фоне приема этих препаратов и имеющие характерную клинико-эндоскопическую картину. Эта патология развивается независимо от способа введения НПВП с образованием эрозий и язв в слизистой оболочке (СО) верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а в некоторых случаях с осложнениями, угрожающими жизни – кровотечениями и перфорациями [5, 7].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости населения. Патогенез ишемической болезни характеризуется развивающимися и прогрессирующими нарушениями системы гемостаза, что диктует необходимость использования постоянной антиагрегантной терапии. Для этой цели чаще всего используются препараты, созданные на основе ацетилсалициловой кислоты (АСК) [2].

Длительный прием больными ИБС ацетилсалициловой кислоты повышает риск возникновения диспепсических явлений, а также развития эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки. В связи с этим остаются актуальными вопросы ранней диагностики и адекватной терапии НПВП-гастропатии у больных ИБС [3].

Цель исследования – оценить характер клинических и эндоскопических особенностей гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у больных с патологией сердца.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 87 больных с различными формами ИБС, которые находились на лечении в ГАУ «ЯГБ №3» и кардиологическом отделении Якутской городской клинической больницы. Гастропатия, индуцированная приемом НПВП, имела место в 32 случаях, что составило 36,8% от общего числа наблюдений. Все включенные в исследование пациенты длительное время принимали различные препараты АСК. Поэтому все представленные случаи поражения гастродуоденальной зоны у больных ИБС позволяют нам предполагать наличие у них НПВП-гастропатии. Средний возраст обследуемых 63,7±3,5 лет.

Для решения поставленных задач были проведены клинические (изучение жалоб, сбор анамнеза болезни, данные объективного физикального обследования) и лабораторно-инструментальные исследования.

Всем больным, включенным в исследование, помимо общеклинического обследования была проведена эзофагогастродуоденоскопия, которая является основным инструментальным методом подтверждения наличия у пациента НПВП-гастропатии

Результаты и обсуждение. При анализе различных форм ИБС выяснилось, что наиболее часто эрозивные поражения гастродуоденальной зоны встречаются у больных с прогрессирующей стенокардией (59,4%) и острым инфарктом миокарда (21,8%), а на долю впервые возникшей стенокардии пришлось всего 6, 2%.

В результате проведенного клинического обследования из 32 больных ИБС с диагностированной НПВП-гастропатией клинические проявления наблюдались у 21 (65,6%). По результатам изучения жалоб наиболее часто больных беспокоили незначительные боли и чувство дискомфорта в эпигастральной области – 14 чел. (66,6%). Диспепсические симптомы в виде тошноты, рвоты и изжоги отмечались в 23,8, 4,7 и 14,3% случаев соответственно.

Проведенный анализ факторов риска показал, что у пациентов ИБС с НПВП-гастропатией в основном преобладают такие факторы, как возраст старше 65 лет (71,9%) и длительность приема препаратов этой группы 10 лет и более (68,7%).

Следует отметить, что клиническая картина характеризовалась несоответствием между симптоматикой и эндоскопическими изменениями. Это проявлялось тем, что при наличии яркой эндоскопической картины (эрозии, язвы) НПВП-гастропатии часто протекали бессимптомно. Напротив, у большинства пациентов, отмечающих боли или другие диспепсические расстройства, при эндоскопическом исследовании выявлялись минимальные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

При оценке эндоскопической картины у больных с ИБС, принимающих НПВП, отмечался полиморфизм изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Наиболее чаще встречались единичные и множественные эрозии слизистой оболочки желудка, локализованные в антральном отделе – 63,2%, а также гиперемия и отек слизистой желудка – 24,5% больных. На долю эрозий слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пришлось 8,6% с наиболее частой локализацией в луковице. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены в 3,7% случаев, из них большую часть составили язвы слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки.

Заключение. Таким образом, клинические проявления НПВП-гастропатии и выявляемые при эндоскопическом исследовании изменения в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны больных ИБС в большинстве случаев не соответствуют, поэтому эндоскопический контроль, особенно в ранние сроки лечения, является обязательным методом профилактики тяжелых осложнений (кровотечения, перфорации).

Литература

1. Алексеенко СА. Современные подходы к профилактике нпвп-гастропатий / С.А. Алексеенко, М.А. Сивак // ДМЖ. – 2015. – №2 – С.123-128.

Alekseenko SA. The modern approaches to prophylaxis of nonsteroidal antiinflammatory -gastropathies / S.A. Alekseenko, M.A. Sivak// DMJ.-2015. - №2 – P. 123-128.

2. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС / А.Л. Вёрткин, О.Я. Аристархова, Е.В. Адонина [и др.] // Русс.мед.журн. – 2009. – №8. – С.15-19.

Safety and pharmacoeconomic effectiveness of use of various medicines of Acidum acetylsalicylicum for patients with an ischemic heart disease / A.L. Vyortkin, O.Ya. Aristarkhova, E.V. Adonina [et al.] //RMJ. - 2009. - №8. – P.15-19.

3. Звенигородская Л.А. Новые возможности гастропротекции у пациентов с ИБС на фоне приема антиагрегантной терапии малыми дозами аспирина / Л.А. Звенигородская, Е.Ю. Бондаренко // Сердце. – 2008. – Т.7, №2. – С.118-120.

Zvenigorodskaya L.A. New opportunities of a gastroprotection at patients with an ischemic heart disease against the background of reception of anti-aggregant therapy by small doses of Aspirin /L. A. Zvenigorodskaya, E.Y. Bondarenko//Heart. – 2008. – V.7. - №2. – P.118-120.

4. Морозова Т.Е. НПВП-гастропатии у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями суставов и позвоночника / Т.Е., Морозова, С.М. Рыкова, М.А. Чукина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №6. – С.64-70.

Morozova T.E. NSAIDs-gastropathies at patients with the combined pathology of cardiac vascular system and diseases of joints and a backbone / T.E. Morozova, S.M. Rykova, M.A. Chukina // Experimental and clinical gastroenterology. - №6. – 2015. – P. 64-70.

5. Каратеев А.Е. Проблема НПВП-гастропатии: современные представления / А.Е. Каратеев, Е.В. Мороз // Медицинский алфавит. – 2017. – Т.4, № 40. – С. 13-20.

Karateev A.E. Problem NSAIDs-gastropathies: the modern representations / A.E. Karateev, E.V. Moroz //Medical alphabet. – 2017. – V.4. - №40. – P. 13-20.

6. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома / О.А.Шаловская // Справочник поликлинического врача. – 2014. – №3. – С. 46-49.

Shavlovskaya O.A. Advantages of NSAIDs, selective inhibitors of cyclooxigenase-2 in therapy of a pain syndrome / O.A. Shalovskaya // Reference book of the polyclinic doctor. – 2014. – №3. – P. 46-49.

7. Harirforoosh S. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications / S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali // J Pharm Pharm Sci. – 2013. – №16 (5). – P.821-847.

С.Д. Ефремова, А.С. Гольдерова, З.Н. Кривошапкина, Е.Д. Охлопкова, В.М. Николаев, Е.В. Цыпандина, П.М. Иванов, Н.Н. Сазонов

ЖЕСТКОСТЬ ВОДЫ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ОНКОМАРКЕРОВ У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.11

УДК574.632; 616-092

Проведена оценка степени взаимосвязи уровня онкомаркеров и жесткости употребляемой воды у жителей 6 различных районов Якутии. Проведенный анализ установил значимые прямые корреляционные связи между жесткостью воды и уровнем онкомаркеров: альфафетопротеина, раково-эмбрионального антигена, для мужчин простат-специфического антигена и для женщин углеводного антигена СА-125.

Ключевые слова: жесткость воды, онкомаркеры, Якутия.

The degree of the correlation between the level of oncomarkers and the rigidity of consumed water among residents of 6 different regions of Yakutia was assessed. The conducted analysis established significant direct correlation between water hardness and the level of oncomarkers: alfa-fetoprotein, cancer-embryonic antigen, prostate-specific antigen for men and carbohydrate antigen CA-125 for women.

Keywords: water hardness, oncomarkers, Yakutia.

Введение. Якутия располагает огромными запасами водных ресурсов, на ее территории насчитывается свыше 700 тыс. крупных и малых рек, что составляет около 30% всех рек России. На территории республики имеется около 825 тыс. озер с площадью свыше 1 га, что составляет более 40% озер России [1]. Поверхностные воды Якутии относятся к умеренно загрязненным водам, хотя в составе сточных вод выбрасывается большое количество токсических элементов. Крупными загрязнителями поверхностных вод являются города, крупные поселки, расположенные по бассейнам рек. Высокой степени загрязнения способствуют: наличие вечной мерзлоты, которая не дает просачиваться поверхностным водам в грунтовые, что приводит к распространению загрязненных вод по поверхности земли, медленный темп биологической очистки загрязненной воды из-за продолжительной зимы, короткого лета. Если на европейской территории России загрязненные воды очищаются через 200-300 км, то в реках Якутии вода не очищается до 1500 км [3].

Якутия по уровню заболеваемости некоторыми нозологическими формами злокачественных опухолей относится к регионам, входящим в число лидеров не только в России, но и в мире. По уровню заболеваемости злокачественными опухолями пищевода, печени и легкого, как у мужчин, так и у женщин, республика входит в число территорий с наивысшими показателями среди остальных регионов Российской Федерации [2].

Водные объекты на территории Республики Саха (Якутия) используются для целей питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения населения, производства электроэнергии при добыче золота, алмазов, нерудных строительных материалов, сброса сточных вод и других целей. Основными потребителями воды являются промышленность (алмазо-, золотодобывающая отрасли, добыча драгоценных металлов, электроэнергетика) и жилищно-коммунальное хозяйство [6].

В условиях экологического неблагополучия раньше других систем реагируют иммунная, эндокринная и центральная нервная системы, вызывая широкий спектр функциональных расстройств. Среди онкологических заболеваний особой экозависимостью отличаются заболевания легочной ткани, кожного покрова и органов пищеварения, так как идет непосредственный контакт с факторами внешней среды – воздухом, водой и почвой [4].

По данным ВОЗ, 85% всех заболеваний в мире связано с загрязнением воды, так как в такой воде содержатся более 13000 токсических элементов, в том числе хлор и его органические соединения, соли тяжелых металлов, нитраты, пестициды, что приводит к развитию тяжелых заболеваний человека, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные заболевания. В связи с этим изучение влияния качества употребляемой воды на состояние здоровья населения, в частности на уровень специфических маркеров, оценивающих риск онкологических заболеваний, представляет интерес.

Целью исследования явилась оценка степени взаимосвязи уровня онкомаркеров у жителей районов Якутии с загрязненностью употребляемой ими воды.

Методы и материалы исследования. Обследовано 675 жителей в возрасте от 18 до 79 лет, проживающих в 6 различных районах Республики Саха (Якутия): 461 мужчина и 214 женщин. Национальный состав обследованных лиц включал 246 якутов, 194 представителя малочисленных народов Севера (эвенки, эвены и долганы), 236 чел. пришлого населения (русские, татары и др.). Обследованные районы Якутии относятся к различным по климатогеографическим условиям и антропогенной нагрузке зонам. Горный и Намский районы относятся к Центральной зоне Якутии, Анабарский и Верхнеколымский районы – к Арктической, Ленский и Алданский – к Южной промышленной зоне.

Исследуемые нами районы были ранжированы по индексу напряжения факторов (ИНФ) (Е.И. Бурцева, 2006), который отражал комплексную оценку состояния окружающей среды с учетом влияния численности населения,

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – с.н.с., zoyakriv@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н, в.н.с.-руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru, **ЦЫПАНДИНА Евгения Викторовна** – м.н.с., tsypandina93@mail.ru, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., с.н.с., peter_ivanov_38@mail.ru; **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., проф. ФТИ СВФУ им. М.К. Аммосова, hoto68@mail.ru, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., БГФ, СВФУ им. М.К. Аммосова, nn.sazonov@s-vfu.ru.

Таблица 1

Характеристика обследованного населения по возрасту и полу

Населенный пункт, район РС(Я)	ИНФ	Всего обследовано	Мужчины / женщины	Средний возраст, лет
п. Магарас, Горный район	низкая нагрузка	54	10 / 44	42,00 ± 10,45
п. Модут, Намский район	средняя нагрузка	119	41 / 78	45,82 ± 11,65
п. Саскылах, Анабарский район	пониженная нагрузка	135	37 / 98	48,26 ± 13,33
п. Нелемное, Верхнеколымский	повышенная нагрузка	138	50 / 88	44,45 ± 13,6
п. Витим, Ленский район	высокая нагрузка	65	11 / 54	46,52 ± 14,67
п. Томмот, Алданский район	высокая нагрузка	164	65 / 99	44,23±11,40

техногенных нарушений (горная масса, извлекаемая из недр земли, выбросы загрязняющих веществ в атмосферу, сбросы загрязняющих сточных вод): Горный район относится к районам с низкой нагрузкой (I), Анабарский – с пониженной (II), Намский – со средней (III), Верхнеколымский – с повышенной (IV), Алданский и Ленский районы – с высокой нагрузкой (VI, V) (табл.1).

Кровь для лабораторных исследований забирали из локтевой вены в утренние часы натощак. Для выявления групп риска по онкопатологическим состояниям нами были определены иммуноферментным методом концентрации онкомаркеров: альфафетопротеин (АФП), раково-эмбриональный антиген (РЭА), для мужчин простат-специфический антиген (ПСА), для женщин СА-125 в сыворотке крови с помощью тест-наборов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Данные о химическом составе воды, взятой из водоемов и употребляемой жителями в питьевых целях (р. Матта – п. Магарас Горного района; в районе водозабора р. Лена – п. Модут Намского района; ООПТ р/р «Бассейн Ясачная» – п. Нелемное Верхнеколымского района; р. Пеледуй – п. Витим Ленского района, р. Алдан – п. Томмот Алданского района), были предоставлены Управлением гидрометеорологической службы РС(Я).

Исследование было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» и выполнено с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000 г). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 19. Нормальность распределения количественных показателей проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартное отклонение. Данные в таблице представлены в виде M±σ, где M – средняя, σ – стандартное отклонение. Для изучения связей между переменными использовалась процедура парного корреляционного метода с использованием критериев Спирмена (для переменных, измеренных в ранговой шкале), где r – коэффициент корреляции, p – значимость результата. При сравнении количественных показателей групп значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Были проанализированы данные опроса (отклик – 94,2%), при котором на вопрос: «Чаще всего, какую воду употребляете в питьевых целях?» респондент выбирал 4 варианта ответа (1 – вода из заготовленного льда, 2 – фасованная, 3 – фильтрованная, 4 – неочищенная). Анализ данных опроса показал различный характер ответов, имеющих общие тенденции в зависимости от места жительства. Так, 54,1% из всех обследованных лиц в питьевых целях употребляют неочищенную воду, 23,6 – талую, 20,1 – фильтрованную и только 2,3% – фасованную воду.

Жители Арктической зоны (Верхнеколымский и Анабарский районы) употребляют в основном неочищенную воду (91,2 и 59,5% соответственно), центральных районов (Намский и Горный), где нет централизованного водоснабжения, – пьют воду из заготовленного льда из озер и рек (58 и 92,6%, соответственно). В промышленных районах Якутии (Алданский, Ленский) доля лиц, употребляющих фасованную или фильтрованную воду, намного выше, чем в других районах, что косвенно указывает на низкое качество воды. Однако в Алданском районе преобладает доля лиц, употребляющих неочищенную воду (61,5%) (рис.1).

Жесткость воды в данных населенных пунктах указывает на существенные различия между собой: очень мягкая вода отмечается в Горном (0,8 ммоль/л) и Анабарском районах (0,9 ммоль/л). В Ленском районе значение жесткости воды самое высокое (7,86 ммоль/л), вода здесь почти негодна к употреблению в питьевых целях. Из шести обследованных районов только в трех (Намский, Верхнеколымский, Алданский) уровень жесткости воды соответствовал норме (от 1,5 до 7 ммоль/л) (рис. 2).

Несомненно, высокий показатель жесткости воды в р. Пеледуй обусловлен высокой концентрацией хлоридов (1,58ПДК), сульфатов (2,8ПДК), натрия (2,4ПДК), меди (1,6ПДК) и марганца (2,5ПДК), а содержание стронция, от-

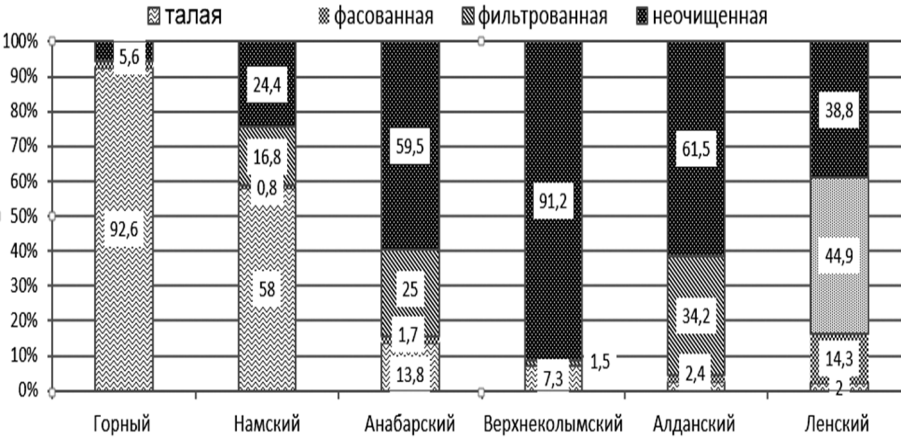


Рис.1. Распределение обследованных лиц в зависимости от вида употребляемой в питьевых целях воды

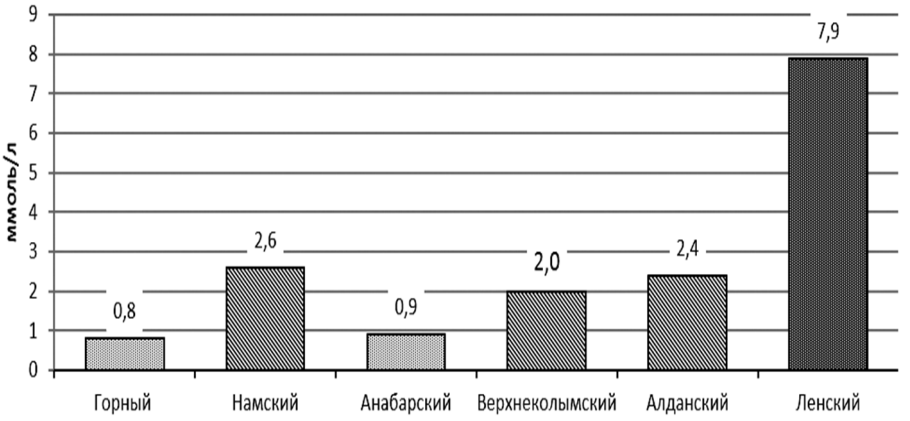


Рис.2. Показатели жесткости воды в обследованных населенных пунктах

Таблица 2

Уровень онкомаркеров у жителей в зависимости от жесткости воды

Онкомаркер	1-я группа (мягкая вода)	2-я группа (нормальная вода)	3-я группа (жесткая вода)	P
Альфа-фетопротеин (АФП); 0-10 пг/мл	6,65±0,34	7,41±0,16	7,63±0,35	$0,045^{1,2}$ $0,047^{1,3}$
Раково-эмбриональный антиген (РЭА); 0-5 пг/мл	2,26±0,10	3,12±0,08	3,77±0,12	$0,000^{1,2}$ $0,000^{1,3}$ $0,003^{2,3}$
Простат-специфический антиген (ПСА); 0,3-4,0 пг/мл	1,07±0,09	2,25±0,11	2,27±0,50	$0,000^{1,2}$ $0,039^{1,3}$
СА-125;0-35 пг/мл	14,14±1,66	25,2±0,73	15,71±0,95	$0,000^{1,2}$ $0,000^{2,3}$

носящегося к 3-му классу опасности, превышает ПДК в 3,9 раза. Следует отметить, что концентрации кальция и магния в р. Пеледуй оказались наиболее высокими по сравнению с показателями других районов, хотя превышение верхних границ ПДК не отмечается.

Проведенный корреляционный анализ химических веществ жесткости воды установил сильные положительные корреляционные связи с концентрацией хлоридов (r=0,969; p=0,000), кальция (r=0,889; p=0,000), сульфатов (r=0,848; p=0,000) и магния (r=0,860, p=0,000), отрицательные – с концентрацией железа (r= -0,746; p=0,000) и свинца (r= -0,562; p=0,000).

В дальнейшем для установления значимых взаимосвязей жесткости воды с параметрами крови было проведено ранжирование: в 1-ю группу вошли жители районов с мягкой водой (Горный, n=189), 2-ю – нормальной жесткости (Намский, Анабарский, Верхнеколымский и Алданский, n=421), 3-ю – с жесткой водой (Ленский район; n=65). Проведенный корреляционный анализ установил значимые прямые корреляционные связи повышения жесткости воды с уровнем онкомаркеров: АФП (r=0,134; p=0,000), РЭА (r=0,211; p=0,000), ПСА (r=0,360; p=0,000) и СА-125 (r=0,290; p=0,000) (табл. 2).

Опухолевые маркеры, экспрессируемые низкодифференцируемыми клетками, ассоциируются не только с опухолью, но также и наличием химических, токсичных факторов окружающей среды. РЭА служит признаком злокачественного роста любой природы и локализации и является неспецифическим маркером к каким-либо видам опухолей, отражает общий канцерогенный фон организма. При регулярном употреблении жесткой воды возрастает опасность различных заболеваний внутренних органов, в первую очередь, печени и почек [5].

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что у жителей, употребляющих в питьевых целях загрязненную химическими веществами жесткую воду, повышается онкологический риск.

Выводы.

1. 54,1% жителей районов из всех обследованных в питьевых целях употребляют неочищенную воду, 23,6 – талую, 20,1 – фильтрованную и только 2,3% – фасованную воду.

2. Жесткость воды в обследованных населенных пунктах указывает на существенные различия между собой: очень мягкая вода отмечается в Горном и Анабарском районах. В Ленском – значение жесткости воды самое высокое, вода почти непригодна к употреблению в питьевых целях. Из шести обследованных районов только в трех (Намский, Верхнеколымский, Алданский) уровень жесткости воды соответствовал норме.

3. Проведенный корреляционный анализ установил значимые прямые корреляционные связи повышения жесткости воды с уровнем онкомаркеров: АФП (r=0,134; p=0,000), РЭА (r=0,211; p=0,000), ПСА (r=0,360; p=0,000) и СА-125 (r=0,290; p=0,000).

Литература

1. Бурцева Е.И. Геоэкологические аспекты развития Якутии / Е.И. Бурцева, Е.И. Петушкова. – Новосибирск: Наука, 2006. – 269 с.

Burtseva E.I. Geoecological aspects of the development of Yakutia / E.I. Burtseva, E.I. Petushkova. - Novosibirsk: Science 2006. – P.269.

2. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии в начале третьего тысячелетия / П.М. Иванов, М.И. Томский, Н.С. Киприянова. – Якутск: «Смик-Мастер. Полиграфия», 2012. – 168 с.

Ivanov P.M. Malignant neoplasms in Yakutia at the beginning of the third millennium. / P.M. Ivanov, M.I. Tomsky, N.S. Kipriyanov. – Yakutsk: «Smik-Master. Polygraphy», – 2012. – 168 p.

3. Лаптева Н.И. Экологическое состояние поверхностных вод: учеб. пособие / Н.И. Лаптева. – М.: Академия, 2001. – С.20-25.

Lapteva N.I. Ecological state of surface waters: textbooks, manual / N.I. Lapteva. – M.: Academy, 2001. – P.20-25.

4. Михеева Г.Х. Загрязнение окружающей среды фактор риска формирования заболеваемости онкологической патологией в Ульяновской области / Г.Х. Михеева, И.Г. Гатаулллин, Р.Г. Биктемирова // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – №4. – С. 20-22.

Mikheeva G.Kh. Pollution of the environment is a risk factor for the formation of the incidence of oncological pathology in the Ulyanovsk region / G.Kh. Mikheeva, I.G. Gataullin, R.G. Biktemirova// Tyumen medical journal. – 2012. – №4. – P. 20-22.

5. Туровский Б.В. Опасные и вредные примеси природных и питьевых вод. / Б.В. Туровский, Т.А. Инюкина // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университет. – 2014. – №102. – С. 432-445.

Turovsky B.V. Dangerous and harmful impurities of natural and drinking waters / B.V. Turovsky, T.A. Inyukina // The Political Network Electronic Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University. – 2014. – №102. – C.432-445.

6. Экологическая ситуация в золотодобывающей промышленности Республики Саха (Якутия) / М.Н.Аммосова [и др.]. // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2014. – №15. – С.21-25.

Ecological situation in the gold mining industry of the Republic of Sakha (Yakutia) / M.N. Ammosova [et al.]. // Fundamental and applied research: problems and results. – 2014. – №15. – P.21-25.

Я.А. Мунхалова, В.Б. Егорова, С.Н. Алексеева, Т.Г. Дмитриева, О.Н. Иванова, А.П. Коркина

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.12
УДК 616.61-007.42

В статье приведены результаты исследования этиологических, клинических особенностей вторичного пиелонефрита у детей в зависимости от вида аномалий развития почек и мочевых путей. Выявлено, что вторичный пиелонефрит наиболее часто развивается на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и пузырно-мочеточникового рефлюкса. При этом у детей чаще регистрировалась нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу. А среди детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом чаще отмечалось преобладание пузырно-мочеточникового рефлюкса слева. Основным осложнением вторичного пиелонефрита является рефлюкс-нефропатия с развитием хронической почечной недостаточности. За последнее время понятие об обструкции мочевых путей претерпело существенные изменения и стало более емким.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевой системы, вторичный пиелонефрит, пороки развития.

The article presents the results of the study of the etiological, clinical features of secondary pyelonephritis in children, depending on the type of abnormalities of kidney and urinary tract development. We've revealed that secondary pyelonephritis most often develops against the background of neurogenic dysfunction of the bladder and vesicoureteral reflux. In this case, children more often recorded neurogenic dysfunction of the bladder in a hyporeflective type. And among children with vesicoureteral reflux, the prevalence of vesicoureteral reflux on the left was more often noted. The main complication of secondary pyelonephritis is reflux-nephropathy with the development of chronic renal failure. Recently, the concept of obstruction of the urinary tract has undergone significant changes and has become more capacious.

Keywords: children, infection of the urinary system, secondary pyelonephritis, malformations.

Введение. В последние десятилетия отмечается неблагоприятная тенденция к росту в детской популяции рецидивирующего пиелонефрита, формирующегося на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы [7]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости инфекцией мочевой системы составляет 6,1% [1,5]. Острота проблемы обусловлена высокой частотой патогенетических факторов инфицирования мочевой системы (рефлюкс-уропатии, врожденные пороки развития органов мочевой системы с нарушением уродинамики, сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, уролитиаз, гемолитико-уремический синдром, нарушение микробиоценоза кишечника и др.), а также особенностью уропатогенных свойств возбудителей, их способностью к персистенции, высокой антибиотикорезистентностью [1]. Высокая частота пиелонефритов, а также склонность их к хронизации и прогрессированию придают проблеме своевременной диагностики и лечения пиелонефрита особую актуальность. Среди предрасполагающих к вторичному пиелонефриту факторов всегда придавалось значение аномалиям развития мочевой системы, вызывающим нарушение уродинамики. В структуре всех врожденных пороков развития аномалии мочеполовой системы занимают третье место. Известно более 50 заболеваний органов мочевой системы, как наследственных и врожденных, так и приобретенных, первичных, и вторичных, которые заканчиваются развитием хронической почечной недостаточности. Но наиболее частая причина хронической почечной недостаточности у детей – это врожденные и наследственные заболевания почек и мочевыводящих путей. Среди факторов риска развития микробно-воспалительных заболеваний почек у детей обструкция мочевых путей занимает одно из ведущих мест [2]. Нормальная уродинамика является одним из факторов, препятствующих распространению микроорганизмов и их адгезии на поверхности уроэпителия.

Последствия поражения почек в детском возрасте настолько значимы, что своевременное их выявление является проблемой не только медицинского, но и социального характера [7]. Социальная значимость проблемы усиливается тем, что лечение этих больных на всех этапах развития патологического процесса нередко становится дорогостоящим, в том числе за счет необходимости повторных амбулаторных обращений к врачу и госпитализаций, и у них нередко отмечается существенное ухудшение качества жизни [8].

Постоянное увеличение числа детей с рецидивирующим течением различных вариантов инфекций мочевой системы заставляет искать более эффективные пути лечения ренальной микробно-воспалительной инфекции на основе современных принципов превентивной, клинической и реабилитационной нефрологии [1]. Изучение инфекционно-воспалительной патологии органов мочевой системы неразрывно связано с определением её этиологии [5,6]. На протяжении многих лет основным возбудителем пиелонефрита у детей является *E.coli* (высеваемость из мочи колеблется от 60 до 87,3%) [1], обладающая большим набором факторов вирулентности [1-3, 8]. Однако за последнее десятилетие регистрируется изменение структуры возбудителей инфекций мочевой системы у детей в связи с увеличением частоты других представителей семейства *Enterobacteriaceae (Klebsiella, Proteus, Enterobacter)*, а также грамположительной кокковой флоры и аэробных грамотрицательных палочек [3,6], что свидетельствует о необходимости проведения регулярного микробиологического мониторинга уропейзажа у детей с инфекциями мочевой системы в регионах Российской Федерации [4].

Целью нашего исследования являлось изучение этиологических, клинических особенностей вторичного пиелонефрита у детей в зависимости

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой, tokmacheva@mail.ru, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, veraborisovna@yandex.ru, **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент, sargylanao@mail.ru, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф., dtg63@mail.ru, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., olgadoctor@list.ru, **КОРКИНА Анна Петровна** – студентка, korkinaaaa@mail.ru.

от вида аномалий развития почек и мочевых путей.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 150 детей с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы, госпитализированных в нефрологическое и урологическое отделения Педиатрического центра Национального центра медицины с 2010 по 2017 г.: 85 девочек, 65 мальчиков. Диагноз пиелонефрит верифицировался в соответствии с классификацией, предложенной М.Я. Студеникиным (1982 г.). Всем больным проводились оценка степени активности патологического процесса (выраженность интоксикационного, болевого, дизурического синдромов), функционального состояния почек, бактериологическое исследование мочи, инструментальные методы исследования почек и мочевыводящих путей (ультразвуковое исследование, внутривенная урография, цистография).

Результаты и обсуждение. В структуре микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы острый пиелонефрит верифицирован у 83 (55,3%) больных, у 60 (40,0%) детей пиелонефрит был вторичного генеза, а у 7 (4,7%) детей с хроническим пиелонефритом структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы на момент обследования не выявлено.

Среди аномалий развития почек и мочевых путей у исследованных больных были выделены следующие: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, удвоение почек, дистопия почек, нефроптоз, гипоплазия почек, агенезия почек, дисплазия почек. По нашим данным, вторичный хронический пиелонефрит наиболее часто возникал на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (25,5%) и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (52,2%). Эти данные совпадают с литературными, которые связывают возникновение вторичного пиелонефрита с инфицированием мочевой системы на фоне нарушения уродинамики, обусловленной чаще всего пузырно-мочеточниковым рефлюксом и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

Нами были выявлены особенности клинического течения вторичного пиелонефрита на фоне различных аномалий развития почек и мочевых путей.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – это нарушение резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря, развивающееся вследствие поражения механизмов регуляции мочеиспускания различного генеза и на различном уровне. НДМП относится к функциональным аномалиям развития почек. В данной группе больных был 31 ребенок (52,2%), причем 20 (64,5%) детей с НДМП по гипорефлекторному типу и 11 (35,5%) – по гиперрефлекторному. Сочетание гиперрефлекторного НДМП с пузырно-мочеточниковым рефлюксом составило 11,8%.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – одно из наиболее распространенных заболеваний нижних мочевых путей у детей. ПМР отмечался у 15 детей (25%), в возрасте до 1 года заболевание выявилось в 6,3% случаев. ПМР справа был обнаружен у 5 детей (33,3%), слева – у 10 (66,7%). Анализ возрастной структуры больных показал, что удельный вес детей до 5 лет составляет 33,3%, 6-9 лет – 40,7, 10-13 лет – 26,0%. При анализе распределения детей по полу с учетом возрастных групп было выявлено, что ПМР встречается с одинаковой частотой (33%) у мальчиков и девочек от 2 до 5 лет; среди детей 6-9 лет: у девочек – в 47%, мальчиков – в 33%; 10-13 лет: у девочек – в 20%, у мальчиков – в 33%.

Развитию ПМР у 62,5% детей предшествовало неблагоприятное течение пренатального периода. В 40,6% случаев у их матерей отмечались осложнения беременности в виде анемии, гестоза, угрозы прерывания и т.д., в 12,5% случаев беременность сопровождалась экстрагенитальной патологией, в 9,4% случаев отмечалось сочетание осложнений беременности и экстрагенитальной патологии. Кроме того, в 8% случаев регистрировался ПМР у мам. И только в 37,5% отмечалось гладкое течение беременности.

Основными клиническими проявлениями у детей до 1 года были выраженные симптомы интоксикации с высокой гипертермией, повышенная возбудимость, дефицит массы тела. Клиническая картина у детей старшего возраста характеризовалась периодическими подъемами температуры, сопровождаемыми бледностью кожных покровов, вялостью, головной болью. Боли в животе носили ноющий характер, как правило, в поясничной, подреберной областях или по ходу мочеточников.

При лабораторно-инструментальной диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей было выявлено следующее. Как правило, выявлялся симптомокомплекс мочевой инфекции, характеризующийся лейкоцитурией, бактериурией, гипостенурией, никтурией, повышенной СОЭ. В случае формирования фокального нефросклероза присоединялась склонность к гипо– и изостенурии, полиурии, появлялась стойкая протеинурия. Ультразвуковая диагностика ориентировочно определяла степень дилатации полостной системы, размеры почек, толщину паренхимы, варианты ее деформации. Внутривенная урография, не являясь диагностическим тестом в отношении рефлюкса, тем не менее позволяла заподозрить наличие патологических процессов в нижних отделах мочевыводящего тракта. Так, на наличие ПМР могут указывать гипотония мочеточников, особенно если она носит односторонний характер, дилатация полостной системы и дистального отдела мочеточника. Микционная цистография – основной метод диагностики рефлюкса, позволяющий выявить не только его наличие, но и степень выраженности.

При обследовании детей с ПМР были выявлены следующие аномалии развития органов мочевой системы: дисплазия, гипоплазия, удвоение почек – у 36% детей; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря – 24, из них по гипорефлекторному типу – 14, по гиперрефлекторному типу – у 10% детей. Двусторонний ПМР отмечался в 56,2% случаев, односторонний – в 43,8%. ПМР II степени встречался в 18,8% случаев, III степени – в 71,9%, IV степени – в 9,4% случаев.

В соответствии с поставленными задачами мы проанализировали эффективность проводимого лечения у детей с ПМР на фоне хронического вторичного пиелонефрита. Из всех госпитализированных детей 56,2% больных получили консервативное лечение. Большое внимание при проведении консервативного лечения уделяли антибактериальной терапии, физиотерапии. При определении эффективности консервативной терапии было отмечено, что у мальчиков с ПМР I степени хороший результат был достигнут в 72% случаев, II степени ПМР – в 57%; у девочек с ПМР I степени – в 67%, II степени – в 64%. У 43,8% детей было проведено оперативное лечение.

При изучении осложнений ПМР на фоне хронического вторичного пиелонефрита было выявлено, что основным осложнением является рефлюкс-нефропатия с развитием хронической почечной недостаточности, которая отмечалась в 12,5% случаев. Несмотря на то, что ПМР наиболее чаще встречается у девочек, более тяже-

лое течение заболевания отмечалось у мальчиков и, следовательно, рефлюкс-нефропатия чаще развивалась у мальчиков. Рефлюкс-нефропатия не имеет типичной клинической картины, характеризуется неуклонно прогрессирующим течением как в присутствии ПМР, так и после его регрессии. К факторам, способствующим образованию и нарастанию степени нефросклероза, относят длительно персистирующий ПМР, часто рецидивирующее течение инфекции мочевой системы, нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, дисплазию почечной ткани.

Удвоение почек – один из самых распространенных пороков развития, который передается по аутосомно-рецессивному типу наследования. Среди наших исследуемых удвоение почек определялось у 6 детей (10%). Удвоение левой почки определялось у 3 детей (50%), правой – у 2 (33,3%), неполное удвоение обеих почек – у 1 ребенка (16,7%). У 2 детей (33,3%) удвоенная почка осложнилась гидронефрозом, у 1 ребенка (16,7%) – ПМР. Основными клиническими симптомами были боли в животе – в 66,6% случаев, микрогематурия – 47,3, артериальная гипертензия – в 3,3% случаев.

Среди аномалий положения дистопия почек – наиболее часто встречаемая патология. Дистопированные почки удерживаются в своем положении за счет аномально развитых сосудов, обеспечивающих кровообращение на ранних этапах эмбрионального развития, или недостаточного роста мочеточника в длину. С дистопией почек всего было 4 ребенка (6,7%). Ведущим симптомом при дистопии почки у детей являлась боль при перемене положения тела. Наиболее выраженный болевой синдром был выявлен у ребенка с тазовой дистопией почек.

Нефроптоз, чрезмерная подвижность почек, определялась у 6 детей (10%). Среди них нефроптоз левой почки был выявлен у 1 ребенка (16,7%), правой – у 5 детей (83,3%). У всех детей клинически выявлялись боли в животе и в 60% случаев – диспепсические явления.

У 2 (3,3%) детей была выявлена нормонефроническая гипоплазия почек. Особых клинических проявлений при данной патологии у детей не было.

С агенезией почки односторонней (АПО) в нашей группе больных было 8 детей (13,3%). Причиной АПО чаще всего является несостоятельность индуктивного взаимодействия мочеточникового выроста и нефрогенного тяжа, вследствие чего происходит дегенерация и рассасывание структуры последнего. Агенезия левой почки была выявлена у 2 детей (25%), правой – у 6 (75%). У одного ребенка была артериальная гипертензия.

Дисплазия почек была выявлена у 3 детей (5%), у всех из них был выраженный мочевой синдром, который характеризовался массивной лейкоцитурией, умеренной протеинурией и у 2 детей – гематурией. У 1 ребенка наблюдался рецидивирующий абдоминальный синдром.

При бактериологическом исследовании мочи, проведенном на фоне антибактериальной терапии, микрофлора была выделена в 28% случаев. Причиной развития микробно-вопалительного процесса мочевой системы в 90,3% случаев была моноинфекция, 9,7% – ассоциация уропатогенов *(E.coli+Str. faecium, Proteus mirabilis+Str. epidermidis, Citrobacter freundii+Klebsiella oxytoca)*. Микробно-воспалительный процесс в основном был обусловлен *E.coli* (42%) и *Klebsiella pneumoniae* (16,1%). Антибактериальная терапия проводилась с учетом чувствительности антибиотиками и уросептиками.

Заключение. Таким образом, пиелонефрит все более четко предстает как процесс вторичный. По нашим данным, в структуре вторичного хронического пиелонефрита наибольший процент приходится на вторичный пиелонефрит на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и пузырно-мочеточникового рефлюкса. При этом у детей чаще регистрировалась нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу. А среди детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом чаще отмечалось преобладание ПМР слева. За последнее время понятие об обструкции мочевых путей претерпело существенные изменения и стало более емким. Оно объединяет сейчас представления не только о механических препятствиях току мочи, но и о динамических, или, как их еще называют, «функциональных», нарушениях деятельности мочевых путей, их гипер– или гипокинезии, дистонии, также нарушающих нормальный пассаж мочи. Нарушения опорожнения мочевого пузыря при нейрогенных дисфункциях сопровождаются уродинамическими расстройствами как в нижних, так и в верхних мочевых путях, чем и объясняется достаточно высокая встречаемость пиелонефрита у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

Литература

1. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей / А.А. Вялкова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 122–127.

Vialkova A.A. Actual problems of tubulointerstitial kidney lesions in children /A.A. Vialkova // Pediatrics. – 2008. – V.87. - №3. – P.122-127.

2. Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. – М.: МИА, 2011. – 696 с.

Pediatric nephrology: a guide for physicians / M.S. Ignatova (ed.). – M., MIA, 2011. – 696 p.

3. Игнатова М.С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 4, № 7. – С.428–434.

Ignatova M.S. Problems of kidney disease progression in children and modern possibilities of renoprotection // Nephrology and dialysis. – 2005. – V. 4. – №7. – P. 428-434.

4. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. – СПб.: Левша, 2008. – 600 с.

Clinical nephrology of childhood: a guide for doctors / Ed. A.V. Papayan, N.D. Savenkova. - St. Petersburg: Levsha. – 2008. – 600 p.

5. Лукьянов А.В. Инфекции мочевой системы у детей (этиология, механизмы развития, диспансеризация): автореф. дисс... д-ра мед. наук / А.В. Лукьянов. – Омск, 2005. – 45 с.

Lukyanov A.V. Infections of the urinary system in children (etiology, development mechanisms, clinical examination): thesis abstract... doctor of medical sciences / A.V. Lukyanov. – Omsk, 2005. – 45 p.

6. Наточин Ю.В. Введение в нефрологию / Ю.В. Наточин, Н.А. Мухин. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 152 с.

Natochin Yu.V. Introduction to nephrology / Yu.V. Natochin, N.A. Mukhin. – M.: GEOTAR, 2007. – 152 p.

7. Пекарева Н.А. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / Н.А. Пекарева, Е. Ю. Пантелеева, С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова // Педиатрия. – 2008. – № 3. – С. 31–36.

Pekareva H.A. Peculiarities of the course and diagnosis of vesicoureteral reflux in children H.A. Pekareva, E.Yu. Panteleeva, S.A. Loskutova, A.B. Chuprova // Pediatrics. – 2008. – №3. – P.31-36.

8. Урология: Нац. руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Urology: the national guide / Ed. N.A. Lopatkin. – M.: GEOTAR-Media, 2009.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, Н.А.Барашков, Ф.А. Платонов, С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова, В.Л. Ижевская

АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНОЙ ГОТОВНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ИЗ ОТЯГОЩЕННЫХ СЕМЕЙ СЦА1 УЧАСТВОВАТЬ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ТЕСТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.13

УДК 616–056.7

В статье приводится анализ социальной готовности беременных женщин из семей, отягощенных распространенным в Якутии нейродегенеративным моногенным заболеванием спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА1), пройти программу пренатальной ДНК-диагностики. Данная работа раскрывает некоторые социальные проблемы беременных женщин с риском СЦА 1 для потомства, решение которых позволит определить в дальнейшем грамотную тактику медико-генетической и социальной помощи семьям, отягощенным СЦА1.

Ключевые слова: пренатальная ДНК-диагностика наследственных заболеваний, спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа, социальная готовность, отягощенные семьи.

The article presents an analysis of social readiness of pregnant women from families, burdened with a widespread in Yakutia neurodegenerative monogenic disease spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1), to pass the program of prenatal DNA diagnostics. This work opens some social problems of pregnant women with risk of SCA1 for generation that will allow defining further competent tactics of the medical-genetic and social help to burdened families.

Keywords: prenatal DNA diagnostics of hereditary diseases, spinocerebellar ataxia type 1, social readiness, burdened families.

Введение. Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА1) – некурабельное, наследственное, аутосомно-доминантное моногенное заболевание двигательной сферы, преимущественно с поздним дебютом, основным признаком которого является нарушение координаций движения, возникающее в результате поражения мозжечка, его связей и соответствующих сенсорных систем [1, 3].

Частота СЦА1 в Якутии составляет 46 случаев на 100 тыс. сельских жителей по сравнению 1-2:100 тыс. в мировом населении. В связи с высокой распространенностью СЦА1 в якутской популяции и с отсутствием эффективной терапии большое внимание уделяется первичной дородовой профилактике [5, 8].

С начала XXI в. в практическом здравоохранении Якутии появилась возможность пренатального ДНК-тестирования нервно-мышечных, наследственных дегенеративных заболеваний, что дает возможность будущим родителям принять важные решения относительно пролонгирования беременности. С внедрением в практическую медицину РС(Я) современных медицинских технологий и реализацией программ пренатального скрининга наследственных болезней возникают вопросы морально-этического и социального плана [2,4,7].

Целью данной работы является анализ социальной готовности беременных женщин из отягощенных СЦА1 семей принять участие в дородовой ДНК-диагностике одного из самых распространенных в Якутии нейродегенеративных заболеваний – СЦА1, что позволит определить в дальнейшем грамотную тактику медико-генетической и социальной помощи.

Материалы и методы исследования. По данным регистра наследственных и врожденных заболеваний Медико-генетического центра РБ №1-Национального центра медицины МЗ РС(Я), на диспансерном учете в группе наследственных заболеваний с АД типом наследования состояло 1197 больных, из которых 252 чел. со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа [6].

Проведен анализ анкетных данных 77 беременных женщин из отягощенных семей с СЦА1, обратившихся на пренатальную медико-генетическую консультацию.

В работе использованы социологические (документальный, анкетный) методы анализа и метод статистической группировки по Стерджесу. Данные о социальных отношениях беременных женщин были собраны путем прямых интервью. Опрос в специально разработанной для этой цели регистрационной карточке и регистрация информации, полученной от респондентов, проводились в соответствии с параметрами и требованиями к достоверности при использовании данного метода.

Результаты и обсуждение. В работе исследованы 77 беременных женщин из отягощенных СЦА1 семей, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), в возрасте от 19 до 42 лет. Средний возраст опрошенных женщин составил 27,1±6,06 года, 5,2% женщин были старше 35 лет.

В этническом отношении 89,6% женщин были якутки (саха), 6,5 – эвенки, 3,9% – женщины смешанной национальности (метиски). Из-за небольшого числа метисок и в связи с высокой вероятностью смешения эвенков с саха этот показатель не принимался во внимание в окончательном анализе данных.

Опрошенные женщины имели достаточно высокий уровень образования: 53,2% имели высшее, 11,7 – неоконченное высшее и 35,1% – среднее специальное образование. Среди женщин с высшим образованием преобладали специалисты социальной ориентированности – врачи и педагоги.

Данные о семейном положении обследованных женщин говорят о позитивной ситуации опрошенных, так как 4/5 женщин состоят в первом браке, а данный показатель положительно сказывается на общей жизнедеятельности человека (рис.1).

Рассматривая материальное положение респондентов, стоит отметить, что свое финансовое положение сами

ЯНЦ КМП: **СИДОРОВА Оксана Гавриьевна** – н.с., okssi66@mail.ru, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** - к.б.н., с.н.с., konsard@rambler.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н. в н.с.-руковод. лаб.; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н.,platonovy@mail.ru; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., с.н.с., зав.лаб. ИЭН СВФУ им. М.К. Аммосова; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** - д.б.н., проф., врио директора Ин-та БиГ УНЦ РАН (Уфа); **ИЖЕВСКАЯ Вера Леонидовна** - д.м.н., проф., зам. директора Медико-генетического науч.центра (Москва).

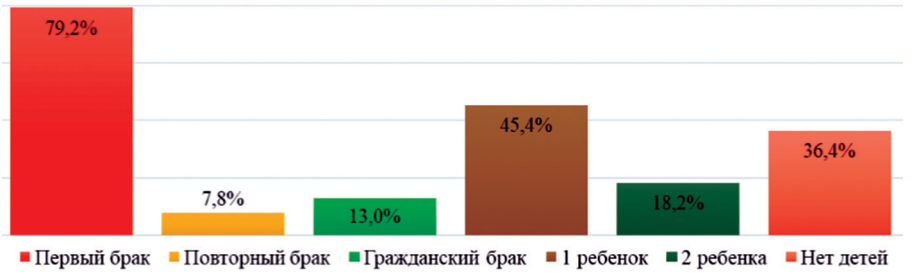


Рис.1. Семейное положение обследуемых женщин и наличие у них детей

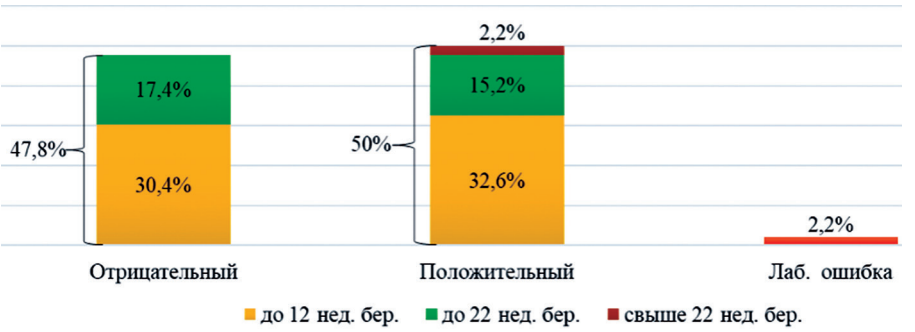


Рис.2. Результаты ДНК-тестирования по срокам беременности

респонденты оценивают как среднее (72%). Их среднемесячный доход колеблется от 40 до 50 тыс. руб. Основными источниками доходов являются заработная плата от основной работы, случайные заработки, самозанятость, пособия и компенсации на детей и др. виды пособий.

Из 77 беременных женщин 51 (66,2%) согласились пройти пренатальное ДНК-тестирование (группа А), 26 беременных (33,8%) отказались от его проведения (группа В).

Из общего числа участвующих в исследовании 50(64,9%) были из семей, отягощенных СЦА1 (группа 1), а у 27(35,1%) – мужья были из отягощенных СЦА1 семей (группа 2).

По итогам предварительного пресимптоматического ДНК-тестирования 5 мужчин (18,5%) из группы 2 оказались не носителями мутантного гена, и данные семьи не приняли участие в дальнейших исследованиях.

Анализ беременных, прошедших ДНК-тестирование. Из 46 оставшихся беременных, прошедших пренатальное ДНК-тестирование, 31 женщина (67,4%) явилась пресимптоматическим носителем мутантного гена (группа А1) и у 15 (32,6%) – мужья были из отягощенных СЦА 1 семей (группа А2).

ДНК-пренатальный тест оказался отрицательным у 22 беременных (47,8%) и во всех случаях последовало пролонгирование беременности. Срок беременности до 12 недель был у 14 женщин (30,4%), до 22 недель – у 8 (17,4%) (рис. 2).

Положительным ДНК-пренатальный тест оказался у 23 беременных (50%), из них 5 семей (21,7%) приняли решение о пролонгировании беременности, а в 18 случаях (78,3%) было принято решение о её прерывании. Срок беременности до 12 недель был у 15 женщин (32,6%), до 22 – у 7 (15,2) и свыше 22 недель – у 1 беременной (2,2%).

В одном случае (2,2%) анализ пренатального ДНК не удалось провести по причине лабораторной ошибки (рис. 2).

Отказались от проведения пренатального ДНК-тестирования 26 беременных, из них 19 женщин (73,1%) сами являются пресимптоматическими носителями гена СЦА (группа В1), а у 7 (26,9%) – носителем патологического гена является муж (группа В2)

Причиной отказов в подавляющем большинстве случаев, по нашему мнению, было прохождение пресимптоматического ДНК-тестирования самой женщиной в период данной беременности – 12 (46,2%) (группа В1). Активное нежелание знать результат пренатального тестирования зарегистрировано у трети женщин – 9 (34,6%) (группы В1, В2), неявка на процедуру без объяснения причины – 5 (19,2%) случаев (группы В1, В2).

Выводы. Проведенные исследования выявили, что большинство респондентов (51-66,2%) готовы пройти пренатальное ДНК-тестирование.

Выявлено, что уровень образования практически не влияет на принятие решения о прохождении пренатального ДНК-тестирования. Респондентов с высшим образованием в группе А было 58,7%, в группе В – 77%.

Согласно нашим исследованиям, активность беременных женщин в пренатальном ДНК-тестировании не зависела от устойчивости семейных отношений (зарегистрированный брак, дети). Так, в группе А имеет детей 31 женщина (67,2%), в группа В – 18 (69,2%).

В группе А зарегистрированные браки – в 36 семьях (78,3%), а повторные или гражданские браки (неустойчивые) – в 10 семьях (21,7%). В группе В – это 20 (76,9%) и 6 (23,1%) соответственно.

По результатам исследований, социальная готовность участвовать в пренатальном ДНК-тестировании в семьях, где женщины – носители СЦА1 (группа1), превалирует над пренатальной обращаемостью в семьях, где мужья – представители семей с СЦА1 (группа 2).

Основным фактором социальной готовности, определяющим пренатальное поведение в семьях с СЦА1, является традиционное, исторически сложившееся отношение к заболеванию в отягощенных семьях. Женщины из группы А1 более мотивированы на пренатальное ДНК-тестирование. А в группе В2 фактором для отказа является неинформированность семей, незнание о наследственном характере заболевания, страх социальной стигматизации.

Проведенные ранее мероприятия по информированности отягощенных семей по женской линии (группа А1) положительно влияют на активность женщин и социальную готовность к прохождению пренатального ДНК-тестирования.

В связи с этим возникает необходимость разработки программы по информированию и повышению обращаемости мужчин, представителей отягощенных СЦА1 семей (группа 2), на пренатальное медико-генетическое консультирование.

Данная работа выполнена в рамках НИР «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», 0120-128-07-97.

Литература

1. Зубри Г.Л. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, А.П. Саввин, М.Н. Коротов // Первая всесоюзн. конф. по медицинской генетике: тезисы. – М.: АМН СССР, 1975. – С.60-62.

Zubri G.L. Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia /G.L. Zubri, L.G. Goldfarb, A.P. Savvin, M.N. Korotov // First nationwide conference of medical genetics: abstracts. – M.: AMN USSR, 1975. – P. 60-62.

2. Ижевская В.Л. Этические проблемы пренатальной диагностики/ В.Л. Ижевская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – T.LX, вып.3. – С.203-211.

Izhevskaya V.L. Ethical problems of prenatal diagnostics / V.L. Izhevskaya // Journal of obstetrics and female diseases.-2011. – V.LX, issue 3. – P. 203-211.

3. Наследственные атаксии и параплегии / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская [и др.]. – М.: МЕДпресс -информ, 2006. – 153 с.

Hereditary ataxia and paraplegias / S.N. Illarioshkin, G.E. Rudenskaya, I.A. Ivanova-Smolenskaya [et al.]. – M.: MEDpress-inform, 2006. – P.153.

4. Организационные, методические и этические проблемы ДНК-диагностики моногенных заболеваний в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова, С.А. Федорова, С.К. Степанова [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – Прил.1. – С.14-17.

Organizational, methodical and ethical problems of DNA diagnostics of monogenic diseases in practice of medicogenetic consultation of Yakutia / S.K. Kononova, S.A. Fedorova, S.K. Stepanova [et al.] // Medical genetics. – 2006. – App. 1. – P. 14-17.

5. Платонов Ф. А. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии: дис…д-ра мед.наук / Ф. А. Платонов. –М., 2003.– 178 с.

Platonov F.A. Hereditary cerebellar ataxia in Yaku-tia: MD diss… / F.A. Platonov. – M., 2003. – P.178.

6. Разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) по данным республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии / А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына [и др.] // Генетические исследования населения Якутии / под ред. Пузырева В.П., Томского М.И. – Якутск, 2014. – С.78-84.

Diversity of hereditary pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the national genetic register of hereditary and congenital pathology / A.L. Sukhomyasova, N.R. Maksimova, A.N. Nogovitsyna // Genetic study of the population of Yakutia / ed. Puzyrev V.P., Tomsky M.I.– Yakutsk, 2014. – P.78-84.

7. Состояние пренатальной ДНК-диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний в Якутии / О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, С.К. Степанова [и др.] // Проблемы вилюйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний в Якутии: тез.докл. III международ. науч.-практ. конф. – Якутск, 2006. – С.54-55.

A condition of prenatal DNA diagnostics of hereditary neuromuscular diseases in Yakutia / O.G. Sidorova, S.K. Kononova, S.K. Stepanova [et al.] // Problems of the Vilyuysk encephalomyelitis and other neurodegenerative diseases in Yakutia: abstr. of the III international research and training conference. – Yakutsk, 2006. – P. 54-55.

8. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления / Ф.А. Платонов, С.Н. Иллариошкин, С.К. Кононова [и др.] // Медицинская генетика. – 2004. – Т.5, №8. – С.242-248.

Spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: prevalence and clinicogenetic comparisons /F.A. Platonov, S.N. Illarioshkin, S.K. Kononova [et al.] //Medical genetics. – 2004. – V.5. – № 8. – P. 242-248.

Н.Е. Кардашевская, Т.А. Сосина, Н.И. Дуглас, Т.Е. Бурцева, С.А. Евсеева, С.Т. Стручков

ПРОБЛЕМА ФОРМИРОВАНИЯ НАВЫКОВ ПО ОХРАНЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.14

УДК 618.1 - 055.25(571.56)

Проведен опрос респондентов по вопросам охраны репродуктивного здоровья девушек. По результатам исследования выявлено, что у молодежи отмечаются недостаточные знания вопросов контрацепции, а также психологическая готовность к искусственному прерыванию беременности. Исследование определило основные факторы снижения репродуктивного потенциала девушек фертильного возраста

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, девушки, контрацепция, аборты, половое воспитание, Арктика, Якутия.

The authors report a survey of respondents on reproductive health of girls. According to the results of the study, it was revealed that young people had insufficient knowledge of contraception, as well as psychological readiness for the artificial termination of pregnancy. The study identified the main factors in reducing the reproductive potential of girls of fertile age.

Keywords: reproductive health, girls, contraception, abortion, sex education, the Arctic, Yakutia.

Введение. По данным Федеральной службы государственной статистики, численность постоянного населения Республики Саха (Якутия) на 2017 г. составила 962,8 тыс. чел. – эти данные демонстрируют нам, что Якутия не сохранила миллионного статуса [1]. По данным статистики за предыдущие годы, в 2012 г. население достигало численности в 955,9 тыс. чел. Несмотря на активное внедрение и реализацию мер и программ по улучшению рождаемости, в стране, и в частности в Республике Саха (Якутия), не наблюдается ожидаемого прироста населения. В репродуктивный возраст вступили дети, рожденные в 90-е гг., в период демографического кризиса, – это также обостряет демографическую ситуацию в РС(Я) на данный момент. Тем не менее миллион якутян к 2022 г. считается вполне реальной целью. Один из путей достижения данной цели мы видим в осуществлении принципа сохранения репродуктивного здоровья молодёжи, особенно молодых девушек, начиная с подросткового возраста [2].

Материалы и методы исследования. Нами проведен опрос 176 девушек в возрасте от 17 до 22 лет разной этнической принадлежности (таблица) по вопросам соматического и репродуктивного состояния их здоровья. Анкетирование проводилось на базе высших учебных заведений г. Якутска. Анкета содержала социальные и анамнестические данные. При сборе анамнеза обращалось внимание на: характер менструальной функции, особенности половой жизни, контрацепции, перенесенные гинекологические заболевания, перенесенные ранее оперативные вмешательства,

Контингент респондентов

Национальность	Количество	%	Средний возраст
Русские	21	11,9	19±1,3
Саха	128	72,7	20±1,4
Эвенки	19	10,8	20±1,0
Другие	8	4,5	19±2,2

ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **КАРДАШЕВСКАЯ Надежда Егоровна** – клинический ординатор, nadechek9437@gmail.com, **СОСИНА Туяра Анатольевна** – клинический ординатор, Integraka22@gmail.com, **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, акушер-гинеколог, nduglas@yandex.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **СТРУЧКОВ Сергей Тимофеевич** – студент 4 курса МИ СВФУ, sergey17011990@gmail.com.

детородную функцию. Статистический анализ полученных результатов исследования проведен с помощью программ «OffceMicrosoftExcel 2010».

Результаты и обсуждение. По состоянию соматического и репродуктивного здоровья обследуемых девушек: лидирующие позиции в структуре соматических заболеваний занимают заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта – у каждой третьей-четвертой. Девушки-эвенкийки чаще по сравнению с девушками саха и русскими страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Оценка менструальной функции показала, что возраст наступления менархе в среднем колебался от 12 до 14,5 лет. Длительность менструации варьировала от 3 до 6 дней, составив в среднем 4,1±1,5 дня. В структуре нарушений менструальной функции у девушек всех групп преобладала дисменорея. Признаки полименореи обнаружены у каждой одиннадцатой. Олигоменорея среди русских девушек – у каждой четвертой, у девушек саха – у каждой пятой, что достоверно реже по сравнению с девушками-эвенкийками.

Оценка структуры перенесенных гинекологических заболеваний показала, что лидирующие позиции занимают доброкачественные заболевания шейки матки и воспалительные заболевания матки и придатков.

В анкетных данных указано, что в семьях девушек курит каждая вторая мама (51,2%), среди анкетируемых в табакокурении признались 15,1%, в группе саха отмечена тенденция к повышению числа курящих (31,7%) по сравнению с русскими (24%) и эвенкийками (27%). Среди причин, побудивших начать курить, 80% опрошенных указало, что курят «за компанию», 12,5 – «потому что это модно» и 7,5% – «чтобы не отличаться от остальных». Имели возможность употребить алкоголь в компании 46,1%. Из них большинство употребляют пиво и алкогольные коктейли (85%).

Среди исследуемых девушек сексуально активными оказались 153 опрошенных (86,94%). Прослеживается тенденция к повышению числа сексуально активных девушек среди жительниц улусов в сравнении с городскими (67,5 и 53,5% соответственно). Начало половой жизни в 14 лет было у 2,27% (4) девушек, в возрасте 15 лет - у 4,54% (8), до 18 лет – у 38,63% (56).

Что касается количества половых партнеров, то из сексуально активных девушек только около 46% ориентированы на моногамные половые отношения, остальные 54% опрошенных имели двух половых партнеров и более.

В отношении полового воспитания надо сказать, что каждая третья (32%) опрошенная девушка считает, что не имеет достаточных знаний о половой жизни и методах контрацепции, а 6% считают, что не имеют никаких знаний о методах безопасной половой жизни.

Контрацептивное поведение исследуемых девушек характеризуется приверженностью к низкоэффективным методам контрацепции. Наиболее часто используют презерватив (67,32%), далее – прерванный половой акт (13,73%), КОК (комбинированные оральные контрацептивы) (7,19%). Надежных методов (КОК+презерватив) придерживаются 5,23%. Не используют контрацепцию 6,54% опрошенных.

Анализ источников информации по вопросам контрацепции и безопасности половой жизни показал, что с матерями обсуждали данную тему лишь 9% из опрошенных, практически каждая вторая информацию получила от подруг (43), к литературным источникам прибегала каждая третья (30), в процессе обучения в школе информацию получила практически каждая пятая девушка (18%).

Для опрошенного контингента девушек характерны сексуальные отношения до брака и низкий уровень психосоциальной готовности к ответственному сексуально-брачному партнерству (лишь 19,5% не приемлют добрачные сексуальные отношения).

Заключение. Медико-социальное поведение девушек репродуктивного возраста жительниц РС (Якутия) характеризуется приверженностью к низкоэффективным методам контрацепции, надежных методов придерживаются лишь 5,23%, не используют контрацепцию 6,54%. Неинформативность молодежи в вопросах контрацепции, психологическая готовность к искусственному прерыванию беременности – это основные факторы снижения репродуктивного потенциала девушек фертильного возраста [3-6].

Представленное исследование призвано привлечь внимание специалистов к необходимости охраны репродуктивного здоровья девушек РС(Я).

Необходимо разработать ряд программ на государственном уровне, которые должны включать в себя:

− обязательные программы полового воспитания в школе на фоне параллельно проводимого просвещения населения;

− создание информационных центров с привлечением гинекологов, специалистов по контрацепции, дерматовенерологов, педагогов;

− качественное доабортное психологическое консультирование;

− программы ежегодного комплексного обследования молодых девушек с учетом особенностей репродуктивного поведения с целью раннего выявления и предотвращения нарушений репродуктивного здоровья;

− проведение мероприятий прегравидарной подготовки и популяризацию Школы матери.

− программы укрепления института семьи и поддержки молодых семей.

Литература

1. Зернюк А.Д. Проблемы формирования репродуктивного поведения старшеклассниц /А.Д. Зернюк // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. - №1. – С.79-85.

Zernik, D.A. Problems of formation of reproductive behavior of the senior pupils / O.D. Zernic // Reproductive health of children and adolescents. - 2006. - №1. - P. 79-85.

2. Манухин И.Б. Профилактика репродуктивных потерь / И.Б. Манухин, В.В. Рыжаков, Г.Н. Федосова. - Ставрополь, 1999. – 239 с.

Manukhin I. B. Prevention of reproductive losses / I.B. Manukhin V.V. Ryzhakov, G.N. Fedosova. - Stavropol, 1999. – 239 p.

3. Николаева М.Г. Медико-социальная проблема абортов в молодежной среде и пути её решения / М.Г. Николаева, Е.Е. Григорьева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. Акуш. и гинек. – 2008. - №5. – С.171-176.

Nikolaeva M.G. Medico-social problem of abortion among the youth and solutions / M.G. Nikolaeva, E.E. Grigoriev // Vestnik of the Russian University of friendship of peoples. Series Medicine. Obstetrics and gynecology. - 2008. - №5. – P. 171-176.

4. Репродуктивное здоровье женского населения Республики Саха (Якутия): регулирующие факторы и резервы оптимизации / Н.И. Дуглас, Т.Ю. Павлова, Т.Е. Бурцева [и др.]. – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2013. – 154 с.

Reproductive health of the female population of the Republic of Sakha (Yakutia): regulating factors and reserves optimization / N.I. Douglas, T.Yu. Pavlova, T.E. Burtseva [et al.]. – Yakutsk: Publishing house of North-Eastern Federal University, 2013. – 154 p.

5. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста / Е.В. Уварова // Рос.вестн.перинатологии и педиатрии. – 2003. – Том.48, №5. – С.8-9.

Uvarova E.V. Reproductive health of adolescent girls / E.V. Uvarova // Ros.Vestn. perinatology and pediatrics. - 2003. – Vol.48, №5. – P. 8-9.

6. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века / Е.В. Уварова // Акуш. и гинек. – 2006. - Приложение. – С.27-30.

Uvarova E.V. Reproductive health of Russian girls at the beginning of the XXI century / E.V. Uvarova // Obstetrics and gynecology. - 2006. - Application. - P. 27-30.

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

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ ЯКУТИИ В РАЗНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.15

УДК 577.7969.81.796/799.571.56

Проведено биохимическое исследование у спортсменов – борцов вольного стиля Якутии в разные сезоны года. Полученные нами клинико-биохимические показатели, отражающие состояние организма борцов, свидетельствуют о том, что патологических отклонений у обследованных нами спортсменов не было. Вместе с тем у части обследованных нами спортсменов активность ферментов (кроме ЩФ) была умеренно повышена во все сезоны года, особенно в осенне-зимний период.

Ключевые слова: биохимические исследования, спортсмены, борцы вольного стиля.

A biochemical study was conducted among athletes - freestyle wrestlers of Yakutia in different seasons of the year. The clinical and biochemical indices, reflecting the state of the body of the wrestlers, show that there were no abnormalities in the surveyed athletes. At the same time in the part of the sportsmen in our research, the activity of enzymes (except APF) was moderately increased in all seasons of the year, especially in the autumn-winter period.

Keywords: biochemical research, athletes, freestyle wrestlers.

Биохимический мониторинг крови занимает одно из ведущих мест в общем комплексе обследований и контроле за состоянием организма и уровнем тренированности спортсменов. Биохимические показатели позволяют уже на ранней стадии диагностировать признаки переутомления под воздействием физических нагрузок и с учетом этих показателей вносить коррективы в тренировочный процесс [3].

Установлено, что запасы АТФ в мышцах исчерпываются за несколько секунд при выполнении интенсивной физической работы. Для ресинтеза АТФ в скелетных мышцах человека действуют три вида анаэробных (креатинкиназный, или алактатный; гликолитический, или лактатный; миокиназный) и аэробный митохондриальный механизмы. При истощении креатинкиназной системы биоэнергетика мышечного сокращения обеспечивается в зависимости от типа мышц гликолизом и/или окислительным фосфорилированием. Описанные механизмы снабжения энергией работы мышц являются основой для выделения биохимических маркеров, характеризующих их состояние [5]. К таким маркерам относятся креатинкиназа, или креатинфосфокиназа (КК, или КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аспартатаминотрансфераза (АСТ). Кроме маркеров мышечной деятельности, также имеют важное значение показатели, отображающие состояние обмена веществ организма.

Целью исследования было изучение изменений биохимических показателей, характерных для борцов вольного стиля, в зависимости от сезонов года.

Материалы и методы исследования. Объектом нашего исследования явились 102 мужчин якутской национальности в возрасте от 18 до 29 лет: спортсмены – борцы вольного стиля ШВСМ г. Якутска и студенты Института физической культуры и спорта (ИФКиС) СВФУ им. М.К. Аммосова, имеющие высокую спортивную квалификацию: кандидаты в мастера спорта, мастера спорта, мастера спорта международного класса, заслуженные мастера спорта. Контрольную группу составили студенты, занимающиеся физкультурой по общей программе вузов. Исследование проводили в разные сезоны года: летом (июнь), осенью (октябрь), зимой (декабрь), весной (март).

Материалом для биохимического анализа служила сыворотка, взятая из локтевой вены утром натощак в состоянии относительного мышечного покоя.

Лабораторные исследования проводились в лаборатории биохимических механизмов адаптации ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП).

Определение активности аспартат– (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), гаммаглутатионпептидазы (ГГТ), уровня креатинина, мочевины, общего белка, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой, низкой и высокой плотности (ХС ЛПНОП, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), альбумина в сыворотке крови проводили энзиматическим методом на биохимическом анализаторе «Labio 200» с использованием реактивов «Biocon» (Германия).

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

Результаты и обсуждение. Биохимические показатели сыворотки крови исследованных нами спортсменов представлены в таблице. Согласно

ЯНЦ КМП: **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., zoyakriv@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., a.efremova01@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., oles@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – врио н.с., nastiagrigoryeva@gmail.com; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

Динамика биохимических показателей сыворотки крови борцов вольного стиля в зависимости от сезона года

Лето (n=18)	Осень (n=11)	Зима (n=17)	Весна (n=33)	p
ЛДГ (225-450 Е/л)				
-	436,0 (406,0; 532,0)	496,0 (369,0; 535,5)	499,0 (420,0; 535,0)	0,717
КК(ММ) (<190 Е/л)				
-	345,0 (195,0; 412,0)	454,5 (151,0; 622,8)	274,0 (191,0; 487,8)	
КК(МВ) (<25 Е/л)				
27,2 (6,9; 32,0)	-	-	-	
ЩФ (до 258 Е/л)				
218,0 (187,8; 258,5)	236,0 (187,0; 252,0)	218,0 (179,0; 261,5)	221,0 (191,5; 266,0)	0,960
ТГ (0,5-1,7 ммоль/л)				
0,7 (0,6; 0,9)	0,9 (0,6; 1,2)	0,7 (0,4; 1,0)	0,7 (0,6; 0,9)	0,187
ОХ (3,6-6,5 ммоль/л)				
4,3 (3,6; 5,1)	5,5 (4,2; 5,9)	4,8 (4,1; 5,4)	4,7 (4,2; 5,0)	0,055
Мочевая кислота (268-488 мкмоль/л)				
287,0 (252,34 330,8)	307,5 (260,3; 368,0)	336,0 (225,0; 355,0)	316,0 (263,0; 366,0)	0,739
ГГТ (11-50 Е/л)				
18,5 (13,8; 21,8)	17,0 (13,0; 21,0)	16,0 (12,0; 24,5)	23,0 (20,0; 29,0)	0,392
АЛТ (до 30 МЕ)				
25,0 (21,8; 28,3)	27,0 (18,5; 43,5)_	27,0 (21,0; 36,0)	22,0 (18,5; 27,5)	0,117
АСТ (до 40 МЕ)				
27,5 (23,8; 37,0)	41,0 (27,0; 70,0)	35,0 (26,5; 43,5)	31,0 (25,5; 36,0)	0,047
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)				
4,4 (4,1; 4,6)	4,8 (4,8; 5,4)	4,7 (4,5; 5,1)	4,8 (4,6; 5,4)	0,047
Мочевина (1,7-8,3 ммоль/л)				
5,5 (4,4; 6,5)	5,8 (5,0; 6,2)	5,4 (4,9; 5,8)	5,8 (5,3; 6,8)	0,682
Креатинин (53-97 мкмоль/л)				
91,0 (85,8; 107,3)	93,0 (83,0; 102,0)	92,0 (90,0; 100,5)	103,0 (96,5; 113,5)	0,196
ОБ (65-85 г/л)				
77,0 (74,6; 79,3)	78,7 (77,2; 81,4)	77,0 (74,5; 78,3)	78,3 (75,9; 81,9)	0,552
Альбумин (34-48 г/л)				
48,6 (47,4; 50,2)	47,9 (46,0; 49,6)	46,4 (44,0; 49,9)	49,6 (47,8; 51,3)	0,392
ЛПВП (0,78-2,2 ммоль/л)				
1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	1,3 (1,0; 1,6)	1,6 (1,3; 1,7)	
ЛПНП (1,68-4,53 ммоль/л)				
2,4 (2,0; 3,3)	4,1 (3,4; 4,4)	2,9 (1,7; 3,2)	2,6 (2,3; 3,1)	
ЛПОНП (0,8-1,5 ммоль/л)				
0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,5)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,3; 0,4)	
Ка (<3)				
2,4 (1,8; 3,3)	3,9 (2,2; 4,2)	2,0 (1,4; 2,4)	1,9 (1,6; 2,7)	

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного распределения в формате Me (Q1; Q3); p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп (критерий Фридмана).

полученным нами данным, уровень общего белка, общего холестерина, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и активность гаммаглутамилтрансферазы в крови обследованных нами спортсменов соответствовали нормальным величинам. Вместе с тем активность трансаминаз в сыворотке крови борцов повышалась в осенне-зимний период.

Повышение активности трансаминаз при физической нагрузке связано также с трансаминированием аминокислот, которые окисляются до альфа-кетокислот и «сгорают» в цикле Кребса. Повышенная активность АСТ является не только маркером поражения сердца, а в 99% случаев указывает на степень катаболизма аминокислот у практически здоровых людей, а также на интенсивность термогенеза. А повышенная активность АЛТ в 99% случаев указывает на скорость анаболизма в организме практически здоровых людей, связанную с синтезом глюкозы из пирувата, образующегося в результате трансаминирования аланина [6]. Полученные нами повышенные показатели АЛТ и АСТ согласуются с литературными данными. Так, в работе Н.М. Горохова и Л.В. Тимошенко (2007) было отмечено: «У спортсменов, занимающихся такими видами спорта, как тхэквондо, легкая и тяжелая атлетика, при кратковременных физических нагрузках происходит повышение активности АЛТ и АСТ. Увеличение активности АСТ связано с интенсификацией клеточного дыхания, обусловленного более интенсивным образованием оксалоацетата, поступающего в цикл трикарбоновых кислот и с синтезом АТФ, необходимого для мышечного сокращения» [2].

Одновременное повышение активности АЛТ и ЛДГ является результатом ускорения окисления глюкозы. Известно, что повышение порога анаэробного окисления глюкозы связано с увеличением тренированности спортсменов. Уровень ЛДГ в плазме крови обследованных нами борцов был повышен во все сезоны года, но наиболее выраженно – в зимне-весенний период года. В зимнее время повышенные значения ЛДГ отмечены у 53% спортсменов (активность фермента колебалась от 369,0 до 535,5 Е/л). В весеннее время высокая активность этого фермента выявлена у 36% борцов. Повышение активности ЛДГ до 535,5 Е/л может быть обусловлена высокой скоростью утилизации кислорода и развивающейся гипоксией в работающих мышцах, так как высокая потребность мышц в энергетических субстратах в условиях дефицита кислорода удовлетворяется за счет анаэробного окисления глюкозы.

Нельзя исключить и влияние климатических факторов Севера. Повышение активности ЛДГ у более половины обследованных нами борцов в зимнее время связано не только с увеличением анаэробного окисления глюкозы, но и с влиянием экстремальных климатических условий, в которых тренируются спортсмены Якутии. Еще в 80-х гг. прошлого века было показано: «Характерной особенностью процессов адаптации к экстремальным условиям Севера является развитие своеобразного синдрома, напоминающего хроническую гипоксию и названного «циркумполярным гипоксическим синдромом». Основным физиологическим проявлением этого синдрома является скрытая или явная дыхательная недостаточность» [1,4].

Превышение нормальных величин содержания креатинкиназы в крови исследованных нами спортсменов в 2-2,5 раза в течение года и увеличение показателей лактатдегидрогеназы в осенний, зимний и весенний периоды года, вероятно, свидетельствуют о перенапряжении мышечной ткани при выполнении физической нагрузки

высокой интенсивности. Нельзя забывать и том, что такое увеличение активности КК может свидетельствовать о повреждении кардиомиоцитов [7]. Статистически достоверное увеличение КК(ММ) у борцов вольного стиля по сравнению с контрольной группой (236,65±40,17 Е/л) (p<0,05) является следствием адаптации организма к интенсивным физическим нагрузкам, требующим значительного резерва креатинфосфата – источника АТФ. Следует отметить, что у студентов контрольной группы активность ЛДГ равнялась 361,05±12,06 Е/л.

По измерению активности в плазме крови саркоплазматических ферментов (КК, ЛДГ) проводится диагностика микроповреждений мышечной ткани (ММТ). Повышение их активности в плазме крови отражает значительное изменение проницаемости мембранных структур миоцита, вплоть до его полного разрушения. Данный факт отражает адаптацию организма спортсмена к высокой интенсивной физической нагрузке. При постановке диагноза микроповреждения используется комбинация из биологических и клинических параметров – например, активность ЛДГ и КК в плазме, концентрации миоглобина и малонового диальдегида, уровень лейкоцитов, а также физиологические параметры мышцы. В биохимии спорта значительное увеличение тканевых ферментов в крови является показателем неадекватности физической нагрузки, развития утомления. Скорость исчезновения тканевых ферментов свидетельствует о скорости восстановления организма. Если их активность в крови сохраняется в период отдыха, то это свидетельствует о невысоком уровне тренированности спортсмена, а возможно, и о предпатологическом состоянии организма. Вышеизложенное указывает на необходимость биохимического контроля в спорте высших достижений.

Отмечено незначительное повышение альбумина в сыворотке крови в весенний период, что, вероятно, связано со сгонкой веса.

При анализе показателей липидного обмена у спортсменов был выявлен относительно высокий коэффициент атерогенности (3,94±0,77) (p<0,01) в осенний период за счет уменьшения ХС ЛПВП (1,17±0,27) (p<0,05), увеличения ХС ЛПНП (3,83±0,41) (p<0,01) и ХС ЛПОНП (0,39±0,06). Вероятно, это связано не только с факторами питания, но и с повышенной утилизацией холестерина. Уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПНП во все сезоны был в пределах нормы.

Снижение ХС ЛПОНП до 0,39 ммоль/л может быть обусловлено высокой скоростью утилизации холестерина как предшественника стероидных гормонов (активация коркового слоя надпочечников при интенсивных физических нагрузках).

Заключение. Таким образом, полученные нами результаты клинико-биохимических показателей, отражающие основной обмен веществ, свидетельствуют о том, что патологических отклонений у обследованных нами спортсменов не было. Увеличение активности ферментов (ЛДГ, КК, трансаминаз) является следствием влияния интенсивных физических нагрузок, связанных с активацией энергетических субстратов и интенсификацией клеточного дыхания и синтезом АТФ, необходимого для мышечного сокращения. Повышение в осенний сезон коэффициента атерогенности за счет уменьшения ХС ЛПВП, увеличения ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, вероятно, связано не только с факторами питания, но и с повышенной утилизацией холестерина.

Литература

1. Авцын А.П. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

Avtsyn A.P. The pathology of man in the North / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov. – M.: Medicine, 1985. – 416 p.

2. Горохов Н.М. Изменение активности отдельных ферментов сыворотки крови у спортсменов разных специализаций при выполнении кратковременной физической нагрузки / Н.М. Горохов, Л.В. Тимошенко // Теория и практика физической культуры. – 2007. – №7. – С.26-28.

Gorokhov N.M. Change in the activity of individual serum enzymes in athletes of different specializations when performing short-term physical exertion / N.M. Gorokhov, L.V. Tymoshenko // Theory and practice of physical culture. – 2007. – №7. – P. 26-28.

3. Дубровский В.И. Спортивная медицина. 2-е издание / В.И. Дубровский. – М.: «Владос», 2002. – 450 с.

Dubrovsky V.I. Sports medicine. 2nd edition / V.I. Dubrovsky. – M.: «Vlados»», 2002. – 450 p.

4. Елфимов А.И. Физиологические особенности адаптивных реакций кардиореспираторной системы человека в различных условиях среды обитания: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1996.

Elfimov A.I. Physiological features of adaptive reactions of the cardiorespiratory system of the person in various conditions of an inhabitancy: the author's abstract. ... doctor of medical sciences / A.I. Elfimov. – M., 1996.

5. Никулин Б.А. Биохимический контроль в спорте: науч.-метод. пособие / Б.А. Никулин, И.И. Родионова. – М.: Советский спорт, 2011. – 232 с.

Nikulin B.A. Biochemical control in sports: scientific-method. allowance / B.A. Nikulin, I.I. Rodionov. – M.: Soviet sport, 2011. – 232 p.

6. Рослый И.М. Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врача / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. – 2-изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014. – 100 с.

Rosly I.M. Rules for reading biochemical analysis: A guide for a doctor / I.M. Rosly, M.G. Vodolazhskaya. – 2-ed., rev. and add. – M.: LLC «Medical Information Agency», 2014. – 100 p.

7. Фомин Н.А. Особенности активности ферментов сыворотки крови у спортсменов и нетренированных лиц / Н.А. Фомин, Н.М. Горохов, Л.В. Тимошенко // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 1. – С.9-11.

Fomin N.A. Features of the activity of serum enzymes in athletes and untrained persons/ N.A.Fomin, N.M. Gorokhov, L.V. Tymoshenko // Theory and practice of physical culture. – 2006. – №1. – P.9-11.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

С.С. Слепцова, Н.М. Гоголев, П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, Г.А. Пальшин, В.Г. Аммосов, Т.Е. Бурцева

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.16

УДК 61+167.2(470)

Научно-исследовательская работа является приоритетным направлением деятельности Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Основная научная тема исследований Медицинского института в течение многих лет – это «Физиологические и медицинские аспекты здоровья различных групп населения в РС(Я)», которая включает направления: разработка и внедрение здоровьесберегающих и медицинских технологий, обеспечивающих повышение качества жизни населения на Севере; медико-экологический мониторинг состояния здоровья населения в зоне промышленного освоения Севера; исследование динамики и разработка долгосрочных прогнозов демографического развития и сохранения здоровья населения РС(Я).

Рост и результативность научных исследований, несомненно, связан с подготовкой научных кадров. Так, в период с 2008 по 2017 г. диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук защитили 10 сотрудников Медицинского института и кандидата медицинских наук – 60, т.е. доля сотрудников с ученой степенью в 2018 г. составляет 83,3%. В Медицинском институте СВФУ трудятся признанные ученые, имеющие авторитет среди своих коллег: Петрова П.Г. – академик Академии наук РС(Я), заслуженный работник высшей школы РФ, заслуженный деятель науки РС(Я), Кривошапкин В.Г. – академик Академии наук РС(Я), заслуженный деятель науки РФ, Тобохов А.В. – академик Академии наук РС(Я), заслуженные деятели науки РС(Я) – Алексеев Р.З., Башарин К.Г., Пальшин Г.А., М.В. Ханды.

Успешно работают коллективы научных школ, признанных в России и за рубежом: школа под руководством П.Г. Петровой «Физиологические и медицинские аспекты здоровья различных групп населения в Республике Саха (Якутия)» и школа профессора М.В. Ханды «Региональные особенности физиологии и патологии детского возраста в условиях Севера». Проведение фундаментальных, прикладных и клинических исследований в 7 лабораториях клиники, изучающих этиологию, патогенез и особенности течения заболеваний на Севере, позволяет выполнять клиническую и научно-исследовательскую работу на высоком уровне. Научные исследования направлены на решение актуальных проблем медицинской, биологической, фармацевтической науки и здравоохранения, создание инновационной стратегии и инфраструктуры научно-исследовательской деятельности. С 2011 г. при Арктическом инновационном центре СВФУ созданы и зарегистрированы малые инновационные предприятия (МИПы): «Дары Якутии» (директор Е.Е. Борисов), «Генодиагностика» (директор Н.Р. Максимова). С 2011 г. МИПами зарегистрировано 6 ноу-хау, получено 6 патентов РФ, выиграно более 10 грантов на развитие инновационной инфраструктуры на общую сумму более 5 млн. руб.

В области геномной медицины за последние годы генетиками Медицинского института достигнуты значимые во всем мире результаты благодаря открытию новых заболеваний из группы наследственных болезней обмена и выявлению новых мутаций генов. На базе учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» проводятся фундаментальные и прикладные научные исследования в области медицинской генетики, поиск новых мутаций в этнически изолированных популяциях РС(Я), внедряются тест-системы и молекулярные технологии для диагностики наследственных и наследственно-предрасположенных заболеваний. В 2017 г. сотрудниками лаборатории разработан биочип для ДНК-диагностики носительства пяти наследственных заболеваний: 3-М синдрома, SOPH синдрома, тирозинемии 1-го типа, наследственной энзимопенической метгемоглобинемии I типа, наследственной несиндромальной глухоты 1-го А типа, а также были разработаны флуоресцентные тест-системы на основе оксида графена для ДНК-диагностики носительства 3-М синдрома у населения РС(Я). Данные тест-системы являются более эффективными аналогами (в качественном и экономическом плане), чем рутинная ДНК-диагностика (ПЦР-ПДРФ, ПЦР в режиме реального времени). Также в 2017 г. сотрудниками лаборатории получены 2 патента на изобретение: «Способ диагностики точечных мутаций в нативной ДНК с применением оксида графена» и «Способ одновременной диагностики наследственных заболеваний». В дальнейшем для диагностики наследственных и наследственно-предрасположенных заболеваний лаборатория планирует внедрить тест-системы и молекулярные технологии на основе биологических микрочипов и ПЦР в режиме «реального времени», совместно с Медико-генетическим центром РБ №1-Национального центра медицины РС(Я) участвовать в проведении молекулярного скрининга на частые моногенные заболевания, проводить генетическое сопровождение в трансплантологии, онкологии, репродуктологии с применением методов секвенирования следующего поколения (NGS), генетическую паспортизацию населения (носительство частых моногенных болезней, «спортивный паспорт», «паспорт женского здоровья» и др.).

В области регенеративной медицины оснащена материально-техническая база лаборатории для разработки клеточных биомедицинских продуктов в клинике, проведены консервирование и пересадка фибробластов кожи. Сегодня уже дермальные клетки применяются для лечения пациентов с термическими поражениями в ожоговом отделении РБ№2-ЦЭМП. Одним из смелых и перспективных направлений является создание композитного тканеинженерного трансплан-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова»: **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru, **ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, mira44@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., Borinat@yandex.ru, **ГОГОЛЕВ Николай Михайлович** – к.м.н., доцент, директор института, gogrcemp@rambler.ru, **ПАЛЬШИН Геннадий Анатольевич** – д.м.н., проф., palgasv@mail.ru, **АММОСОВ Владимир Гаврильевич** – к.м.н., доцент, директор Клиники СВФУ, klinika-mi@mail.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru.

тата функциональной ткани печени. Проект предполагает поиск и разработку новых инновационных методов радикального лечения необратимых поражений печени, обеспечивающих продление жизни пациентов и максимальную функциональность, спрос определен возрастающей частотой тяжелых заболеваний печени в республике. Данная технология позволит заменить органную трансплантацию, имеющую ряд побочных эффектов, потенциальные риски и продолжительные очереди на их выполнение. На первом этапе идет поиск новых материалов для изготовления тканеинженерной матрицы для трансплантации культивированных клеток совместно с кафедрой химии ИЕН и ГАУ «Технопарк Якутия».

Ведущими профессорами Медицинского института в течение многих лет проводится работа по клинической апробации и внедрению современных диагностических, лечебных и реконструктивно-восстановительных методов при термической травме. В настоящее время идут: разработка протокола «управляемой регенерации тканей» на основе тщательного выбора современных раневых покрытий в зависимости от стадии и течения раневого процесса, объема дефекта тканей и данных мониторинга локального кровоснабжения; мониторинг антибиотикорезистентности и повышения эффективности антибактериальной терапии раневого процесса у пострадавших с термической травмой; совершенствование реконструктивных пластических операций при рубцовых изменениях тканей с клинической апробацией современных средств и препаратов, применяемых в косметологической практике у больных с последствиями термической травмы.

С каждым годом растет число публикаций, в том числе в журналах, реферируемых ВАК, и в зарубежных изданиях, цитируемых в базах данных Scopus и Web of Science. С 2009г. сотрудниками Медицинского института опубликовано 1058 научных статей в рецензируемых ВАК РФ журналах, зарегистрированы в БД РИНЦ 1681 публикация, в Scopus – 149 и в Web of Science – 112. Совокупное количество научного цитирования в РИНЦ составило 268. За 10 лет издано 82 монографии, 228 учебных и учебно-методических пособий, 38 из них с грифом УМО МЗ РФ, более 95 сборников научных трудов, опубликованы многочисленные статьи и тезисы докладов на различных республиканских, всероссийских и международных конференциях, симпозиумах и конгрессах. С 2015 г. выходит электронная версия журнала «Вестник СВФУ» по медицинским наукам (главный редактор Петрова П.Г.), с 2016 г. издание вошло в базу данных РИНЦ, с 2018 г. – в КиберЛенинку, DOAJ.

За последние 10 лет выполнены более 45 научных работ по грантам и целевым программам различного уровня, международные клинические исследования, темы по аналитическим ведомственным целевым программам МОН РФ, по Госзаказу МОН и РС(Я), по ФЦП, по линии Фонда Бортника, по грантам Главы РС(Я) и др. Ежегодно сотрудниками Медицинского института подаются заявки на гранты международного, федерального и республиканского уровней, ведутся совместные научные проекты с коллегами из российских вузов и НИИ, в период с 2009 по 2017 г. получено 33 патента.

Также сотрудниками института организуются научно-практические конференции, школы, симпозиумы, круглые столы по самым актуальным вопросам медицинской науки. Одним из самых значимых научных мероприятий, подводящим основные достижения года, является ставший традиционным Национальный конгресс «Экология и здоровье человека на Севере» (http://ehhn.s-vfu.ru/). По итогам последних лет, в работе конгресса участвовали в среднем более тысячи научных работников, преподавателей и специалистов здравоохранения.

Коллектив института успешно работает по многим научным направлениям, результаты исследований внедряются в практику. Основными из них являются, во-первых, проведение фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ по мониторингу состояния здоровья и качества жизни населения региона, во-вторых, изучение груза наследственной и врожденной патологии среди населения региона с разработкой методов диагностики и лечения врожденной патологии, наследственных и мультифакториальных болезней населения, а также разработка и внедрение научно обоснованных прогнозных моделей показателей здоровья населения.

В соответствии с приоритетами проекта «Стратегии социально-экономического развития Республики Саха (Якутия) до 2030 года с определением основных направлений до 2050 года», утвержденного Постановлением Правительства РС(Я) от 26.12.2016 №455, правительством республики реализуется программа комплексных научных исследований, в рамках этой программы Медицинский институт СВФУ реализовал государственный контракт на тему «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения РС(Я) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития». В ходе работы с целью многофакторного исследования состояния здоровья было проведено комплексное обследование населения в 4 районах Якутии, включающее в себя медицинский осмотр населения, лабораторный анализ крови по 68 параметрам, забор крови для молекулярно-генетических исследований.

С 2017 г. началась реализация проекта «Системный медико-экологический мониторинг состояния здоровья населения, проживающего в непосредственной близости к районам падения отделяемых частей ракет-носителей в районах Республики Саха (Якутия)», для чего было проведено обследование населения в Алданском, Кобяйском, Вилюйском и Верхневилюйском районах.

Возможности Медицинского института СВФУ по организации и проведению научно-исследовательских работ из года в год расширяются. В 2017г. по инициативе ректора Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова Михайловой Е.И. сформирован медицинский кластер на базе Медицинского института, Клиники и Симуляционно-тренингового центра университета для решения стратегических задач в сфере охраны здоровья населения. Деятельность кластера представляет собой систему устойчивого взаимодействия основных составляющих: образования, науки, инноваций и практики. Участниками кластера являются Академия наук РС(Я), Министерство здравоохранения РС(Я), Министерство охраны природы РС(Я), Министерство образования РС(Я), «Технопарк Якутии», медицинские организации республики, а также Чукотский автономный округ, Камчатский край, Магаданская область.

В научную деятельность Медицинского института, помимо профессорско-преподавательского состава и научных сотрудников, также вовлечены молодые ученые – студенты и аспиранты в составе студенческих научных сообществ по различным направлениям медицинской науки.

В перспективе научной деятельности института идет подготовка к возобновлению работы диссертационного совета по медицинским наукам, работа по увеличению объема финансирования НИР, расширению связей взаимовыгодного сотрудничества университета с заинтересованными российскими высшими учебными заведениями, научными учреждениями, что, несомненно, повысит качество и количество проводимых научно-исследовательских работ, увеличит количество публикаций в высокорейтинговых научных журналах и повысит рейтинг подразделения среди медицинских вузов страны.

Сегодня, благодаря родному университету, мы имеем прекрасную базу, подготовленные, квалифицированные кадры, имеется практический задел и опыт, которые позволят реализовать наши самые смелые замыслы в жизнь.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

В.Г. Кривошапкин, Л.Ф. Тимофеев

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ЗОНЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРЕДПРИЯТИЙ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.17

УДК 622:504.5(571.56)

Введение. Деятельность предприятий горнодобывающей промышленности чревата загрязнением окружающей среды, прежде всего водных источников, приоритетными для разрабатываемого месторождения тяжелыми и редкоземельными металлами. Последующее попадание их в речные экосистемы и миграция по экологической цепочке: фито-зообентос – рыбное население – пойменная растительность – молоко, мясо домашних животных – человек, в дальнейшем грозит развитием у человека тяжелых соматических и неврологических заболеваний, вошедших в литературу под общим названием «микроэлементозы».

Содержание работы и обсуждение. Горнодобывающая промышленность – одна из главных составляющих индустриального развития Якутии в XX в., это и добыча золота в Алданском районе, алмазов в Мирнинском, олова в Усть-Янском и т.д. При всём огромном её вкладе в экономику и государственный бюджет республики не надо забывать и негативные стороны деятельности различных предприятий отрасли.

Свеж в памяти печальный прецедент с вилюйской группой улусов, когда в результате небрежно-халатной деятельности предприятий компании «АЛРОСА» в 80-90-х гг. прошлого столетия среди населения резко возросла заболеваемость аномалиями развития детей и злокачественными новообразованиями, что получило объяснение в наших совместных с томскими генетиками исследованиях как проявление химического мутагенеза. Кроме того значительно возросла заболеваемость эндокринной патологией, патологией системы крови, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной и других систем организма. Появились признаки негативных тенденций в демографических показателях населения. Данный прецедент был изучен участниками научно-исследовательской экспедиции СО РАН, результаты исследований были оформлены в виде Научного отчета, материалы экспедиции опубликованы в виде многочисленных научных статей и монографий. Медицинскую часть экспедиции возглавлял проф. Кривошапкин В.Г.

В результате компания «АЛРОСА» с целью «восстановления здоровья населения и экологии региона» до настоящего времени выплачивает в бюджет 8 районов алмазоносной провинции 2%-ные, а в последние годы – 1%-ные отчисления от своих прибылей.

В последнее время значительно активизировалась деятельность предприятий горнодобывающей промышленности в Арктической зоне РС(Я) – разрабатываются Томторское месторождение редкоземельных металлов (ниобий), Анабарское месторождение алмазов, со следующего года начнется освоение Мангазейского серебро-ртутного месторождения и т.д. При этом необходимо учесть следующее:

1. Арктическая экосистема характеризуется весьма ограниченной экологической ёмкостью, следовательно она менее устойчива против антропогенного и техногенного загрязнения, и для инактивации и детоксикации загрязнения здесь, по сравнению с другими регионами, требуется значительно больше времени. В этих условиях даже минимальные концентрации загрязнения за относительно короткий период времени могут возрасти до токсических и пагубных для жизни. Речь идет об укорочении пищевой (трофической) цепочки в условиях Арктики.

2. Арктика – территория компактного проживания коренных малочисленных народов Севера (КМНС). По данным Всероссийской переписи населения 2002 и 2010 гг. (www.gks.ru) за 8 лет из 45 этносов из числа КМНС у 25 произошло сокращение численности населения, причем у 7 из них население сократилось в 3-7 раз, 2 этноса исчезли вовсе. Следовательно, загрязнение окружающей среды и включение тяжелых и редкоземельных металлов в пищевую/трофическую цепочку в условиях северных/арктических экосистем может пагубным образом отразиться на судьбе населяющих их этносов.

В настоящее время, по данным наших исследований 2015 г., содержание микроэлементов в крови жителей с. Жилинда Оленекского эвенкийского национального улуса находится в пределах референсных значений (табл.1). Кроме того, имеются данные администрации Оленекского улуса по содержанию микроэлементов в водной среде Томторского месторождения редкоземельных металлов (табл.2). Вызывает интерес их динамика в условиях промышленного производства на территории данного улуса.

Для исключения негативного влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения в зоне деятельности горнодобывающих предприятий нами разработана методика медико-экологического мониторинга. Следует отметить, что в практике су-

КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич – д.м.н., проф., акад. АН РС(Я), советник АН РС(Я), kukai1937@gmail.ru; **ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tlfnauka@mail.ru.

Таблица 1

Среднее содержание микроэлементов в крови жителей с. Жилинда, Оленекский улус, 2015 г., мкг/л

Микроэлементы	n	Me (Q25-Q75)	Референсные значения
Никель (Ni)	100	< 13	1-28
Кадмий (Cd)	79 21	0,8 (0,6-1,1) < 0,5	0,01-2
Кобальт (Co)	100	< 6	0,05-0,1
Хром (Cr)	20 80	1,0 (0,7-1,2) < 6	0,05-0,5
Цинк (Zn)	47 53	975 (754-1289) <625	543-1130
Медь (Cu)	100	959 (664-1295)	750-1300
Мышьяк (As)	100	< 13	2-62
Железо (Fe)	100	2515 (2020-3347)	600-1800

Таблица 2

Содержание микроэлементов в водной среде Томторского месторождения редкоземельных металлов (ПДК, 2015)*

Микроэлемент	Водная среда	Превышение ПДК
Fe (ионы железа)	руч. Поманисточка	в 9-10 раз
	р. Анабар	в 2,5 раза
Cu (медь)	р. Малая Куонапка	в 3,5-4,4 раза
Mn (марганец)	р. Малая Куонапка	в 1,5 раза

* Содержание алюминия, свинца, мышьяка, ртути, сурьмы, висмута, бериллия, урана, тория и др. ниже установленных нормативов.

ществует экологический мониторинг, который осуществляется Центром экологического мониторинга Министерства охраны природы РС(Я). А медико-экологический мониторинг, динамичное, с периодичностью в 3 или 5 лет изучение загрязнения окружающей среды, – это сугубо наше якутское «ноу-хау».

Параметры Медико-экологического мониторинга

– радиационная обстановка;

– содержание приоритетных для данного месторождения тяжелых и редкоземельных металлов в окружающей среде;

– содержание тех же металлов в крови человека;

– основные медико-демографические показатели – рождаемость, смертность, естественный прирост населения, ожидаемая продолжительность жизни и др.;

– заболеваемость населения болезнями системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, мочеполовой, опорно-двигательной и эндокринной систем, крови и кроветворной ткани, и др. патологией;

– инвалидность;

– показатели основных видов обмена – липидного, белкового, углеводного, минерального, витаминного;

– основные показатели иммунологического гомеостаза – АФП, РЭО, гамма-ИФН, Ил-16, Ил-6, СРБ;

– качество жизни населения по анкете ВОЗ КЖ-100.

Важный раздел мониторинга представляет изучение уровня заболеваемости основных систем организма, таких как сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная, эндокринная, опорно-двигательная и др. Особенностью медико-экологического мониторинга является поиск в клиническом проявлении патологии этих систем организма признаков, характерных для того или иного вида микроэлементоза. Полученные показатели каждый раз анализируются в сравнении с исходным состоянием окружающей среды, здоровья населения, в т.ч. с демографическими показателями, показателями качества жизни до начала разработок данного месторождения.

Заключение. Таким образом, серия медико-экологических исследований в режиме мониторинга, с определенной периодичностью, в зоне деятельности предприятий горнодобывающей промышленности позволит выявлять загрязнение окружающей среды и вызванное им развитие медицинской патологии человека в виде микроэлементозов на ранних их стадиях, что явится значительным вкладом якутских ученых в экологическую медицину. Такой методический подход позволит избавить население Севера/Арктики, в том числе коренное малочисленное население Севера, от негативного влияния неизбежного дальнейшего освоения недровых ресурсов Арктики.

В.Б. Егорова, М.А. Федорова, Я.А. Мунхалова, Т.Г. Дмитриева, О.Н. Иванова, С.Н. Алексеева

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.18

УДК 616-022.7

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Менингиты продолжают оставаться самыми распространенными формами поражения центральной нервной системы у детей. В статье приводится анализ клинико-лабораторных особенностей менингитов у детей, их исходов по данным ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница». Изучены клинические проявления, этиологический пейзаж менингитов у детей, показатели лабораторных анализов. В этиологической структуре среди менингитов с уточненной этиологией преобладали серозные менингиты энтеровирусной этиологии (90%), что было подтверждено лабораторно.

Ключевые слова: нейроинфекции, менингиты, дети, этиология.

Meningitis continues to be the most common form of central nervous system damage in children. The article analyzes the clinical and laboratory features of meningitis in children and their outcomes according to the data of the State Institution of the Republic Sakha (Yakutia) «Children's Infectious Clinical Hospital». The clinical manifestations, etiological landscape of meningitis in children and the demonstrators of laboratory analyzes were studied. In the etiologic structure serous meningitis with enterovirus etiology (90%) predominated among meningitis with refined etiology, which was confirmed by laboratory tests.

Keywords: neuroinfections, meningitis, children, etiology.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, veraborisovna@yandex.ru, **ФЕДОРОВА Мичилийэ Алексеевна** – ординатор группы О-П-16 МИ СВФУ, michiliyef@mail.ru, **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф, **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент.

Введение. Менингит – это воспаление оболочек головного мозга и субарахноидального пространства, которое часто приводит к неблагоприятным последствиям. В структуре нейроинфекций частота менингитов у детей составляет около 30%, остаются важной медицинской и социальной проблемой в связи с утяжелением их течения на современном этапе. Острые менингиты имеют высокую частоту тяжелых форм, высокую летальность, расширение этиологического спектра и трудности дифференциальной диагностики [1, 3].

Несмотря на спорадический характер, в целом в РФ среди детей заболеваемость составляет 2,48 на 100000 детей до 17 лет [5]. Следует отметить, что превалируют вирусные менингиты (до 75%) по сравнению с бактериальными (до 25%). Однако бактериальные менингиты сохраняют свою актуальность, поскольку поздняя диагностика и отсутствие лечения в 100% случаев приводят к летальному исходу, а тяжелые, приводящие к инвалидизации, последствия возможны даже при проведении адекватной терапии.

Проведенный анализ клинико-лабораторной диагностики, результатов лечения менингитов различной этиологии показывает, что наиболее актуальными проблемами практической медицины на современном этапе являются: ранняя клиническая диагностика на догоспитальном этапе, транспортировка больных в специализированные отделения, диагностика и лабораторное подтверждение диагноза в стационаре, правильная оценка тяжести состояния больного с последующей адекватной терапией [2, 4].

Целью нашей работы являлось изучение клинико-лабораторных особенностей менингитов и их исходов у детей разного возраста.

Материалы и методы исследования. Работа проводилась на базе ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница». Был проведен ретроспективный анализ историй болезни (ф.003/у) детей, лечившихся по поводу диагнозов вирусный менингит, бактериальный менингит, вирусно-бактериальный менингит, серозный менингит неуточненной этиологии.

За 2016 г. в ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница» по поводу менингитов различной этиологии лечение получили 40 детей, из которых 65% (26 чел.) составили мальчики, 35 (14 чел.) – девочки. Из них в возрасте от 2 мес. до 3 лет – 2 чел. (5%), от 3 до 6 лет – 8 (21%), от 7 до 16 лет – 22 чел. (70%). Среди пациентов сельских жителей – 10 (25%), городских – 30 (75%).

Результаты и обсуждение. В большинстве случаев (18 детей – 45%) отмечалось развитие энтеровирусных менингитов. У 10 детей (25%) был диагностирован бактериальный менингит, у 9 детей (22,5%) менингит имел смешанную вирусно-бактериальную этиологию, у 3 детей (7,5%) – серозный менингит неуточненной этиологии.

Госпитализация в стационар в большинстве случаев (34 ребёнка – 85%) происходила в течение первых трех суток с момента заболевания, в более поздние сроки поступили 6 детей (15%).

При энтеровирусном менингите дети (18 чел.) были госпитализированы на 1-й день заболевания – 4 (22%), на вторые сутки – 7 (39), третьи сутки – 4 (22), в более поздние сроки – 3 (17%).

При бактериальном менингите (10 детей) в первые сутки поступили 2 ребенка (20%), на вторые 5 (50), на третьи 1 (10), в более поздние сроки госпитализированы 2 (20%).

При вирусно-бактериальном менингите (90 детей) в первые сутки от начала заболевания госпитализированы 3 (33,3%), на вторые – 4 (44,4%), на третьи – 1 (11,1%), в более поздние сроки – 1 (11,1%).

С диагнозом серозный менингит неуточненной этиологии (3 ребенка) 1 ребенок поступил переводом из другого отделения (после перенесенной бронхопневмонии), на вторые и на третьи сутки поступило по 1 ребёнку.

Анализ показал, что пациенты поступали преимущественно по направлению «скорой помощи» (57%), путем самообращения (5), по направлению участкового педиатра (27), по направлению центральной районной больницы (7), переводом из другого отделения (5%).

Пациенты были направлены в стационар с различными предварительными диагнозами: острый менингит – 70% случаев, «пищевая токсикоинфекция» – 11, «острый гастроэнтерит» – 5, «острая респираторная вирусная инфекция, острый назофарингит» – 5, «энтеровирусная инфекция» – 3, «острый энтероколит» – 3, «острый энтерит» – 3%.

Изучение сезонности менингитов позволило выявить большую заболеваемость менингитами в летние месяцы, а также в осенний период. Пик госпитализаций пациентов пришелся на август – 40% (рис.1).

Анализ этиологической структуры острых менингитов среди наших пациентов свидетельствует о большой доле менингитов неуточненной этиологии – 50% (20 случаев).

Среди менингитов с уточненной этиологией (20 случаев) энтеровирусная инфекция была подтверждена у 18 детей (90%), вирус простого герпеса был выявлен у 1 ребенка (5%), гемофильная инфекция у 1 ребенка (5%). Это может быть связано с ранним началом антибактериальной терапии, до забора биологического материала, а также с ограниченными возможностями диагностической лаборатории (рис.2).

Начало заболевания у 100% было острым независимо от этиологии менингита. Наиболее распространенными клиническими симптомами у детей с менингитами были неспецифические проявления – повышение температуры тела, вялость, заторможенность, снижение аппетита, которые наблюдались во всех случаях. Катаральные явления в начальной стадии наблюда-

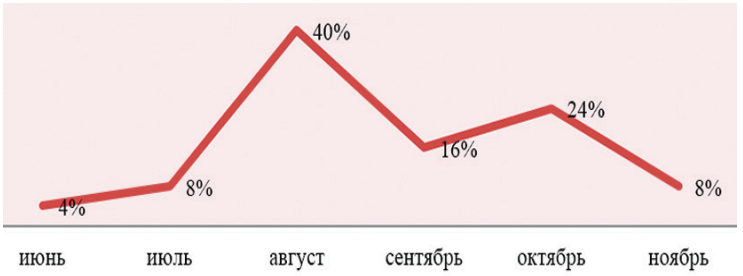


Рис.1. Распределение заболеваемости менингитами в зависимости от времени года

Рис.2. Этиологическая структура менингитов с уточненной этиологией

лись у 29% больных (из них тонзиллит выявлен у 64%, фарингит – у 27, фолликулярная ангина – у 18%).

Кроме того, часто при объективном исследовании наблюдались: ригидность затылочных мышц (66%), светобоязнь (16%). Реже определялся положительный симптом Кернига (13%) и симптомы Брудзинского (5% случаев). Рвота как общемозговой симптом, обусловленный ликворной гипертензией, не связанная с употреблением пищи и не приносящая облегчения, наблюдалась у 71%, из них однократная рвота имела место у 32%, многократная – у 39%.

В анализах крови при поступлении лейкоцитоз при вирусных менингитах варьировал от 10–15,3х10 9/л у 44%, повышение СОЭ до 25 мм/ч у 82%.

При бактериальных менингитах лейкоцитоз в пределах 10–18х10 9/л у 55%, повышение СОЭ 35–54 мм/ч у 80%.

При вирусно-бактериальных менингитах лейкоцитоз отмечался в пределах от 10–14х10 9/л у 50%. При серозных менингитах неустановленной этиологии лейкоцитоз – в пределах 10–22х10 9/л, СОЭ 32–35 мм/ч.

Анализ спинномозговой жидкости при бактериальных менингитах выявил нейтрофильный цитоз в пределах 15,3–395 кл в 1 мкл, у одного ребенка – 1600 в 1 мкл. Повышение уровня белка наблюдалось лишь в 22% случаев, снижение уровня глюкозы у 62%. Снижение хлоридов у 35%.

У детей с диагнозом энтеровирусный менингит цитоз был в пределах 150–501 кл в 1 мкл, который носил лимфоцитарный характер. Повышение уровня белка встречалось у 31%, снижение уровня хлоридов наблюдалось у 38, повышение уровня глюкозы у 41%.

При вирусно-бактериальных менингитах цитоз в пределах 7–173 кл в 1 мкл, носил смешанный характер. Снижение хлоридов было у 100%, повышение уровня белка у 13%. Уровень глюкозы оставался в пределах нормы.

При серозных менингитах плеоцитоз носил лимфоцитарный характер, цитоз 160-314,6 в 1 мкл.

Длительность стационарного лечения составила в среднем 14 дней: при энтеровирусных менингитах – в среднем 14, при бактериальных менингитах – 20, при вирусно-бактериальных менингитах – 16, при серозных менингитах неуточненной этиологии – 14 дней. Анализ исходов болезни показал, что основная масса детей была выписана в удовлетворительном состоянии (84%) и с улучшением – 16%. С улучшением выписывались дети, у которых на фоне проводимого лечения отмечалась стойкая положительная динамика.

Заключение. Таким образом, менингитом чаще болели мальчики, чем девочки. Возрастные характеристики выделяют преобладание детей школьного возраста. У больных менингитами детей наблюдались среднетяжелые формы заболевания с доминированием в клинической картине гипертензионного синдрома, неспецифических симптомов, умеренно выраженной менингиальной симптоматики. Затруднения в клинической диагностике на догоспитальном этапе связаны с неспецифичностью начальных проявлений. Большинство детей были госпитализированы через 24 ч от начала заболевания, при этом отмечались определенные сложности в клинической диагностике на догоспитальном этапе. Так, менингит был заподозрен лишь в 70% случаев, в остальных предполагались пищевая токсикоинфекция, острый гастроэнтерит, острая респираторная вирусная инфекция, острый назофарингит, энтеровирусная инфекция, острый энтероколит, острый энтерит.

В этиологической структуре менингитов у детей в возрасте от 2 мес. до 17 лет преобладали следующие возбудители: энтеровирус – 90%, heamophilus influenzae – 5%, вирус простого герпеса – 5%. Остается большая доля случаев с неуточненной этиологией – 50%, что требует совершенствования подходов к диагностике.

На госпитальном этапе наиболее информативными для диагностики нейроинфекционного заболевания являются изменения цереброспинальной жидкости, тесно контактирующей со структурами нервной ткани.

Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний нервной системы определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основные пути решения которых – непрерывный клинико-лабораторный и эпидемиологический мониторинг с анализом характеристик возбудителя и современных особенностей течения инфекционного процесса, определение приоритетного звена патогенеза, адресное совершенствование терапевтической тактики с рациональным использованием лекарственных средств и технологий. В настоящее время остается актуальным вопрос вакцинопрофилактики нейроинфекций.

Литература

1. Демина А.В. Энтеровирусная инфекция: многообразие клинических проявлений / А.В. Демина, С.В. Нетесов // Бюллетень СО РАМН. – 2009. - №6. - С.116-123.

Demina A.V. Enterovirus infection: a variety of clinical manifestations / A.V. Demina, S.V Netesov // Bulletin of the SB RAMS. – 2009. - №6. - P.116-123.

2. Сейбиль В.Б. Серозный менингит / В.Б. Сейбиль, Т.И. Фролочкина // Микробиология. – 2006. - №1.- С. 87-92.

Seybil V.B. Serous meningitis / V.B. Seybil, T.I. Frolochkina // Microbiology. – 2006. - №1. - P.87-92.

3. Симаченко О.В. Изучение клинико-эпидемиологических и диагностических маркеров менингита у детей на современном этапе / О.В. Симаченко, И.Г. Германенко, Т.И. Лисицкая // Медицинская панорама. – 2010. - С. 10-13.

Simachenko O.V. Study of clinical and epidemiological and diagnostic markers of meningitis in children at the present stage / O.V. Simachenko, I.G. Germanenko, T.I. Lisitskaya // Medical panorama. – 2010. - P. 10-13.

4. Скрипченко Н.В. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения / Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, И.А. Ищенко, Е.М. Кривошеенко// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. - №6. – С.88-96.

Skripchenko N.V. Cerebrospinal fluid and prospects for its study / N.V. Skripchenko, L.A. Alekseeva, I.A. Ishchenko, E.M. Krivosheenko // Russian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2011. - №6. - P.88-96.

5. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, У.Ю. Скрипченко // Российский вестник перинаталогии и педиатрии. – 2016. - №4 – С. 9-22.

Skripchenko N.V. Neuroinfections in children: trends and perspectives / N.V. Skripchenko, M.V. Ivanova, A.A. Vilnits. E.Yu. Skripchenko // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. - №4 - P.9-22.

Н.В. Борисова, Г.А. Колтовская, У.Д. Антипина

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДИСЭЛЕМЕНТОЗОВ И ЭЛЕМЕНТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН ИЗ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.19

УДК 616-092/12

С целью выявления закономерности распространения дисэлементозов и определения элементного профиля патологии исследовано содержание химических элементов в волосах у женщин из различных районов Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: микроэлементы, экология, Якутия, здоровье, Север.

To reveal the regularity of distribution of diselementoses and the elemental profile of pathology the content of chemical elements in the hair of women from various regions of the Republic of Sakha (Yakutia) was investigated.

Keywords: microelements, ecology, Yakutia, health, North.

Введение. Стабильность химического состава организма является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования. Соответственно, отклонения в содержании химических элементов, вызванные экологическими, климатогеографическими факторами или заболеваниями, могут привести к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья. Поэтому выявление и оценка отклонений в обмене макро- и микроэлементов, а также их коррекция являются перспективным направлением современной медицины.

По наблюдениям отечественных ученых, в формировании здоровья человека на Севере участвует комплекс медико-биологических и экологических факторов, сугубо специфичных для компонентов как северных экосистем, так и северных человеческих популяций [1, 2, 6, 10]. Эти особенности во многих компонентах северных экосистем пришли в оптимальное равновесие и стабилизировались, а в физиологических системах человека, в частности в иммуногенетическом аппарате, запомнились и детерминировались. Дестабилизирующим фактором природной среды является техногенное и антропогенное загрязнение биосферы [5, 7, 8].

В силу ограниченности северных экосистем параметром экологической емкости, а также замедленных темпов биологического расщепления поступивших токсикантов даже минимальные их содержания имеют способность накапливаться до токсических для живого организма концентраций. В настоящее время загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами создает серьезные проблемы для безопасного сельскохозяйственного использования почв, находящихся вблизи промышленных городов, металлургических предприятий и автодорог. Тяжелые металлы поступают на почвы агроценозов с газопылевыми потоками, удобрениями, пестицидами при орошении, а также при использовании в качестве удобрений осадков сточных вод [4, 9, 12].

Республика Саха (Якутия) является по своим биогеохимическим характеристикам уникальным регионом Российской Федерации. Сезонное протаивание почвогрунтов изменяется от десятка сантиметров на севере до 2-3 м на юге. Почвы Якутии характеризуются недостатком кальция, фосфора, калия, кобальта, меди, йода, молибдена, бора, цинка, достаточным количеством марганца и относительным избытком стронция, особенно по речным поймам [4, 12]. Почвы и донные отложения Лено-Вилюйского водораздела дефицитны содержанием меди, бора и молибдена и обогащены марганцем, железом и кобальтом [7]. Донные отложения вследствие своих высоких сорбционных свойств могут рассматриваться как интегральный индикатор техногенной нагрузки на гидросферу и их изучению следует отводить важное место в общей системе наблюдений за состоянием водной среды. Состав озерной и речной воды в целом характеризуется низкой минерализацией и малым содержанием фтора, меди и молибдена, снижением интенсивности водной миграции цинка, марганца и меди, повышением миграционной активности олова, ванадия и калия. Соответственно, в таких условиях существенно снижается содержание кальция, фосфора, хлора и магния в кормовых травах местных растений [8, 9].

Цель работы – выявить закономерность распространения дисэлементозов и элементный профиль патологии у женщин из различных регионов Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. С помощью системы мультиэлементного анализа с использованием методов АЭС-ИСП и МС-ИСП проведено исследование на содержание 25 химических элементов (Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Zn, мкг/г) в волосах 555 женщин из различных районов Республики Саха (Якутия).

Выбор волос в качестве объекта анализа был обусловлен многочисленными публикациями, подтверждающими пригодность анализа волос для оценки элементного статуса популяции [3, 11].

В качестве референтного использовали образец волос производства Шанхайского института ядерной физики АН КНР (GBW09101). Для снятия поверхностного загрязнения и обезжиривания волос применяется способ подготовки проб волос, рекомендованный МАГАТЭ. Для этого волосы обрабатываются ацетоном в течение 10-15 мин, а затем три раза промываются дистиллированной водой. Сушка волос производится при комнатной температуре в течение 10-15 мин.

Рабочие стандартные растворы готовятся путем разбавления опорных стандартных мультиэлементных растворов. Приготовление рабочих стандартов состоит в доведении аликвоты опорного раствора до требуемого объема разбавленной азотной кислотой или деионизованной водой для водных растворов. Полученные концентрации рассчитываются и вводятся

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., borinat@yandex.ru, **КОЛТОВСКАЯ Галина Александровна** – аспирант, koltov79_galya@mail.ru, **АНТИПИНА Ульяна Дмитриевна** – к.м.н., доцент, uldanti@mail.ru

для калибровки в программный пакет WinLab32. В готовый рабочий стандарт добавляется внутренний стандарт – раствор азотнокислого индия, CIn≈[1000 мг/л], из расчета 100 мкл на каждые 10 мл раствора стандарта. Рабочие стандарты расходуются в течение 1-5 рабочих дней.

Раствор СОС (стандартный образец состава волос) готовится из стандартных волос известной концентрации (импортная поставка) или выбирается из слива отработанных образцов. Используется для контроля правильности измерения концентраций во время серийных измерений, например через каждые 10 измерений. В качестве контроля также можно использовать «проверочный стандарт», который готовится на основе 10% (по объему) азотной кислоты добавлением ГСО элементов известной концентрации.

Анализ образцов проводится методом ИСП-АЭС на приборе Optima 2000 DV («PerkinElmer») (определение Ca, Mg, P, Zn, K, Na), а также методом ИСП-МС на приборе Elan 9000 («PerkinElmer») (определение Al, As, B, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, I, Li, Mn, Ni, Pb, Se, Si, Sn, V).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ MicrosoftExcel XP и Statistica 6.0. При оценке достоверности отличий использовалось значение $p < 0,05$.Статистическая обработка полученного экспериментального материала осуществлялась на IBM-PC с использованием пакета прикладных статистических программ Excel. Вычислялись среднеарифметическая величина (M) и ее ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (δ), коэффициент парной корреляции (r). Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Как показал проведенный анализ полученных данных, для женщин, проживающих в различных районах Республики Саха (Якутия), характерны достоверные отличия в содержании в волосах химических элементов. Обнаруженные отличия связаны в основном с оригинальным «элементным портретом» жительниц полярных и, в большей степени, южных районов республики, в то время как «элементные портреты» жительниц западных и центральных районов и г. Якутска достоверных выраженных отличий практически не имеют и их можно считать «средними» для обследованного региона (табл.1).

Наиболее своеобразным можно считать элементный статус женщин, проживающих в южных районах: у них установлено относительно повышенное по сравнению с другими группами районов содержание в волосах Ca на фоне относительно сниженной концентрации таких химических элементов, как Al, Be, Cd, Cr, Li, Pb, а также Mg, K, Na и I. Таким образом, можно сделать вывод о наименьшей, среди обследованных районов, нагрузке местных жительниц наиболее распространенными элементами-токсикантами Al, Be, Cd и Pb, в то же время сниженное содержание в волосах Cr и K может рассматриваться как неблагоприятный фактор, свидетельствующий об относительном недостатке этих элементов в организме женщин.

Женское население арктических районов отличается от южных районов максимальным содержанием в волосах токсичных химических элементов Cd, Hg, Pb, Mn. Обращает на себя внимание также самая высокая концентрация в волосах Fe (хотя достоверных отличий установлено не было).

Жительницы центральных районов характеризуются относительно повышенным содержанием в волосах Ca, Mg и LI, а западные группы улусов – повышенным содержанием Al.

Относительно повышенное содержание в волосах женщин Ca и Mg, вероятно, носит чисто физиологический характер. Согласно современным данным [15], среднее содержание этих элементов в волосах женщин значительно выше, чем у мужчин.

Обсуждение. Полученные при сравнении элементного состава волос женского населения центральных районов Республики Саха (Якутия) и г. Якутска результаты, по-видимому, являются следствием высокой степени урбанизации, вносящей значительные сдвиги в естественный элементный баланс групп населения, в том числе и женщин (население обследованных арктических, западных и южных районов в подавляющем большинстве сельское).

Для того, чтобы выявить наиболее характерные особенности «элементного портрета» женского населения Республики Саха (Якутия), нами была проведена оценка частоты отклонения

Таблица 1

Среднее содержание химических элементов в волосах женщин, проживающих в различных районах Республики Саха (Якутия), мкг/г

Элемент	Районы Республики Саха (Якутия)					Достоверные отличия между районами**
	арктические n = 61	западные n = 120	южные n = 151	центральные n = 121	г. Якутск* n = 102	
Al	8,51±0,57	14,2±2,05	4,74±0,59	4,71±0,32	9,64±1,04c,d	4, 5
As	0,05±0,005	0,1±0,056	0,05±0,009	0,03±0,004	0,07±0,017	
B	1,79±0,36	0,98±0,17	1,21±0,51	1,14±0,19	0,8±0,14a	
Be	0,01±0,001	0,01±0,001	0,003±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001c	2, 4
Ca	559±49	853±108	1525±130	2162±526	1700±186a,b	2, 3, 4, 5
Cd	0,14±0,02	0,06±0,01	0,03±0,001	0,04±0,01	0,08±0,01a,c	1, 2, 3, 4
Co	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01c	
Cr	0,61±0,04	0,53±0,04	0,36±0,03	0,46±0,06	0,52±0,05c	2, 4
Cu	11,83±0,29	10,94±0,25	12,07±0,51	9,94±0,44	13,37±0,91b	
Fe	46,85±9,64	21±2,37	35,44±16,89	15,7±1,46	25,06±1,53a,d	
Hg	2,72±0,42	0,74±0,08	0,68±0,04	0,66±0,13	1,2±0,2a,b,c	1, 2, 3
I	5,98±4,97	1,3±0,18	0,78±0,12	0,85±0,19	2,11±0,56c	2
K	830±190	543±102	217±121	255±70	295±52a,b	2
Li	0,05±0,005	0,05±0,01	0,02±0,003	0,16±0,053	0,09±0,026c	3, 5, 6
Mg	82±8	155±23	99±12	586±105	191±23a,c,d	3, 5, 6
Mn	4,17±0,44	1,8±0,27	2,19±0,23	1,81±0,26	2,62±0,27a,b	1, 2, 3
Na	1332±292	847±150	444±181	1027±209	527±126a	2
Ni	0,49±0,06	0,38±0,05	0,52±0,07	0,41±0,07	0,57±0,05b	
P	140±4	168±6	165±16	147±5	217±61	
Pb	3,82±0,64	1,45±0,22	0,43±0,06	1,52±0,57	2,2±0,54c	1, 2, 3, 4
Se	0,39±0,05	0,49±0,09	0,54±0,05	0,23±0,05	0,39±0,04c	
Si	19±2,04	48±7,31	50,9±8,37	45,81±9,03	49±6,64a	
Sn	0,32±0,06	0,25±0,05	0,30±0,05	0,38±0,07	0,63±0,11a,b,c	
V	0,05±0,01	0,07±0,01	0,06±0,01	0,04±0,01	0,06±0,01	
Zn	195±10	167±5	177±4	177±10	195±8b,c	1

Примечание. В табл.1-3 * достоверные отличия по сравнению с Якутском: a – арктические районы, b – западные районы, c – южные районы, d – центральные районы. ** 1 – арктические/западные; 2 – арктические/южные; 3 – арктические/центральные; 4 – западные/южные; 5 – западные /центральные; 6 – южные/центральные.

содержания химических элементов в волосах от границ нормы [13, 14, 16]. Данные показали, что существует достоверная разница между частотой дисбалансов химических элементов в волосах женщин из различных районов республики (табл.2-3).

Установлен ряд дисбалансов (дефицитов или избытков) содержания химических элементов в волосах, характерных для всех обследованных групп районов. Так, для женщин, независимо от места проживания, свойственно относительно сниженное содержание в волосах Ca, Co, Mg (за исключением центральных районов), P, Se и Zn и относительно повышенное содержание Mn и Na (во всех группах районов частота дефицитов/избытков данных элементов в волосах превышала 30%).

Индивидуальные особенности «элементных портретов» групп районов в целом соответствуют таковым, установленным при анализе абсолютного содержания химических элементов в волосах женщин. Так, для жительниц арктических районов характерна высокая по сравнению с другими районами частота избыточного накопления в волосах как эссенциальных (Cr, Fe, K, Mn, Na, Zn), так и токсичных (Cd, Hg, Pb) химических элементов. Как следствие здесь относительно реже встречается сниженное содержание в волосах Cu, Cr, Fe, K и относительно чаще – сниженное содержание Ca, Mg и Si.

Наиболее «элементдефицитной» группой районов можно считать южную зону, что также хорошо корреспондируется с полученными на основании анализа абсолютных значений результатами. В южных районах установлена наиболее обширная группа химических элементов, чье содержание в волосах обследованных женщин ниже границ нормы. К числу таковых могут быть отнесены Ca, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Li, Mg, P, Se, Si и Zn. В то же время повышенные содержания химических элементов в волосах, за исключением уже описанных ранее избытков Mn и Na, не свойственны «элементному портрету» местных жительниц.

Районы Республики Саха (Якутия), входящие в западную зону, отличаются и вполне соответствуют общим показателям, приведенным в начале раздела, за исключением повышенного содержания в волосах Si, Fe и P, а также пониженного – Co и Mn, которые здесь встречаются сравнительно чаще (32, 21, 29, и 71 и 25% соответственно). Относительно менее выражен у местного женского населения дефицит

Таблица 2

Частота повышенного содержания химических элементов в волосах женщин Республики Саха (Якутия) в зависимости от места жительства, %

Элемент	Районы Республики Саха (Якутия)					Достоверные отличия между районами**
	арктические n = 61	западные n = 120	южные n = 151	централь-ные n = 121	г. Якутск* n = 102	
Al	3,28	5,83	2,00	0,00	5,88	
As	0,00	0,85	0,00	0,00	0,98	
B	4,76	0,00	1,54	0,00	2,04	
Be	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Ca	0,00	10,00	18,00	23,81	23,53a,b	3
Cd	21,31	1,67	4,67	28,57	9,90b,c	1, 2
Co	0,00	0,83	1,33	0,00	1,96	
Cr	21,31	15,83	4,00	4,76	10,78a	2, 4
Cu	3,28	4,17	7,33	0,00	7,84	
Fe	40,98	21,67	6,67	0,00	22,55a,c,d	1, 2, 3, 4
Hg	37,29	2,80	2,14	4,76	16,48a,b,c	1, 2, 3
I	9,09	10,53	2,17	0,00	15,28d	
K	75,41	47,50	21,33	47,62	37,25a,c	1, 2, 3, 4, 6
Li	0,00	3,45	1,33	42,86	6,86	3, 5, 6
Mg	6,56	25,00	13,33	76,19	31,37a,c,d	1, 3, 5, 6
Mn	72,13	35,83	38,00	47,62	58,82a,b,c	1, 2
Na	78,69	45,00	28,00	90,48	43,14a,c,d	1, 2, 5, 6
Ni	4,92	2,59	7,33	4,76	9,80	
P	8,20	29,17	14,67	19,05	21,57a	1, 4
Pb	32,79	7,50	3,33	28,57	12,75a,c,d	1, 2, 5, 6
Se	1,64	2,59	2,00	0,00	0,00	
Si	6,56	32,48	27,33	19,05	26,47a	1, 2
Sn	3,28	1,74	4,00	4,76	12,87a,b,c	
V	4,92	5,04	11,33	9,52	2,97c	
Zn	34,43	8,33	7,33	9,52	18,63a,b,c	1, 2, 3

Таблица 3

Частота пониженного содержания химических элементов в волосах женщин Республики Саха (Якутия) в зависимости от места жительства

Элемент	Районы Республики Саха (Якутия)					Достовер-ные отли-чия между районами**
	арктические р-ны n = 61	западные р-ны n = 120	южные р-ны n = 151	централь-ные р-ны n = 121	Якутск* n = 102	
Al	1,64	6,67	1,33	0,00	12,75a,c,d	
As	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
B	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Be	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Ca	68,85	55,00	36,00	23,81	27,45a,b,c	2, 3, 4, 5
Cd	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Co	63,93	70,83	48,67	19,05	40,20a,b,c,d	2, 3, 4, 5, 6
Cr	3,28	34,17	31,33	4,76	12,75a,b,c,d	1, 2, 5, 6
Cu	18,03	35,83	48,00	76,19	21,57b,c,d	1, 2, 3, 5, 6
Fe	1,64	27,50	27,33	33,33	11,76a,b,c,d	1, 2, 3
Hg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
I	72,73	38,60	78,99	61,90	68,06b,c	1, 4, 5, 6
K	1,64	19,17	32,67	0,00	30,39a,b,d	1, 2, 4, 5, 6
Li	14,75	6,03	51,33	0,00	9,80c,d	2, 4, 6
Mg	47,54	36,67	55,33	4,76	20,59a,b,c,d	3, 4, 5, 6
Mn	3,28	25,83	3,33	0,00	4,90b	1, 4, 5
Na	4,92	15,83	13,33	0,00	4,90b,c	1, 5, 6
Ni	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
P	42,62	20,00	46,00	42,86	33,33a,b,c,d	1, 4, 5
Pb	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Se	29,51	38,79	32,67	66,67	48,04a,b,c,d	1, 3, 5, 6
Si	39,34	25,64	26,00	9,52	22,55a	1, 2, 3, 5, 6
Sn	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
V	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Zn	40,98	45,83	55,33	71,43	42,16c,d	2, 3, 5, 6

в волосах I (38% против в среднем 70-80% в других районах).

Женщины из центральных районов Якутии характеризуются относительно повышенной частотой избыточного накопления в волосах Ca, Mg, Cd, Na, Li, Pb и пониженной – Cr. Интересно, что сниженное содержание в волосах элементов-электролитов K, Na, а также Li здесь вовсе не обнаружено, зато широко распространен дефицит в волосах Fe, Cu и Zn. Как видно из приведенных данных, центральные районы Республики Саха (Якутия) обладают рядом признаков, свойственных как полярным (распространенность избыточного накопления токсикантов Cd, Pb), так и прочим районам (широкая распространенность дефицитов эссенциальных химических элементов), то есть отличаются наибольшей разбалансированностью элементного обмена.

Городское население (г. Якутск) отличается от других обследованных групп районов относительно более высокой частотой сниженного содержания Se, однако дефицит в волосах Ca, Mg и P здесь менее распространен. Напротив, здесь с достаточно высокой частотой встречаются избытки Ca, Mg, для населения более характерно избыточное накопление Mn и Sn.

Таким образом, обнаруженная закономерность (возрастание поступления химических элементов в организм женщин Республики Саха (Якутия) в направлении юг-север), установленная при анализе абсолютного содержания химических элементов в волосах взрослого населения, в целом находит свое подтверждение, как и при рассмотрении частоты дисбалансов, установленных с использованием границ нормального содержания химических элементов в волосах человека. Однако в последнем случае становятся заметными особенности элементного баланса населения центральных районов Республики Саха (Якутия), выбивающиеся из приведенной схемы. Высокая частота избыточного накопления здесь целого ряда химических элементов роднит эти районы с арктическими.

По аналогии с приведенными выше данными о различии в элементном составе волос женщин (выраженном в абсолютных цифрах), нами выполнен также анализ различий частоты дисбалансов содержания химических элементов в волосах обследованных.

Для женщин, проживающих в центральных районах Якутии, более характерен риск гиперэлементозов таких эссенциальных элементов, как Ca, Mg и Na.Вместе с тем для женщин характерна относительно высокая частота сниженного содержания в волосах эссенциальных химических элементов. Так, у жительниц арктических районов Якутии чаще обнаруживаются дефициты Ca и Mg, южных районов – Cr, P и Zn, западной группы районов – Cr, центральных районов – P, Se, Zn, г. Якутска – P, Se и Zn.

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют, что в направлении юг-север достоверно возрастает риск развития гиперэлементозов у женского населения Республики Саха (Якутия); в направлении север-юг достоверно возрастает риск развития гипоэлементозов. При этом центральные районы республики составляют исключение из общей схемы: распространенность избыточного накопления в волосах токсичных и эссенциальных химических элементов здесь также велика, как и в арктических районах республики.

Дисбаланс элементов, независимо от его причин, может быть самостоятельным патогенетическим фактором, поскольку известна важнейшая роль макро- и микроэлементов в процессах жизнедеятельности организма. Поэтому современный этап развития патогенеза различных заболеваний и интоксикаций требует исследования патологических процессов на уровнях клетки, субклеточных структур, мембранных и ферментных систем.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека и роль микроэлементов / Н.А. Агаджанян, М.В. Вельданова, А.В. Скальный. – М.: Изд-во КМК, 2001. –236 с.

Agadzhanyan N.A. Ecological portrait of a person and the role of microelements / N.A. Agadzhanyan, M.V. Veldanova, A.V. Skalny. – M.: Publishing house KMK, 2001. – 236 p.

2. Агаджанян Н.А. Этнические проблемы адаптационной физиологии / Н.А. Агаджанян. – М.: Изд-во РУДН, 2007. – 57 с.

Agadzhanyan N.A. Ethnic problems of adaptive physiology / N.A. Aghajanyan. – M.: Publishing House of the Peoples' Friendship University of Russia, 2007. – 57 p.

3. Борисова Н.В. Медико-физиологическое обоснование адаптивных реакций организма студентов в экстремальных условиях Якутии: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.03.03, 03.03.01 / Н.В. Борисова; [Место защиты: ГОУ ВПО «Якутский государственный университет»]. – Якутск, 2011. – С. 218.

Borisova N.V. Medico-physiological substantiation of adaptive reactions of an organism of students in extreme conditions of Yakutia: the author's abstract of the dissertation. ... doctor of medical sciences: 14.03.03, 03.03.01 / N.V. Borisova; [Place of defense: Yakut State University]. – Yakutsk, 2011. – P. 218.

4. Гудков А.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: обзор литературы / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. – 2012. – №01. – С. 12-17.

Gudkov A.B. Ecological and physiological characteristics of climatic factors of the North: review of literature / A.Б. Gudkov, O.N. Popova, N.B. Lukmanova // Ecology of man. – 2012. – №01. – P. 12-17.

5. Казначеев, В.П. Проблема адаптации человека / В.П. Казначеев // Некоторые итоги и перспективы исследований. – Новосибирск, 1978. – С. 56.

Kaznacheev V.P. The problem of human adaptation / V.P. Kaznacheev // Some results and prospects of research. – Novosibirsk, 1978. – P.56.

6. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

Microelementoses of man: etiology, classification, organopathology / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, M.A. Rish [et al.]. – M.: Medicine, 1991. – 496 p.

7. Роль элементного дисбаланса в развитии отдельных патологий у детей вилюйской группы районов / Н.В. Борисова, У.Д. Антипина, С.В. Маркова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. 3 (55). – С. 46-49.

The role of elemental imbalance in the development of individual pathologies in children in the Vilyui region / N.V. Borisova, U.D. Antipina, S.V. Markova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2016. -№ 3 (55). – P. 46-49.

8. Саввинов Д.Д. Микроэлементы в северных экосистемах / Д.Д. Саввинов, Н.Н. Сазонов. – Новосибирск: Наука, 2006. – 208 с.

Savvinov D.D. Microelements in northern ecosystems / D.D. Savvinov, N.N. Sazonov. - Novosibirsk: Nauka, 2006. – 208 p.

9. Скальная М.Г. Гигиеническая оценка влияния минеральных компонентов рациона питания и среды обитания на здоровье населения мегаполиса: автореф. дис. … д-ра мед. наук / М.Г. Скальная. – М., 2005. – 42 с.

Skalnaya M.G. Hygienic assessment of the effect of the mineral components of the diet and the habitat on the health of the population of the megalopolis: author's abstract. dis. ... doctor med. sciences / M.G. Skalnaya. –M., 2005. – 42 p.

10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 216 с.

Skalny A.V. Chemical elements in human physiology and ecology / A.B. Skalny. – M.: The publishing house «Onyx 21 century»: Mir, 2004. – 216 p.

11. Скальный А.В. Установление границ допустимого содержания химических элементов в волосах детей с применением центильных шкал / А.В. Скальный // Вестник СПб-й ГМА им. И.И. Мечникова. – 2002. - №1-2(3). – С.62-65.

Skalny A.V. Establishment of the limits of the permissible content of chemical elements in children's hair using centile scales / A.V. Skalny // Herald of the I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. – 2002.-№1-2 (3). – P.62-65.

12. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов: дис. … д-ра мед. наук / А.В. Скальный – М., 2000. – 352 с.

Skalny A.V. Ecologic-physiological substantiation of efficiency of use of macro – and microelements at disturbances of a homeostasis at surveyed from various climatogeographical regions: diss. ... MD / A.V. Skalny. – M., 2000. – 352 p.

13. Скальный А.В. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине / А.В. Скальный, А.Т. Быков. – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003. – 198 с.

Skalny A.V. Ecological and physiological aspects of the application of macro– and microelements in restorative medicine / A.V. Skalny, A.T. Bykov. – Orenburg: REC of GOU OSU, 2003. – 198 p.

14. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков – М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.

Skalny A.V. Bioelements in medicine / A.V. Skalny, I.A. Rudakov. – M.: The publishing house «Onyx 21 century»: Mir, 2004. – 272 p.

15. Borisova N. V., Petrova P.G., Markova S.V. Imbalance of Macro– and Micronutrients in the Environment and Biosubstrates of Residents Living in the Diamond Mining region of Yakutia / International Journal of Biomedicine, 4 (3), 2014 – New York. – P. 179-181.

16. Meissner D. Evaluation of trace elements status using biochemical indicators / D.Meissner – Dresden, 1993. – P.1074–1078.

Т.Г. Дмитриева, А.О. Острелина, В.Б. Егорова, Я.А. Мунхалова, О.Н. Иванова, С.Н. Алексеева

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОНГОЛОИДНОЙ РАСЫ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.20

УДК 616.36-002-022.6-036.1-036.2(571.56)

Представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения особенностей эпидемиологического процесса и клинической картины у детей и подростков с хроническим гепатитом В (ХГВ), представителей монголоидной расы. Проведен сравнительный анализ данных пациентов монголоидной и европеоидной рас (якуты, представители малых коренных народов Севера, русские, проживающие на территории Якутии). Установлено, что у детей и подростков монголоидной расы частота ХГВ достоверно выше, имеется тенденция к более тяжелому течению заболевания, чем у представителей европеоидной расы.

Ключевые слова: дети, подростки, хронический гепатит В, монголоидная раса.

The authors have presented the results of their study of the features of the epidemiological process and the clinical picture in children and adolescents with chronic hepatitis B (CHB), representatives of the Mongoloid race. A comparative analysis of the data of patients of Mongoloid and Caucasoid races (Yakuts, representatives of small indigenous peoples of the North, Russians residing in the territory of Yakutia) is carried out. The researchers have found out that in children and adolescents of the Mongoloid race the CHB morbidity is significantly higher, there is a tendency to a more severe course of the disease than in the representatives of the Caucasoid race.

Keywords: children, adolescents, chronic hepatitis B, Mongoloid race.

Введение. Общая заболеваемость детей и подростков до 17 лет с хроническими вирусными гепатитами в последние годы в РФ имеет тенденцию к снижению. Снижение идет за счет уменьшения числа вновь выявляемого хронического гепатита В (ХГВ). Проведение массовой иммунизации населения против гепатита В в Российской Федерации позволило кратно снизить заболеваемость острым гепатитом В. Однако в некоторых регионах страны вирусный гепатит В до сих пор занимает у детей лидирующее место, наиболее высокие показатели заболеваемости детей и подростков хроническими вирусными гепатитами отмечались в ДВФО [2]. Республика Саха (Якутия) относится к регионам с высокой эндемичностью [1,5]. В последние годы появилось несколько работ, посвященных изучению распространенности хронических гепатитов (ХГ) в разных этнических группах. В Канаде и в Австралии проводилось изучение эпидемиологических и клинических данных ХГВ у аборигенного и пришлого населения. На территории РФ такие исследования проводились в Республике Тыва. Такие работы проводились в Китае, Монголии, Японии и других азиатских странах. Наши данные согласуются с данными ряда авторов, изучавших ХГ у взрослых в РС(Я) и в других регионах, в этих исследованиях отмечается большая частота ХГ у представителей монголоидной расы и более тяжелое течение заболевания [3,4] Предполагаются также генетические факторы, влияющие на исходы ХГ [6,7].

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф., dtg63@mail.ru, **ОСТРЕЛИНА Анжелика Олеговна** – аспирант, angela198948@gmail.com, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, veraborisovna@yandex.ru, **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой, tokmacheva@mail.ru, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., olgadoctor@list.ru, **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент, sargylanao@mail.ru.

Целью нашего исследования было изучение особенности эпидемиологического процесса и клинической картины у пациентов коренной и некоренной национальности в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 153 пациента с диагнозом ХГВ в возрасте от 1 года до 16 лет. По этнической принадлежности пациенты распределились следующим образом: дети якутской национальности составили 70,5% (108 больных), русские пациенты – 20,9 (32), представители коренных малочисленных народов Севера (КМНС) – 5,7 (7), другие национальности – 3,9% (6 больных). Исследование проводилось на базе Клиники педиатрии РБ№1-Национального центра медицины РС(Я) и ГБУ РС(Я) «Детская городская клиническая больница №2». При установлении диагноза учитывали эпидемиологические, клинические, биохимические данные, серологические и молекулярно-биологические маркеры вирусных гепатитов.

Критерием отбора в исследуемую группу было наличие верификации гепатита В методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Наблюдение за больными, кроме клинического обследования, включало оценку результатов рутинных биохимических и инструментальных методов исследования.

Обработка данных клинического и лабораторного исследования проводилась с использованием статистического пакета IBM SPSS STATISTICS

19. Проверка нормальности распределения количественных переменных проведена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от характера распределения при сравнении независимых групп по количественным признакам применяли t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. При сравнении зависимых групп — критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. ХГВ значительно чаще встречается у детей и подростков коренной национальности. При этом следует учитывать, что, по данным официальной статистики, в Республике Саха (Якутия) якуты составляют 45,54%, русские – 41,15, КМНС – 1,23%. Доля коренного населения (якутов и КМНС) в РС(Я) не превышает 47%, однако среди детей с ХГВ она составляет 75,2% случаев. Такое распределение больных детей по национальному признаку позволяет предполагать наличие этнических особенностей течения вирусного поражения печени.

При анализе эпидемиологического анамнеза пациентов были получены следующие данные. Выявлена высокая частота семейного контакта у детей и подростков, больных ХГВ. Указание на наличие парентеральных манипуляций в анамнезе имели 26 пациентов (17,4%). Переливание препаратов крови в анамнезе выявлено у 15 пациентов (10,2%). Лечились у стоматолога 102 ребенка (67,1%). Статистически значимых различий у пациентов разных национальностей выявлено не было.

Жалобы активно, как правило, не предъявляли, но после подробного опроса в 33,3% случаев (51 ребенок) было выявлено следующее: ухудшение самочувствия, недомогание, повышенная утомляемость отмечены у 34 пациентов (22,1%). На втором месте по частоте находились носовые кровотечения – 32 пациента (21,3%). Болевой синдром отмечался у 29 больных (19,8%). Жалобы диспепсического характера отмечены у 26 пациентов (16,9%).

Таким образом, наиболее часто встречались жалобы, связанные с нарушением функции печени. Нарушение дезинтоксикационной функции проявлялось в снижении самочувствия и головных болях, синтетической – в носовых кровотечениях. Болевой и диспепсический синдромы, видимо, связаны с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У больных ХГВ заболевания ЖКТ встречались в 82,1% случаев, а патология билиарного тракта – в 30,3% случаев. Статистически значимых различий по частоте жалоб между больными разных национальностей не выявлено, однако отмечена тенденция к большей выраженности нарушения функции печени у детей и подростков коренной национальности (табл. 1).

У детей и подростков коренной национальности жалобы встречались в 1,8 раза чаще (табл.2). Жалобы интоксикационного характера (ухудшение самочувствия) встречались чаще в 1,5 раза, носовые кровотечения – в 1,8 раза чаще, головные боли отмечены только у пациентов коренной национальности.

Физическое развитие пациентов с ХГВ оценивалось по центильным таблицам, разработанным для РС(Я) и учитывающим этнические различия. У больных ХГВ в большинстве случаев отмечено дисгармоничное развитие по дефициту массы тела. Низкие показатели массы тела более чем у половины детей с диагнозом ХГВ свидетельствуют о наличии у них хронической интоксикации. Причем патологически низкий рост встречался в 2,2 раза реже, чем патологически низкая масса тела. При анализе данных физического развития у пациентов разной национальности было отмечено, что дети некоренной национальности имели, в общем, большую массу тела и более высокий рост (табл. 2).

Синдром желтухи при ХГВ не является характерным. Визуально желтушность была выявлена только у 12 больных, что составило 7,8% всех случаев. У части пациентов были выявлены «внепеченочные знаки», к которым относят пальмарную эритему, телеангиоэктазии и расширение венозного рисунка на коже груди и живота. Данные признаки встречались достаточно редко. Статистически значимые различия были выявлены в частоте внепеченочных знаков между больными ХГ коренной и некоренной национальности – 12,2% (14 детей) и 5,2% (2 детей) соответственно (p<0,05).

Таблица 1

Жалобы больных ХГВ монголоидной и европеоидной рас

Жалобы	ХГВ (n=153)				p
	Монголоидная раса (n=115)		Европеоидная раса (n=38)		
	n	%	n	%	
Наличие жалоб	43	37,3	8	21,1	>0,05
Жалобы на недомогание	28	24,3	6	15,8	>0,05
Диспепсические жалобы	20	17,4	6	15,8	>0,05
Боли в животе без четкой локализации	11	9,6	4	10,5	>0,05
Боли в правом подреберье	4	3,5	1	2,6	>0,05
Боли в эпигастрии	7	6,1	2	5,2	>0,05
Носовые кровотечения	27	23,5	5	13,2	>0,05
Головные боли	4	3,4	0	0	>0,05
Сухость кожи	5	4,3	3	7,8	>0,05
Кожный зуд	3	2,6	1	2,6	>0,05
Нарушение стула	7	6,1	2	5,2	>0,05

Таблица 2

Физическое развитие больных ХГВ монголоидной и европеоидной рас

Центили	ХГВ (n=153)							
	Монголоидная раса (n=115)				Европеоидная раса (n=38)			
	Масса тела		Рост		Масса тела		Рост	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 3	6	5,2	3	2,6	1	2,6	0	0
3-10	22	19,1	4	3,5	5	13,2	1	2,6
10-25	35	30,4	21	18,3	9	36,8	4	10,5
25-75	45	39,1	61	53,1	18	47,4	21	55,3
75-90	3	2,6*	16	13,9	3	7,9*	6	15,8
90-97	2	1,7	10	8,7	1	2,6	5	13,2
Больше 97	2	1,7	0	0	1	2,6	1	2,6

* Различия статистически значимы p<0,05.

Выраженность цитолитического синдрома оценивалась по уровням АЛТ и АСТ в сыворотке больного. Частота повышения уровня АЛТ при ХГВ составила 4,6% (7 больных). У всех пациентов уровень АЛТ не превышал лабораторную норму в 2 раза (2 N). Уровень АЛТ у пациентов с ХГВ колебался от 4,0 до 67 Ед/л и в среднем составил 23,1±12,3 Ед/л. Частота повышения уровня АСТ при ХГВ составила 29,4% (45 больных). У всех пациентов показатель не превышал 1,5 N. Уровень АСТ у пациентов с ХГВ колебался от 8,0 до 60,2 Ед/л и в среднем составил 32,0±12,1 Ед/л. В абсолютных значениях изменение уровней АСТ было больше, чем АЛТ, хотя статистически значимых различий выявлено не было. У пациентов с ХГВ цитолитический синдром встречался почти у трети, статистически значимые различия отмечены в частоте гиперферментемии по АЛТ и АСТ (p<0,02). Значительная частота повышения уровней АСТ говорит о более тяжелых изменениях в гепатоцитах. По лабораторным данным, повышение уровня общего билирубина отмечено в 18,3% случаев (28 больных). Уровень общего билирубина среди больных с гипербилирубинемией в среднем составил у пациентов с ХГВ 23,3±15,8 мкмоль/л, и во всех случаях превалировала прямая фракция. Таким образом, у всех пациентов повышение общего билирубина не достигало высоких значений, максимальное превышение нормы было в 2,25 раза, а в среднем не более чем на 18%. Изменение уровня общего белка отмечено у 19,6% больных ХГВ (30 детей). Этот показатель у пациентов с гипопротеинемией в среднем составил 58,9±3,5 г/л у больных с ХГВ. Чаще отмечена гипоальбуминемия – у 22,9% (35 больных). У этих пациентов уровень альбумина в сыворотке крови в среднем составил 34,2 ±2,2 г/л у больных с ХГВ.

Изменение жирового обмена наиболее часто проявляется повышением уровня холестерина. Частота гиперхолестеринемии у пациентов с ХГВ (HBsAg+) – 18 детей (11,7%), показатель холестерина колебался от 2,8 до 8,7 ммоль/л и в среднем составил 5,2±0,9 ммоль/л.

Статистически значимые различия между больными разных национальностей выявлены только в частоте гипербилирубинемии (p<0,05). В отношении некоторых других показателей отмечена тенденция к большей выраженности у детей и подростков коренной национальности. Повышение уровня АЛТ более чем в 1,5 раза у детей коренной национальности встречается в два раза чаще, а превышение этого показателя в 2 раза у представителей некоренной национальности не было отмечено вообще. Тогда как частота гипопротеинемии сопоставима, снижение альбумина у коренных пациентов встречается в 2 раза чаще (табл. 3). О снижении синтетической функции печени говорит и изменение ПТИ. У пациентов коренной национальности снижение ПТИ отмечено в 6,9% случаев (8 детей), у некоренных – в 5,3% случаев (2 детей).

Изменения паренхиматозных органов по данным УЗИ отмечены не более чем у трети больных с ХГВ. Как правило, гепатомегалия и спленомегалия не были выраженными, увеличение размеров печени не превышало 15-20% от возрастной нормы, увеличение селезенки – 10% (табл. 4). Статистически значимые различия между больными разных национальностей выявлены по частоте гепатоспленомегалии и повышении эхоплотности паренхимы печени. Также у детей коренной национальности уплотнение стенки желчного пузыря встречалось в 2,4 раза чаще

Заключение. Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать следующие выводы. К особенностям эпидемиологического процесса ХГ у детей и подростков в РС(Я) относится этническая принадлежность пациентов. Преобладание представителей коренных национальностей среди пациентов с ХГ и ведущая роль семейного контакта в структуре путей передачи инфекции свидетельствуют о значении этнических и социальных факторов в возникновении заболевания. Несомненно, имеет место тенденция к более тяжелому нарушению функции печени у детей и подростков коренных национальностей. Это выражается в большей частоте жалоб, связанных с нарушением функции печени, более значимых изменениях в биохимическом исследовании крови и больших изменениях в паренхиме печени

Таблица 3

Биохимическое исследование крови больных ХГВ монголоидной и европеоидной рас

Показатель	ХГВ (n=153)				p
	Монголоидная раса (n=115)		Европеоидная раса (n=38)		
	n	%	n	%	
АЛТ 1,5 N	6	5,2	1	2,6	>0,05
АЛТ более 2N	1	0,9	0	0	>0,05
АСТ 1,5 N	37	32,2	8	21,1	>0,05
АСТ более 2N	1	0,9	0	0	>0,05
Гипербилирубинемия	25	21,7	3	7,9	<0,05
ГГТП больше N	1	0,9	0	0	>0,05
Щелочная фосфатаза больше N	1	0,9	0	0	>0,05
Общий белок меньше N	22	19,1	8	21,1	>0,05
Альбумин меньше N	30	26,1	5	13,2	>0,05
Холестерин больше N	14	12,2	4	10,5	>0,05
β-липопротеиды	5	4,3	0	0	>0,05
Триглицериды	1	0,9	0	0	>0,05

Таблица 4

Данные УЗИ больных ХГВ монголоидной и европеоидной рас

Показатель	ХГВ (n=153)				p
	Монголоидная раса (n=115)		Европеоидная раса (n=38)		
	n	%	n	%	
Гепатомегалия	28	24,3	9	23,7	>0,05
Гепатоспленомегалия	9	7,8	1	2,6	<0,05
Неоднородная эхоструктура	12	10,4	3	7,9	>0,05
Повышение эхоплотности	15	13	1	2,6	<0,05
Уплотнение стенки желчного пузыря	11	9,6	3	3,9	>0,05
Усиление сосудистого рисунка	12	10,4	5	13,2	>0,05

по данным УЗИ. Помимо социальных факторов, влияющих на эпидемический процесс, вероятно, существуют генетические факторы, определяющие частоту и степень поражения печени у пациентов с ХГВ. Выявление этих факторов требует дальнейших исследований.

Литература

1. Дмитриева Т.Г. Особенности эпидемиологии и течения хронических гепатитов у детей в Республике Саха (Якутия) // Российск. педиатрич. ж-л. – 2015. – Т.18, №2. – С. 5-13.

Dmitrieva T.G. Features of epidemiology and chronic hepatitis in children in the Republic of Sakha (Yakutia) / T.G. Dmitrieva // Russian pediatrics journal. - 2015. - V.18, №2. - P. 5-13.

2. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации за период 2003-2012 гг. / А.А. Баранов [и др.] – М.: «Ультра Принт», 2012. – 46 с.

Incidence of chronic viral hepatitis in children in the Russian Federation for the period 2003-2012. / A.A. Baranov [et al.]. - M.: «Ultra Print», 2012. - 46 p.

3. Инфицированность вирусами гепатитов «условно» здорового населения Республики Тыва / Т.В.Кожанов, Л.Ю. Ильченко, В.В. Клушкина [и др.] // Российск. ж-л гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. – Прил. № 43. - С.24.

Infection with hepatitis viruses of a «conditionally» healthy population of the Republic of Tuva /T.V. Kozhanov, L.Yu. Ilchenko, V.V. Klushkina [et al.] // Rus. Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. - 2014. – App. №43. - P.24.

4. Расовые особенности хронического вирусного гепатита С у монголоидов/ С.И. Малов, Д. Бадрах, И.В. Малов [и др.] // Российск. ж-л гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. – Прил. № 43. - С.27.

Racial features of chronic viral hepatitis C in Mongoloids / S.I. Malov, D Badrakh., I.V. Malov [et al.] // Rus. Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. - 2014. – App. № 43. - P.27.

5. Слепцова С.С. Особенности течения хронических вирусных гепатитов в Якутии / С.С. Слепцова, Н.Н. Тихонова, В.К. Самсонова //Инфекционные болезни. – 2011. - №9. – С.343.

Sleptsova S.S. Features of the course of chronic viral hepatitis in Yakutia / S.S. Sleptsova, N.N. Tikhonova, V.K. Samsonov // Infectious diseases. - 2011. - №9. - P.343.

6. Plancoulaine S. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection / S. Plancoulaine, M.K. Mohamed, N. Arafa [et al.] // J.Med. Virol.- 2008. - V.57, №9. - P. 1268-1274.

7. Yang Y. Hepatitis B virus infection in families with unfavorable prognoses in northwest China / Y.Yang, L. Jin, Y.L. He [et al.] // J.Med. Virol. - 2013. - V.85, №11.- P. 1893-1899.

Е.Ф. Аргунова, С.А. Кондратьева, Е.М. Харабаева, О.В. Ядреева, С.А. Николаева, Н.Н. Протопопова, С.Н. Алексеева, С.А. Евсеева, Т.Е. Бурцева, В.С. Баланова

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.21

УДК 616-006.446

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлен анализ частотных показателей: первичной заболеваемости, смертности, при острых лейкозах у детей РС(Я) за период с 2000 по 2016 г. Показатели заболеваемости острым лейкозом, острым лимфобластным лейкозом, острым нелимфобластным лейкозом в детской популяции РС(Я) являются средними и сопоставимыми с показателями других регионов РФ. В динамике отмечается снижение летальности от лейкозов, что связано с улучшением терапии и качества сопроводительной терапии.

Ключевые слова: лейкозы, эпидемиология, дети, Якутия.

The article presents the analysis of frequency indicators: primary morbidity, mortality in acute leukemia in children of the RS (Y) for the period from 2000 to 2016. The incidence of acute leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute non-lymphoblastic leukemia in children's population of the RS (I) are average and comparable with that of other regions of the Russian Federation. In dynamics there is a decrease in mortality from leukemia and this is due to the improvement of therapy and the quality of accompanying therapy.

Keywords: leukemia, epidemiology, children, Yakutia.

Введение. Онкологические заболевания относятся к разряду социально значимых болезней у детей. Смертность от этих заболеваний в группе детей старше года в России и других развитых странах занимает второе место, уступая лишь травмам и несчастным случаям [4, 8].

Острые лейкозы (ОЛ) являются наиболее частыми онкологическими заболеваниями детского возраста, составляя 31,3% в структуре злокачественных опухолей у детей [8].

В течение последних 30 лет произошло улучшение результатов лечения ОЛ, и это заболевание из фатального стало курабельным для более чем 70% больных детей [7]. Это стало возможным благодаря внедрению современных методов диагностики, высокоинтенсивных программ полихимиотерапии, улучшению сопроводительной терапии. Современное лечение больных острыми лейкозами относится к разряду высокотехнологических и дорогостоящих. Финансовые затраты на лечение напрямую зависят от показателя заболеваемости и смертности, в связи с чем необходим постоянный эпидемиологический мониторинг [5].

Отделение онкологии Педиатрического центра Республиканской больницы №1-Национального центра медицины, единственное специализированное отделение в Республике Саха (Якутия), с 2003 г. участвует в мультицентровом контролируемом клиническом исследовании протоколов лечения ОЛЛ «Москва-Берлин». С 2000 г. проводится постоянный мониторинг заболеваемости ОЛ в РС(Я) [1].

Цель исследования – изучение частотных показателей первичной заболеваемости, смертности при острых лейкозах у детей Республики Саха (Якутия) за период с 2000 по 2016 г.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование ОЛ у детей в возрасте от 0 до 15 лет,

АРГУНОВА Елена Филипповна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, eargunova@mail.ru; Педиатрическоий центр РБ№1-НЦМ: **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отд., gematologia@mail.ru, **ХАРАБАЕВА Елена Михайловна** – детский онколог, **ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна** – гематолог, **НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна** – детский онколог, **ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна** – гематолог; **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, sargylanao@mail.ru; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **БАЛАНОВА Варвара Сергеевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ, ayabalana@mail.ru.

проживающих на территории РС(Я), за 17-летний период (с 01.01.2000 по 31.12.2016 гг).

Республика Саха (Якутия) является самым большим регионом Российской Федерации, территория ее составляет 3103,2 тыс. км². Население РС(Я) составляет 964 330 чел. Среднегодовая численность детского населения в возрасте от 0 до 15 лет РС(Я) за период наблюдения составила 233427,5 ± 3170,8. Данные о численности детского населения РС(Я) по годам получены в Федеральной службе государственной статистики по РС(Я). Учитывали все нозологические формы острого лейкоза, соответствующие кодам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра – МКБ-10: острый лимфобластный лейкоз – ОЛЛ (С91.0), острые миелоидные лейкозы – ОМЛ (С92.0, С92.4, С92.5, С92.7, С92.9, С93.0, С93.3, С94.2).

Для получения сведений о случаях заболеваний анализировали медицинскую документацию.

Рассчитывали «грубый» показатель заболеваемости/смертности. Расчет показателя заболеваемости проводили по формуле: Y = n × 105/N, где Y – показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) за год; n – число впервые выявленных случаев заболевания за год; N – среднегодовая численность населения исследуемой возрастной группы [9].

Расчет показателя смертности проводили по формуле: Z = n × 105/N, где Z – показатель смертности (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) за год; n – число случаев смерти за год; N – среднегодовая численность населения исследуемой возрастной группы [9]. Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS-16, MC Excel-07.

Результаты и обсуждение. За указанный период выявлено 144 случая ОЛ у детей в возрасте от 5 дней до 14 лет включительно, из них 113 (78,5%) детей с ОЛЛ и 31 (21,5%) – с ОМЛ. Ежегодно в среднем выявлялось 8,5 ± 0,69 больных с ОЛ: 6,6 ± 0,62 детей с ОЛЛ и 1,8 ± 0,28 – с ОМЛ. Данные о погодовом выявлении ОЛ представлены в таблице. Детей с ОЛ в возрасте от 0 до 4 лет было 60 (41,6%), из них до 1 года – 8 (5,5%), от 5 до 9 лет – 51 (35,4%), от 10 до 14 лет – 33 (23%). Среди заболевших ОЛ были 64 (44,5%) девочки и 80 (55,5%) мальчиков, соотношение по полу 1:1,25. Распределение больных по этнической принадлежности: саха – 76 (52,8%), русские – 51 (35,4%), другие – 17 (11,8%). Детей, проживающих в городах, было 76 (52,8%), сельской местности – 68 (47,2%).

Среднегодовой показатель первичной заболеваемости детей ОЛ составил 3,8 ± 0,33 случая на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 15 лет (колебания от 1,86 до 6,63) (рис.1). Данный показатель является средним и близким к таковым, приводимым по ряду регионов России [2, 3, 5, 7, 10-12], но чуть ниже, чем в России [8], и значительно ниже, чем в Германии и Австралии [13, 14]. Линейный тренд, построенный методом регрессионного анализа, почти горизонтален, что свидетельствует о стабильном уровне заболеваемости за период наблюдения.

Среднегодовой показатель заболеваемости детей ОЛ в возрасте от 0 до 4 лет составил 4,85 ± 0,59, от 5 до 9 лет – 4,26 ± 0,64, от 10 до 14 лет – 2,53 ± 0,48. Заболеваемость была выше в возрасте от 0 до 4 лет и от 5 до 9 лет, ниже – в возрасте от 10 до 14 лет.

Из 144 детей, заболевших ОЛ, в ремиссии находятся 98 (68,0%), из них во второй ремиссии – 2 ребенка (дети с ОЛЛ). Умерло всего 40 больных (27,8%), сведения о 6 детях отсутствуют в основном по причине отъезда их семей за пределы республики. Смертность при ОЛ составила 1,07 на 100 тыс. детского населения, что чуть ниже аналогичного показателя по России – 1,22 [8]. За 17 лет наблюдения в динамике смертность при ОЛ существенно снизилась, что видно по линейному тренду (рис. 2).

Из 113 пациентов с ОЛЛ в возрасте от 0 до 4 лет было 53 (46,9%), из них до 1 года было 6 (5,3%), от 5 до 9 лет – 40 (35,4%), от 10 до 14 лет – 20 (17,6%) детей. Наибольшее количество детей с ОЛЛ было в возрасте от 2 до 5 лет – 50 (44,2%), так называемый «младенческий пик», что соответствует литературным данным. Среди заболевших ОЛЛ были 51 (45,2%) девочка и 62 (54,8%) мальчика, соотношение по полу 1:1,21.

Среднегодовой показатель первичной заболеваемости детей ОЛЛ в РС(Я) составил 3,0 ± 0,27 случая на 100 тыс. детского населения (колебания от 1,86 до 5,68). Данный показатель сопоставим с аналогичными показателями других регионов России: Республики Бурятия – 2,22±0,16 [3], Астраханской – 3,1±0,21 [12], Брянской – 2,92±0,26 [7], Омской областей – 2,6 ± 0,25 [6], Республике Коми – 2,85 ± 0,26 [11] но

Количество детей, заболевших ОЛ, РС(Я) в период с 2000 по 2016 г.

Год	Число выявленных случаев		
	ОЛ	ОЛЛ	ОМЛ
2000	9	8	1
2001	9	8	1
2002	10	7	3
2003	12	8	4
2004	8	6	2
2005	6	5	1
2006	8	5	3
2007	8	8	0
2008	9	7	2
2009	7	7	0
2010	12	8	4
2011	5	5	0
2012	14	12	2
2013	4	4	0
2014	11	8	3
2015	7	4	3
2016	5	3	2
Итого	144	113	31

Рис.1. Динамика показателя первичной заболеваемости острыми лейкозами детского населения РС(Я) за 2000-2016 гг. и линейный тренд

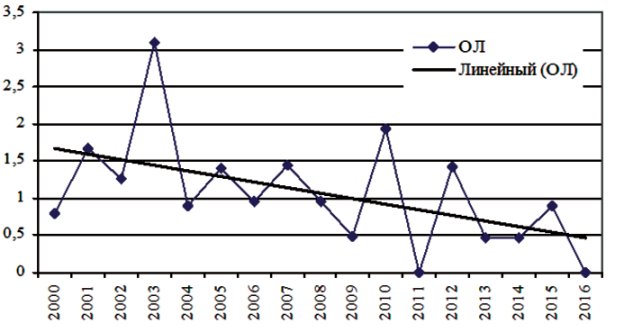


Рис.2. Динамика показателя смертности от ОЛ на 100 тыс. детского населения от 0 до 14 лет в РС(Я) за 2000-2016 гг. и линейный тренд

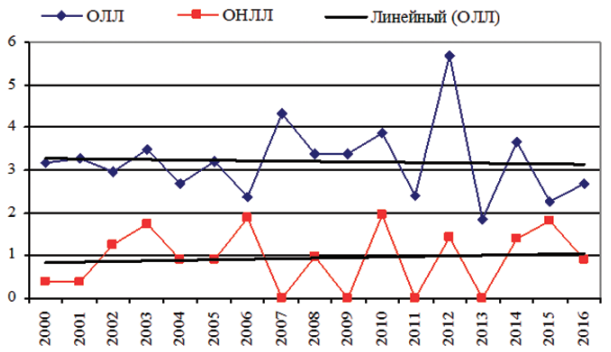


Рис.3. Динамика показателя первичной заболеваемости ОЛЛ и ОМЛ детского населения РС(Я) за 2000-2016 гг. и линейный тренд

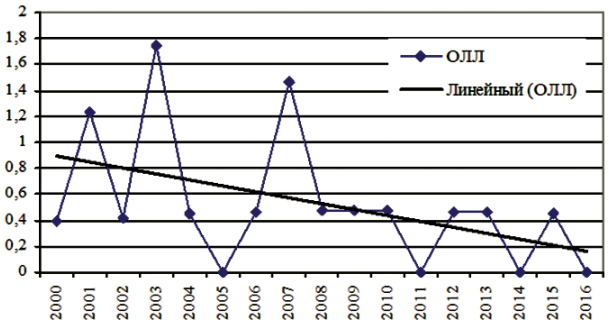


Рис.4. Динамика показателя смертности при ОЛЛ на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 15 лет в РС(Я) за 2000-2016 гг. и линейный тренд

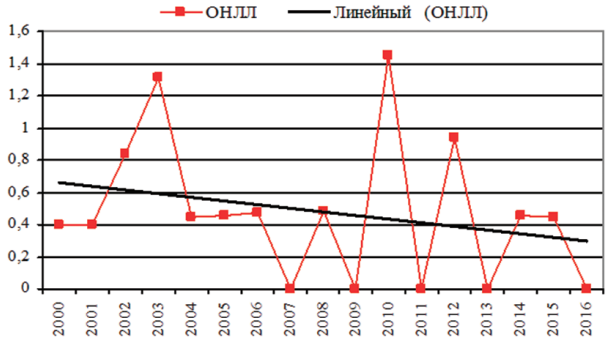


Рис.5. Динамика показателя смертности при ОМЛ на 100 тыс. детского населения от 0 до 15 лет в РС(Я) за 2000-2016 гг. и линейный тренд

ниже, чем в экономически развитых странах [13, 14]. Линейный тренд почти горизонтален, что свидетельствует о стабильном уровне заболеваемости ОЛЛ за период наблюдения (рис. 2).

Заболеваемость детей с ОЛЛ в возрасте от 0 до 4 лет составила 4,28 ± 0,49, от 5 до 9 лет – 4,34 ± 0,64, от 10 до 14 лет – 1,53 ± 0,48. Заболеваемость выше в возрасте от 0 до 4 лет и от 5 до 9 лет и почти в 3 раза ниже в возрасте от 10 до 14 лет.

Из 113 детей с ОЛЛ в ремиссии находятся 86 детей, что составило 71,6%. Умерло 22 (19,3%) ребенка, отсутствуют сведения о 5 детях. Смертность при ОЛЛ составила 0,59 на 100 тыс. детского населения. Данный показатель при ОЛЛ за время наблюдения неуклонно снижается (рис. 4).

Среди детей с ОМЛ девочек 13 (42,0%), мальчиков 18 (58,0%), соотношение по полу 1,0:1,3, так же, как и при ОЛЛ, свидетельствует о преобладании мальчиков. Распределение по возрасту: от 0 до 4 лет – 7 (22,5%), от 5 до 9 лет – 11 (35,5%), от 10 до 14 лет – 13 (42,0%) детей. При ОМЛ в отличие от ОЛЛ преобладали дети более старшего возраста, отмечается положительная корреляция с возрастом 10 лет (r=0,180, p<0,05) и 14 лет (r=0,240, p<0,01). Первичная заболеваемость ОМЛ составила 0,83 ± 0,1 на 100 тыс. детского населения, что также сопоставимо с данными других регионов РФ. Линейный тренд показателя заболеваемости ОМЛ также почти на горизонтальном уровне. Среднегодовой показатель заболеваемости детей ОМЛ в возрасте от 0 до 4 лет составил 0,56 ± 0,17, от 5 до 9 лет – 0,92 ± 0,19, от 10 до 14 лет – 1,0 ± 0,23. Данный показатель выше в возрасте от 5 до 14 лет, в возрастном аспекте от 0 до 4 лет заболеваемость ниже почти в 2 раза.

Из 31 ребенка с ОМЛ в ремиссии находятся 12 (38,7%), умерло 18 (58,1%), нет сведений об 1 ребенке. Смертность составила 0,48 на 100 тыс. детского населения. За время наблюдения данный показатель также снижается, но остается на высоком уровне (рис.5).

Заключение. Показатели первичной заболеваемости ОЛ, ОЛЛ, ОМЛ в детской популяции РС(Я) являются средними и сопоставимыми с аналогичными показателями других регионов РФ, но ниже, чем в экономически развитых странах. Показатели заболеваемости ОЛ, ОЛЛ, ОМЛ остаются стабильными за период наблюдения. ОЛЛ чаще болеют пациенты в возрасте от 2 до 5 лет, ОМЛ – старше 10 лет. Смертность при ОЛ остается на довольно высоком уровне, в основном за счет высокой смертности при ОМЛ. За период наблюдения отмечается снижение данного показателя как в общем при ОЛ, так и при ОЛЛ и ОМЛ. Более значимое снижение смертности отмечено при ОЛЛ. Снижению уровня этого показателя способствовали участие в мультицентровых исследованиях протоколов лечения ОЛЛ «Москва-Берлин», улучшение качества сопроводительной терапии.

Литература

1. Аргунова Е.Ф. Структура, эпидемиология и лечение злокачественных новообразований у детей Республики Саха (Якутия) / Е.Ф. Аргунова, С.А. Кондратьева, О.В. Слепцов // Сб. материалов межрегиональной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы клинической медицины на Севере». – Якутск, 2013. - С. 24-30.

Argunova E.F. Structure, epidemiology and treatment of malignant neoplasms in children of the Sakha Republic (Yakutia) / E.F. Argunova, S.A. Kondratiev, O.V. Sleptsov // Proc. materials of the interregional scientific.-prakt. conf. «Actual issues of clinical medicine in the North». – Yakutsk, 2013. - P. 24-30.

2. Балашева И.И. 50 лет клинико-эпидемиологических исследований острых лейкозов у детей Томской области / И.И. Балашева, Л.Ф. Лучинина, Л.Ф. Десятова // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - N 1 (37). - С. 23-28.

Balasheva I.I. 50 years of clinical and epidemiological studies of acute leukemia in children of Tomsk region / I.I. Balasheva, L.F. luchinina, L.F. Desyatova // Siberian journal of Oncology. - 2010. - №1 (37). - P. 23-28.

3. Будаева Д.Д. Лейкозы у детей в Республике Бурятии / Д.Д. Будаева, В.М. Чернов, А.Г. Румянцев // Гематология и трансфузиология. - 2000. - Т. 45, №6. - С. 16-21.

Budaeva D.D. Leukemia in children in the Republic of Buryatia / D.D. Budaeva, V.M. Chernov, A.G. Rumyantsev // Hematology and Transfusiology. - 2000. - Vol. 45, № 6. - P. 16-21.

4. Давыдов М.И. Современные аспекты организации детской онкологической помощи в Российской Федерации. Consilium medicum / М.И. Давыдов, Л.А. Дурнов, В.Г. Поляков// Детская онкология. Приложение. - 2002. - С. 6-8.

Davydov M.I. Modern aspects of the organization of children's cancer care in the Russian Federation. Consilium medicum / M.I. Davydov, L.A. Durnov, V.G. Polyakov // Pediatric oncology. Application. - 2002. - P. 6-8.

5. Жуковская Е.В. Заболеваемость острыми лейкозами и их распространенность в детской популяции Челябинской области за период 1974-2003 гг. / Е.В. Жуковская, И.И. Спичак, Е.В. Башарова // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2005. - Т. 4, №1. - С. 24-20.

Zhukovskaya E.V. Incidence of acute leukemia And their prevalence in the children's population of the Chelyabinsk region for the period 1974-2003 / E.V. Zhukovskaya, I.I. Spichak, E.V. Basharova // Hematology/Oncology and immunopathology in Pediatrics. - 2005. - Vol. 4, № 1. - P. 24-20.

6. Коцкая Н.Н. Эпидемиологические характеристики острого лимфобластного лейкоза у детей Омской области за период 1993-2010 гг.

/ Н.Н. Коцкая //Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2012. - Т.11, №1. - С. 9-13.

Kotskaya N.N. Epidemiological characteristics of acute lymphoblastic leukemia in children of Omsk region for the period 1993-2010 / N.N. Kotskaya // Hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. - 2012. - Vol. 11, №1. - P. 9-13.

7. Крылова В.В. Заболеваемость острыми лейкозами в детской популяции различных территорий Брянской области за период 1994-2007 гг. / В.В. Крылова, М.А. Раков, Е.Р. Рогачева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - Т. 9, №4. - С. 15-18.

Krylova V.V. incidence of acute leukemia in the children's population of various territories of the Bryansk region for the period 1994-2007 / V.V. Krylova, M.A. Rakov, E.R. Rogachev// Hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. - 2010. - Vol. 9, №4. - P. 15-18.

8. Мень Т.Х. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей России / Т.Х. Мень, В.Г. Поляков, М.Д. Алиев // Онкопедиатрия. - 2014. -№1. - С. 7-12.

The epidemiology of malignant tumors in children of Russia / T.H. Men, V.G. Polyakov, M.D. Aliyev // Onkopediatriya. - 2014. - №1. - P. 7-12.

9. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе/ Е.Д. Савилов, Л.М. Мамонтова, В.А. Астафьев [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 112 с.

The application of statistical methods in epidemiological analysis / E.D. Savilov, L.M. Mamontova, V.A. Astafiev [etc.]. – M.: Medpress-inform, 2004. - 112 p.

10. Теплякова Е.Д. Заболеваемость острыми лейкозами у детей Ростовской области за период 1991-2010 гг. / Е.Д. Теплякова, А.А. Сависько, К.С. Асланян // Фундаментальные исследования. – 2012. - №2. - С.363-367.

Teplyakova E.D. Incidence of acute leukemia in children of Rostov region for the period 1991-2010 / E.D. Teplyakova, A.A.Savisko, K.S. Aslanyan // Basic research. – 2012. - №2. - P.363-367.

11. Шестакова В.В. Заболеваемость острыми лейкозами детей в Республике Коми / В.В. Шестакова, И.А. Турабов, А.Л. Карманов // Онкопедиатрия. - 2015. – Т.2, №1. - С. 48-53.

Shestakova V.V. Incidence of acute leukemia in children in the Republic of Komi / V.V. Shestakova, I.A. Turabov, A.L. Karmanov / Onkopediatria. - 2015. – V.2, №1. - P. 48-53.

12. Халтурина И.Л. Острые лейкозы у детей Астраханской области: частотные характеристики, качество диагностики и результаты лечения: автореф. дис. … канд. мед. наук / И.Л. Халтурина. – М., 2007.

Khalturina L.I. Acute leukemia in children of the Astrakhan region: the frequency characteristics, the quality of diagnosis and results of treatment: author. dis. ... cand. med. sciences / L.I. Khalturina. – M., 2007.

13. Childhood Cancer Incidence in Australia, 1983-2006. URL: http://www.cancerqld.org.au/

14. German Childhood Cancer Registry. Annual Report. 2015/ URL: http:// http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr-gb/latest-publications

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Т.Е. Бурцева, Л.Н. Афанасьева, Е.Ф. Аргунова, Л.А. Николаева, С.А. Кондратьева, Л.М. Харабаева, С.А. Николаева, С.А. Евсеева, В.Г. Часнык, П.М. Иванов, Ф.Ф. Федоров, К.И. Бурнашева

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.22

УДК 616-053.2(571.56)

В статье проведен анализ показателей заболеваемости онкологическими болезнями детей и подростков Республики Саха (Якутия) с 2000 по 2015 г. по данным обращаемости и госпитализации в лечебно-профилактические учреждения.

Ключевые слова: дети, заболеваемость, онкология, Якутия.

The article analyzes the incidence of cancer in children and adolescents of the Republic of Sakha (Yakutia) from 2000 to 2015 according to the data of appeal and hospitalization in medical institutions.

Keywords: children, morbidity, oncology, Yakutia.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru, **АРГУНОВА Елена Филипповна** – к.м.н., доцент, eargunova@mail.ru, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., с.н.с. ЯНЦ КМП, **ФЕДОРОВ Федор Федорович** – студент 6 курса, f.f.fedorov_1993@mail.ru, **БУРНАШЕВА Карина Ильична** – студентка 6 курса, karivin2015@mail.ru; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., гл. врач ЯРОД, доцент; Педиатрический центр РБ№1-НЦМ: **НИКОЛАЕВА Людмила Алексеевна** – к.м.н., директор, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отд., gematologia@mail.ru, **ХАРАБАЕВА Елена Михайловна** – детский онколог, **НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна** – детский онколог; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф. СПбГПМА.

Введение. Изучение эпидемиологии онкологических заболеваний у детей и подростков с каждым годом приобретает особую значимость. Ежегодно в РФ заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) составляет 15,0 на 100 тыс. населения, в среднем 3500 детей и подростков с впервые выявленными новообразованиями [5]. Процессы онкогенеза у детей весьма интересны, поскольку именно у них отмечаются сравнительно редкая вероятность возникновения злокачественных новообразований, избирательность поражения отдельных органов и систем. Одним из основных моментов при проведении онкоэпидемиологических исследований у детей и подростков является выяснение факторов, приводящих к онкологической патологии. Это могут быть средовые, генетические и другие эндогенные факторы.

Однако в литературе мало работ, посвященных изучению заболеваемости, смертности детей и подростков от ЗНО по регионам РФ. Причины этого – не только малое число канцер-регистров, длительно контролирующих онкологическую заболеваемость и смертность на местах, но также, по-видимому, методологические сложности в использовании информационных баз в эпидемиологических исследованиях в РФ [4]. Между тем в Республике Саха (Якутия) дети и подростки с онкологической патологией наблюдаются в единственном онкологическом отделении Педиатрического центра РБ№1-НЦМ. И это дает предпосылки для изучения онкоэпидемиологии у детей и подростков.

Материалы и методы исследования. Нами проведен анализ показателей заболеваемости онкологическими болезнями детей и подростков Республики Саха (Якутия) с 2000 по 2015 г. по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения и госпитализации в Педиатрический центр РБ№1-НЦМ.

Результаты и обсуждение. Показатель общей заболеваемости детей до 14 лет в РС (Я) за 2000-2015 гг. повысился на 70,8% (табл. 1). Сегодня очевидны изменения в структуре болезненности детей. Снижение общей заболеваемости детей произошло по таким классам, как: «некоторые инфекционные и паразитарные болезни», «болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и иммунитета». Значительное повышение общей заболеваемости произошло в следующих классах болезней: «новообразования», «болезни нервной системы», «болезни глаз и придаточного аппарата», «болезни уха и сосцевидного отростка», «болезни органов пищеварения» и «болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», «врожденные аномалии». В структуре общей заболеваемости показатели группы болезней «новообразования» повысились с 4,4 до 15,6 на 1000 в 2015 г.

У подростков 15-17 лет в РС (Я) показатель заболеваемости за интересующий промежуток времени в таких классах заболеваний, как «новообразования», «болезни костно-мышечной системы», повысился 3-кратно, показатели в классах «болезни органов дыхания», «болезни уха и сосцевидного отростка», «травмы и отравления» повысились в 2 раза. В структуре общей заболеваемости подростков показатели группы болезней «новообразования» повысились с 2,4 до 11,8 на 1000 в 2015 г.

Таким образом, отмечается повышение заболеваемости у детей и подростков по группе болезней «новообразования». Поскольку показатель общей заболеваемости зависит от обращаемости населения, понятно, что с развитием новых подходов и принципов терапии детей и подростков с онкологической патологией данный показатель имеет тенденцию к повышению, так как идет повторное обращение данной категории больных с диагностической и лечебной целью.

Анализ гендерных характеристик заболеваемости ЗНО детей и подростков выявил следующие особенности. Как показано в табл.2, тенденция к росту заболеваемости ЗНО у мальчиков отмечается в возрасте 15-19 лет. В динамике отмечается тенденция к повышению заболеваемости ЗНО данного контингента.

В табл.3 представлены наиболее частые локализации ЗНО у детей и подростков мужского пола. В структуре наиболее частых локализаций ЗНО у детей и подростков мужского пола по итогам 2015 г. на I месте – лимфомы (12,9); на II – лейкозы (11,0), III – ЗНО ЦНС (8,7), IV – ЗНО костей и хрящей (6,3 на 100 тыс. населения). Хотя в 2010 г. отмечалась совершенно иная структура: на I месте – ЗНО ЦНС; на II – лейкозы, III – лимфомы, IV – ЗНО костей и хрящей.

Уровень заболеваемости ЗНО костей и хрящей у данного контингента относительно стабилен (2001 г. – 8,1; 2005 г. – 4,1; 2010 г. – 5,5; 2015 г. – 6,3 на 100 тыс. населения). Наиболее часто данная патология регистрируется в возрасте 15-19 лет (2001 г. – 4,2; 200 г. – 4,1; 2010 г. – 2,6; 2015 г. – 3,3 на 100 тыс. населения).

Уровень заболеваемости ЗНО ЦНС у данного контингента нестабилен, отмечаются периоды, когда идут высокие показатели заболеваемости (2001 г. – 13,1; 2005 г. – 9,5; 2010 г. – 27,6; 2015 г. – 8,7 на 100 тыс. населения). В 2010 г. данная патология наиболее часто выявлена в группе детей с рождения до 9 лет. Так, у детей 0-4 лет показатель заболеваемости составил 10,8; 5-9 лет – 11,7 на 100 тыс. населения. Наиболее часто данная патология регистрируется в возрасте 15-19 лет (2001 г. – 6,3; 2005 г. – 4,1; 2010 г. – 5,1; 2015 г. – 3,3 на 100 тыс. населения).

В период с 2010 по 2015 г. заболеваемость лейкозами у мальчиков в детском и подростковом возрасте имеет тенденцию к снижению. В целом в 2015 г. лейкозы занимают второе место в структуре заболеваемости после лимфом, причем следует отметить, что лейкозы выявляются во всех возрастных периодах.

Таблица 1

Динамика показателя общей заболеваемости детей и подростков за 2000-2015 гг. в РС (Я) по основным классам болезней (на 1000 населения)

Наименование классов болезней	2000	2005	2010	2015
Общая заболеваемость детей от 0 до 14 лет				
Все болезни	1623,6	2195,2	2769,3	2773,3
из них:				
C00-D48 Новообразования	4,4	11,6	14,2	15,6
Общая заболеваемость подростков 15-17 лет				
Все болезни	111,1	735,4	2001,6	2390,8
из них:				
C00-D48 Новообразования	2,4	7,7	7,1	11,8

Таблица 2

Показатели заболеваемости детей и подростков мужского пола ЗНО в 2001, 2005, 2010 и 2015 гг. (на 100 тыс. населения) [1-3]

Возраст, лет	2001	2005	2010	2015
0-4	17,7	14,3	32,3	14,3
5-9	7,4	8,8	23,4	7,9
10-14	11,8	7,4	17,7	8,9
15-19	10,6	18,5	15,4	19,8
Всего	47,5	49,0	88,8	50,9

Таблица 3

Наиболее частые локализации ЗНО у детей и подростков мужского пола в 2001, 2005, 2010 и 2015 гг. (на 100 тыс. населения) [1-3]

Возраст, лет	2001	2005	2010	2015
Кости и хрящи				
0-4	…	…	…	…
5-9	…	…	2,9	…
10-14	3,9	…	…	3,0
15-19	4,2	4,1	2,6	3,3
Всего	8,1	4,1	5,5	6,3
ЦНС				
0-4	2,9	2,9	10,8	2,4
5-9	…	...	11,7	…
10-14	3,9	2,5	…	3,0
15-19	6,3	4,1	5,1	3,3
Всего	13,1	9,5	27,6	8,7
Лейкозы				
0-4	10,4	8,6	5,4	2,4
5-9	2,0	…	8,8	5,3
10-14	6,2	2,5	8,9	…
15-19	…	4,1	2,6	3,3
Всего	18,6	15,2	25,7	11,0
Лимфомы				
0-4	2,6	2,9	2,7	…
5-9	…	8,8	…	…
10-14	…	2,5	3,0	3,0
15-19	2,5	4,1	5,1	9,9
Всего	5,1	18,3	10,8	12,9

В динамике с 2001 г. отмечается практически двукратное повышение заболеваемости детей и подростков мужского пола лимфомами: в 2001 г. – 5,1; 2015 г. – 12,9 на 100 тыс. населения. В основном лимфома выявлена у детей 15-19 лет.

Как показано в табл.4, наиболее часто ЗНО выявлены у детей и подростков женского пола в возрасте 0-4,

15-19 лет. В динамике отмечается тенденция к повышению заболеваемости ЗНО среди данного контингента.

В табл.5 представлены наиболее частые локализации ЗНО у детей и подростков женского пола. В структуре наиболее частых локализаций ЗНО у них по итогам 2015 г. на I месте – лейкозы (17,5), на II – ЗНО ЦНС (14,2), III – ЗНО костей и хрящей (8,7 на 100 тыс. населения).

Выявление ЗНО костей и хрящей у данного контингента имеет тенденцию к повышению (2001 г. – 6,3; 2005 г. – 9,8; 2010 г. – 5,5; 2015 г. – 8,7 на 100 тыс. населения). Наиболее часто данная патология регистрируется в возрасте 15-19 лет.

Выявление ЗНО ЦНС у данного контингента имеет тенденцию к повышению. В 2010 г. данная патология наиболее часто выявлена в группе детей 0-4 лет – показатель заболеваемости 5,6. В 2015 г. в группе детей 5-9 лет – 5,5; 10-14 лет – 6,2 на 100 тыс. населения.

В динамике у девочек заболеваемость лейкозами имеет тенденцию к снижению. В целом у девочек лейкозы занимают первое место в структуре заболеваемости ЗНО.

В Республике Саха (Якутия) функционирует единственный многопрофильный Педиатрический центр по оказанию специализированной и высокотехнологичной помощи детям и подросткам. Ежегодно в отделения ПЦ поступает от 7234 (в 2000 г.) до 10228 детей (в 2015 г.). Доля пациентов из села составляет от 37,4% в 2000 г. до 33,5% в 2015 г., что обусловлено тем, что в сельской местности проживает 45% всего детского населения. Около 60% составляют плановые пациенты, поступающие в профильные отделения. Экстренные пациенты составляют 40% всех госпитализированных.

Структура госпитализированных больных в ПЦ РБ№1-НЦМ представлена в табл.6. Прирост показателя общей госпитализированной заболеваемости 2010 г. к 2015 г. составил 337,8 на 100 тыс. детского и подросткового населения (в 2010 г. – 3610,0; 2015 г. – 3947,8). Показатель общей заболеваемости госпитализированной заболеваемости детей и подростков повысился с 2010 г. по следующим классам болезней: болезни нервной системы (на 185,6), органов пищеварения (22,2), мочеполовой системы (79,9), эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (14,7), новообразования (57,8), в том числе злокачественные (14,9). В структуре госпитализированной заболеваемости детского населения за 2015 г. на I месте – болезни нервной системы (669,6 на 100000 детского населения), на II месте – болезни органов дыхания (511,9), на III месте – травмы и отравления (503,8), на IV месте – болезни мочеполовой системы (403,5), на V месте – болезни органов пищеварения (371,8).

В структуре госпитализированной заболеваемости уровень новообразований повысился с 75,2 в 2001 г. до 273,8 на 100 тыс. детского населения в 2015 г., злокачественные новообразования повысились с 81,2 в 2010 г. до 96,1 на 100 тыс. детского населения в 2015 г. Данное повышение, скорее всего, связано с кратностью поступления детей с диагностической и лечебной целью.

По данным онкологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ, ежегодно с впервые выявленным диагнозом новообразование обращается около 30 детей и подростков. Наиболее частые

Таблица 4

Показатели заболеваемости детей и подростков женского пола ЗНО [1-3]

Возраст, лет	2001	2005	2010	2015
0-4	6,3	6,0	19,6	24,9
5-9	10,7	12,2	12,2	8,2
10-14	21,2	15,5	6,1	15,5
15-19	8,5	10,5	8,0	20,2
Всего	46,7	44,2	45,9	68,8

Таблица 5

Наиболее частые локализации ЗНО у детей и подростков женского пола [1-3]

Возраст, лет	2001	2005	2010	2015
Кости и хрящи				
0-4	…	…	2,8	2,5
5-9	…	…	…	…
10-14	2,1	7,7	…	3,1
15-19	4,2	2,1	2,7	3,1
Всего	6,3	9,8	5,5	8,7
ЦНС				
0-4	…	…	5,6	2,5
5-9	2,7	3,1	…	5,5
10-14	2,1	…	3,1	6,2
15-19	…	2,1	2,7	…
Всего	4,8	5,2	11,4	14,2
Лейкозы				
0-4	3,1	…	5,6	5,0
5-9	8,0	9,2	9,2	2,7
10-14	8,5	…	3,1	3,1
15-19	4,2	4,2	…	6,7
Всего	23,8	13,4	17,9	17,5

Таблица 6

Госпитализированная заболеваемость детского населения РС(Я) по данным Педиатрического центра РБ№1-НЦМ (на 100 тыс. детского населения)

Наименование классов болезней по МКБ X	2001	2010	2015
Всего, в т.ч.	2387,6	3610,0	3947,8
J00-J99			
Болезни органов дыхания	383,4	528,8	511,9
S00-T98			
Травмы, отравления и некот. др. последствия воздействия внешних причин	327,0	514,8	503,8
G00-G99			
Болезни нервной системы	228,9	484,0	669,6
Q00-Q99			
Врожденные аномалии, пороки развития, деформации и хромосомные нарушения	150,4	372,8	356,3
K00-K93			
Болезни органов пищеварения	286,6	349,6	371,8
N00-N99			
Болезни мочеполовой системы	226,6	323,6	403,5
E00-E90			
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ	112,9	232,4	247,1
C00-D48			
Новообразования	75,2	216,0	273,8
В т.ч. злокачественные	-	81,2	96,1
L00-L99			
Болезни кожи и подкожной			
клетчатки	161,6	193,2	168,1
H60-H95			
Болезни уха и сосцевидного отростка	118,9	171,2	52,7
I 00-I99			
Болезни системы кровообращения	67,2	149,2	127,0

Таблица 7

Структура впервые выявленных новообразований у детей и подростков в РС (Я) за 2008-2017 гг.

Локализация	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Лейкозы	9	9	12	5	15	4	11	9	8	12
Опухоли ЦНС	6	6	12	6	7	5	11	4	3	9
Нейробластомы	1	1	2	4	2	1	3	1	1	2
Образование почек	1	1	2	3	1	2	-	2	1	2
Опухоль мягких тканей	3	3	-	-	1	1	-	3	1	2
Лимфомы	-	2	-	1	1	1	2	2	2	2
Остеосаркомы	2	1	1	2	1	-	-	2	1	1
Ретинобластома	-	-	1	-	-	1	1	3	2	2
Гепатобластомы	1	1	-	1	1	-	2	1	2	
Опухоль герминогенной этиологии	1	1	1	1	-	-	-	2	1	1
Опухоль щитовидной железы	-	-	-	-	-	2	-	1	1	-
Опухоли поджелудочной железы	2	-	-	1	-	1	-	-	-	-
Опухоль яичника	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Саркома Юинга	-	-	-		1	-	-	1	-	-
Всего	27	25	31	24	30	20	30	31	23	33

локализации: лейкозы, опухоли ЦНС (табл. 7).

Выводы. Данные официальной медицинской статистики по обращаемости населения в лечебно-профилактические учреждения РС (Я) весьма противоречивы и определяют некоторую динамику по заболеваемости. Данные госпитализированной заболеваемости имеют тенденцию к повышению и в основном связаны с повторными поступлениями данного контингента детей и подростков с диагностической и лечебной целью. Наиболее реальную картину масштабов онкологической заболеваемости детей и подростков дает количество случаев впервые выявленных новообразований по данным единственного отделения в Республике Саха (Якутия) для детей с онкологической патологией. Ежегодно отмечается около 30 случаев впервые выявленных новообразований. В динамике количество детей и подростков с онкопатологией имеет тенденцию к некоторому повышению.

Реальную картину масштабов онкологической заболеваемости в Республике Саха (Якутия), на наш взгляд, может дать единый регистр онкологических больных, созданный с использованием информационных технологий, в котором будут учитываться персональные данные пациентов с обязательным указанием места проживания, этнической принадлежности, возраста, пола и других характеристик ребенка.

Литература

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005г. / Давыдов М.И. // Приложение журнала РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – Т.20. – 2007. – 156 с.

Davydov M.I. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005 / M.I. Davydov // app. News of N. N. Blokhin RONC. – V. 20. – 2007. – 156 p.

2. Злокачественные новообразования в России в 2010г. (заболеваемость, смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2012. – 260с.

Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality) /V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M., 2012. – 260 p.

3. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость, смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity, mortality) /A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M., 2017. – 250 p.

4. Косых Н.Э. Злокачественные новообразования у детей на Дальнем Востоке: Популяционное эпидемиологическое исследование: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Н.Э. Косых. – Томск, 1996. – 47 с.

Kosykh N.Eh. Malignant neoplasms in children in the Far East: a population-based epidemiological study: the author's abstract dis. ... doctor of medical sciences: 14.00.14 / N.Eh. Kosykh. – Tomsk, 1996. – 47 p.

5. Поляков В.Г. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей / В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков М.Ю. – СПб, 2017. – С.9.

Polyakov V.G. Clinical manifestations of cancer in children /V.G. Polyakov, M.Yu. Rykov. – SPb, 2017. – P.9.

А.З. Местникова, И.И. Гоголев, Х.М. Диаб, А.С. Мачалов, Э.Е. Федотова, Л.М. Васильева

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ, ПРОВЕДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.23

УДК 616.28–008.1–089.843: 616.28-009

МЕСТНИКОВА Аина Захаровна – к.м.н., врач оториноларинголог ПДЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ», Aino4ka_13@mail.ru; **ГОГОЛЕВ Иннокентий Иванович** – зав. отд. «РБ№1-НЦМ», innokentiy.gogolev@mail.ru; **ДИАБ Хассан** – д.м.н., нач. науч.-клинич. отд. НКЦО ФМБА России (г. Москва), Hasandiab@mail.ru; **МАЧАЛОВ Антон Сергеевич** – врач сурдолог-оториноларинголог, нач. отдела ФГБУ НКЦО ФМБА России, доцент РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **ФЕДОТОВА Эльвира Егоровна** – к.м.н., сурдолог Респ. сурдологич. центра (г. Якутск), sakhasurdo@mail.ru; **ВАСИЛЬЕВА Лена Максимовна** – сурдопедагог Респ. сурдологич. центра, vasilevalena70@mail.ru.

В данной статье рассматриваются приоритеты проведения кохлеарной имплантации (КИ) в РС(Я). Представлены результаты проведенной 11 детям КИ в г. Якутске. Отмечена необходимость дальнейшего внедрения высокотехнологической помощи детям для улучшения качества жизни.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, сенсоневральная тугоухость, внутреннее ухо.

The article discusses the priorities of cochlear implantation (CI) in the RS (Ya). The results of the CI in Yakutsk to 11 children are presented. The need for further introduction of high-tech care for children to improve the quality of life was noted.

Keywords: cochlear implantation, sensorineural hearing loss, inner ear.

Введение. По официальным данным, в мире операции по установке многоканальных кохлеарных имплантов (КИ) стали проводиться детям с 1990 г., в России – с 1997 г. [2].

В Сурдологическом центре РБ №1-НЦМ ежегодно выявляется в среднем 106 детей с нарушениями слуха, из них около 30 детей направляются на первичную инвалидность по слуху

(рис. 1). Благодаря проведению аудиологического скрининг теста с 2008 г. [1] осуществляется ранняя диагностика тугоухости, где происходит отбор маленьких пациентов на проведение КИ. На сегодняшний день в РС(Я) 170 детей с КИ.

Актуальность проведения КИ в республике обусловлена высоким процентом рождаемости глухих детей, а также экономической целесообразностью выполнения операции и реабилитации в регионе.

В РС(Я) функционирует сурдологическая служба, отвечающая высоким стандартам, работают специалисты, которые не первый год проводят реабилитацию детей после КИ, выполненной в центральных городах. Необходимость состоит в обучении хирургов для выполнения операции и приобретения дорогостоящих КИ. В 2017 г. в РС (Я) проведено 11 КИ, что можно считать началом выполнения КИ в Якутске.

Цель исследования – повышение эффективности проведения КИ на территории РС(Я).

Материалы и методы исследования. В ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ» в июне 2017 г. было выполнено 5 операций по КИ, в декабре – 6. Возраст имплантируемых детей составил от 1 года до 6 лет. Из табл.1 видно, что основной контингент составляют дети от года до 2 лет – это считается хорошим показателем раннего выявления тугоухости у детей и своевременной реабилитацией.

В табл.2 перечислены факторы, способствующие развитию тугоухости. Из 11 пациентов три ребенка имели приобретенную тугоухость после перенесенного менингита и приема ототоксичных препаратов. Один из них потерял слух в возрасте 3 лет и имел скудный словарный запас. Из всех 11 детей наследственный характер тугоухости был выявлен у 2. 2 пациента родились на 28-й нед., у одного из них были бронхолегочная дисплазия и постуинтубационный стеноз гортани, он являлся носителем трахеостомы [4].

Всем больным в предоперационном периоде проводились общеклиническое обследование, осмотр ЛОР-органов, отомикроскопия, акустическая импедансометрия, исследование задержанной вызванной отоакустической эмиссии, исследование коротколатентных слуховых вызванных потенциалов. Также выполнялась компьютерная томография височных костей с толщиной среза 2 мм. Все пациенты обследовались у логопеда и сурдопедагога с целью определения уровня общего развития, слухо-речевого восприятия и развития речи.

Все пациенты были прооперированы с использованием имплантов фирмы «Neurelec» (Франция).

Результаты и обсуждение. Результат КИ зависит как от своевременного выполнения операции, так и от методики проведения хирургического вмешательства и послеоперационной слухоречевой реабилитации маленьких пациентов.

В мире накоплен достаточный опыт в создании максимально безопасного доступа к улитке, введении электродов на необходимую глубину и обеспечении длительного нахождения импланта в височно-теменной области [3]. Методика выполнения КИ выглядит следующим образом: производится разрез кожи параллельно переходной складке ушной раковины. Формируются кожно-надкостничные лоскуты. Доступ к барабанной полости выполняется через сосцевидный отросток, затем производится задняя тимпанотомия в области лицевого кармана. Бором удаляется навес над окном улитки, обнажается мембрана окна улитки. В теменной области устанавливается имплант Neurelec, проксимальная часть активного электрода фиксируется путем просверленного тоннеля рядом с ложем, затем через мастоидальную полость, заднюю тимпаностому и предварительно вскрытую мембрану окна улитки электроды полностью вводятся в улитку. Интраоперационно проводится телеметрия нервного ответа импланта путем получения стапедиальных рефлексов. Заушная рана послойно ушивается. Накладывается тугая повязка в области заушной раны и ложа импланта.

Среди прооперированных детей у двоих выявлена оссификация улитки 3 и 4 мм после перенесенного менингита [5], при телеметрии нервного ответа стапедиальные рефлексы не были получены. Однако при интраоперационной рентгенографии КИ видно, что электроды находились в улитке (рис.2).

Послеоперационный период у 10 пациентов протекал без особенностей. У одного ребенка была послеоперационная гематома в области импланта, которая исчезла на 7-е сут после 4-кратного аспирирования содержимого.

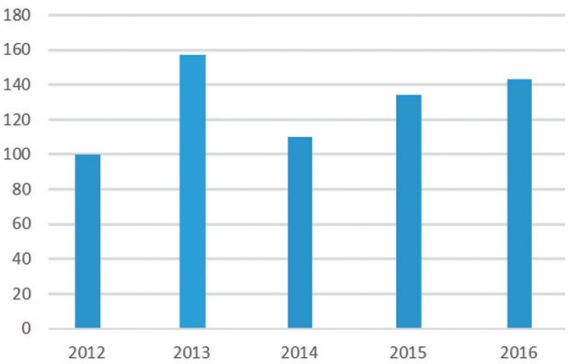


Рис.1. Количество выявления нарушений слуха у детей в Сурдологопедическом центре

Таблица 1

Возраст пациентов, которым проведена КИ

Возрастная группа	Количество детей
До 1 года	0
От 1 года до 2 лет	7
От 2 лет до 3 лет	2
Старше 3 лет	2

Таблица 2

Факторы, способствующие развитию тугоухости у детей

Основные факторы	Частота встречаемости, n (%)
Недоношенность 28-30 нед.	18 (2)
Наследственная отягощенность	18 (2)
Менингит в анамнезе	27 (3)

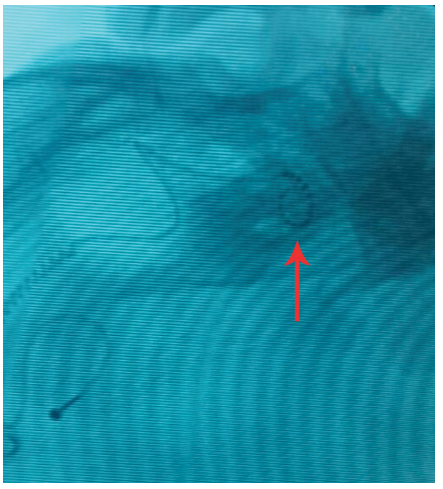


Рис.2. Интраоперационная рентгенография КИ. Стрелкой показано, что электрод находится в улитке, повторяя ее форму

Результаты слухоречевой реабилитации. Пациенты, которым КИ выполнили в июне 2017 г., имели следующие результаты: во время подключения речевых процессоров все дети дали реакцию на громкие звуки. Первая настроечная сессия была проведена через 5 мес. после операции.

Все дети постоянно носят речевой процессор и перешли на четвертую программу. Трое просят утром надеть процессор и сообщают о необходимости замены элементов питания, 4 – четко откликаются на имя, 3 – различают звуки по громкости и его наличие, 2 – начали различать родителей по голосам. 4 детей хорошо реагируют на бытовые звуки: стук в дверь, звук льющейся воды, звук дрели, пылесоса, фена, звонок телефона. Слышат звуки улицы, лай собаки, звук машины. 1 пациентка слышит скрип снега.

4 детей стали издавать различные вокализованные звуки, озвучивают животных, машинку. 1 мальчик четко произносит слова-обращения «мама, папа».

Условно-двигательная реакция вырабатывается у всех пациентов.

У девочки с оссификацией улитки после перенесенного менингита реабилитационный процесс после билатеральной имплантации идет медленнее по сравнению с другими детьми. КИ была проведена в два этапа с разницей в 1,5 мес. В развитии речи отмечается незначительная динамика. Девочка стала редко произносить лепетные слова.

6 февраля 2018 г. специалистами НКЦО (г. Москва) и НЦМ впервые совместно было проведено дистанционное подключение речевых процессоров 6 детям, которым КИ выполнили 16-17 декабря 2017 г. При подключении 5 детей дали четкую реакцию на громкие неречевые звуки. У 1 девочки с оссификацией улитки реакция была сомнительная. В течение недели реабилитационных занятий у этой пациентки выработана четкая условно-двигательная реакция. На низкие частоты реакция отмечалась с расстояния 6 м, на средние частоты – 2,5 м, на высокие – 0,5 м.

Выводы. Выполнение КИ в первые годы жизни показывает значительно лучшие результаты в реабилитации пациентов. Это является важным мотивационным фактором проведения данной операции на территории РС(Я), где не будет затрачиваться время на решение парамедицинских вопросов. С экономической точки зрения, проведение операции в регионе как для пациента, так и для местного самоуправления предпочтительно. Кроме того, появление новых кандидатов и наличие имплантированных пациентов диктуют необходимость укомплектования и обучения специалистов, занимающихся данной патологией.

Литература

1. Российский и международный опыт реализации программ универсального ауиологического скрининга новорожденных / Г.А. Таваркиладзе, Т.Г. Маркова, С.С. Чибисова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т.81, №2. - С. 7- 12.

Russian and international experience in the implementation of universal auological screening of newborns / G.A. Tavarkiladze, T.G. Markova, S.S. Chibisova [et al.]// Bulletin of otorhinolaryngology. – 2016. – Vol.81. - №2. - P.7-12.

2. Таварткиладзе Г.А. История кохлеарной имплантации / Г.А. Таварткиладзе // Вестник оториноларингологии. – 2016. - Т.81, №6. - С.4-7.

Tavartkiladze G.A. History of cochlear implantation /G.A. Tavartkiladze // Bulletin of otorhinolaryngology. – 2016. -Vol.81. - №6. - P.4-7.

3. Федосеев В.И. Эволюция хирургического вмешательства при кохлеарной имплантации в Российском научно-практическом центре аудиологии и слухопротезирования / В.И. Федосеев, Н.С. Дмитриев // Вестник оториноларингологии. – 2014. - №2. - С.17-20.

Fedoseev V.I. Evolution of surgical intervention in cochlear implantation at the Russian Scientific and Practical Center for Audiology and Hearing Aid / V.I. Fedoseev, N.S. Dmitriev // Bulletin of otorhinolaryngology. – 2014. - №2. - P.17-20.

4. Cejas I. Outcomes and benefits of pediatric cochlear implantation in children with additional disabilities: a review and report of family influences on outcomes / I. Cejas, M.F. Hoffman, A.L. Quittner // Pediatric Health Medicine Ther. – 2015. –Vol. 6. – P. 45-63.

5. Tokat T. Cochlear Implantation in Postmeningitic Deafness / T. Tokat, T. Catli, F. Bayrak [et. al.] // J. Craniofac. Surg. – 2018. – Vol.10. – P. 1097.

М.Б. Сувырина, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич, А.Р. Кобец, А.А. Иванова, А.В. Иванов

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНОГО ХАРАКТЕРА У НАСЕЛЕНИЯ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.24

УДК 616.314.17-008.1:616.311.2-002: 612.66]-084(571.6)ДВ

Проведено изучение распространенности и интенсивности болезней пародонта у населения Дальнего Востока России. При этом была выявлена неблагоприятная ситуация по заболеваемости, связанная с повышением выраженности клинического течения болезней пародонта с возрастом. Высокий уровень распространенности патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера диктует необходимость разработки и внедрения комплексной программы профилактики болезней пародонта.

Ключевые слова: заболевания пародонта, распространенность, интенсивность, факторы риска, общесоматические заболевания, уровень санитарной культуры, качество жизни, лечение, профилактика.

The prevalence and intensity of parodontium diseases among the population of the Far East of Russia has been studied. At the same time, an unfavorable morbidity situation was identified, associated with an increase in the severity of the clinical course of periodontal disease with age. The high prevalence of pathological processes of periodontal tissues of inflammatory-destructive nature dictates the need to develop and implement a comprehensive program for the prevention of periodontal diseases.

Keywords: parodontium diseases, prevalence, intensity, risk factors, somatic diseases, level of sanitary hygiene, quality of life, treatment, prevention.

ФГБОУ ДВГМУ (г. Хабаровск): **СУВЫРИНА Марина Борисовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, drsuwirina@rambler.ru, **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, декан фак-та, зав. кафедрой, dokdent@mail.ru, **КОБЕЦ Алина Радиевна** – клинический ординатор, a_dsf@fesmu.ru; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru; **ИВАНОВА Айталина Алексеевна** – ассистент кафедры МИ СВФУ; **ИВАНОВ Андриан Владимирович** – врач стоматолог ООО ЭМП клиники «Денталика» (г. Якутск).

Заболевания пародонта являются одной из наиболее распространенных и сложных патологий органов и тканей полости рта, с возрастом переходящей

в достаточно тяжелую форму с необходимостью проведения комплексного терапевтического, хирургического и ортопедического лечения [10, 18].

Определяющими факторами деструктивных изменений в тканях пародонта могут быть преимущественное употребление мягкой пищи, плохая гигиена, уменьшение секреции слюны, неудовлетворительное качество краевого соотношения реставрации, наличие ортодонтических аппаратов, аномалии преддверия полости рта и расположения зубов, механическое повреждение, ошибки при ортопедическом лечении и т.д. [2-6, 10, 14, 22].

Кроме местных факторов, определяющих распространенность хронических поражений тканей пародонта, отмечаются климатогеографические условия, содержание фтора в воде и продуктах питания, заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, возрастные изменения зубочелюстной системы и т.д. [3, 9, 11, 13, 21]. При этом на уровень заболеваемости оказывают непосредственное влияние недостаточная санитарно-гигиеническая грамотность и отсутствие со стороны населения мотивации к предупреждению заболеваний полости рта [1, 17, 18].

Знание этиотропных факторов и их превалирование в возрастном аспекте позволяет своевременно предотвратить появление и прогрессирование пародонтальной патологии, что, несомненно, приведет к уменьшению показателей заболеваемости и улучшению качества жизни пациентов [9, 12,14, 15, 18, 19].

Совершенствование комплексной стоматологической помощи, как правило, базируется на знаниях клинико-эпидемиологических особенностей патологических процессов органов и тканей полости рта. В связи с этим исследования, направленные на решение данных проблем, имеют важное теоретическое, научное и практическое значение.

Цель исследования – на основании комплексного клинико-эпидемиологического исследования болезней пародонта разработать рекомендации, направленные на совершенствование стоматологической помощи у населения.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с патологиями тканей пародонта. Исследования проводились в стоматологической поликлинике Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» и стоматологической клинике ООО «Евродент» (Якутск), а также стоматологической поликлинике «Уни-Стом» ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (Хабаровск). Всего было обследовано 467 чел., которые были разделены на 5 возрастных групп: 15-19 лет – 88 чел., 20-34 года– 93, 35-44года –85, 45-64 года – 134, 65 лет и старше – 67 чел. Распределение пациентов по гендерному признаку: мужчин – 251 чел., женщин – 216.

Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике, включало выявление жалоб на болезненность, отечность и кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, обнажение шеек и корней зубов, подвижность и адентию зубов, наличие пародонтальных карманов, наличие или отсутствие сопутствующей патологии в анамнезе (заболевания кровеносной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, эндокринологические заболевания).

Для оценки состояния тканей пародонта использованы следующие показатели: пародонтальный индекс PI (Рассел А., 1956), индекс кровоточивости по Мюллеману (Mulleman H.R., 1971). Распространенность и тяжесть заболеваемости тканей пародонта определяли на основании показателей коммунального пародонтального индекса CPI (1995). Глубину зубодесневых карманов измеряли с помощью градуированного пародонтологического зонда.

Обследование осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, определенными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2000), и требованиями, изложенными в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям.

Статистическая обработка данных исследования проводилась по стандартным методам вариационной статистики с вычислением средней величины, коэффициента ошибки, средней арифметической, стандартного квадратичного отклонения, коэффициента вариации с помощью пакетов прикладных программ «MicrosoftExcel» 2009 (MicrosoftCorporation, 2000-2016). Полученные результаты были сгруппированы по совокупности одинаковых признаков.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование выявило наличие определенных особенностей. Общий среднестатистический показатель распространенности болезней пародонта в обследованных возрастных группах составляет 62,76±0,28%, из них мужчин – 179 (59,45±0,31%), женщин – 113 (40,55±0,45%). Тем временем данные эпидемиологических показателей болезней пародонта в возрастных группах варьировали в различных пределах. Так, в группе 15-19 лет частота патологических процессов тканей пародонта составляет 89,15±0,08%, где с возрастом определяется ее повышение до возрастной группы 35-44 года и снижение в группе 65 лет и старше. Частота болезней пародонта в возрастной группе 20-34 года составляет 94,35±0,04%, а в возрастных группах 35-44 года и 45-64 года данные соответственно составляли 96,67±0,02% и 79,81±0,15%. При этом минимальный показатель распространенности определяется у лиц в возрастной группе 65 лет и старше, где он находился в пределах цифровых значений 64,53±0,27%.

Необходимо отметить, что в возрастных группах 15-19 лет, 20-34 года и 35-44 года определяются максимальные показатели над- и поддесневого камня, которые колебались в пределах от 43,25±0,45 до 48,12±0,39%. При этом в возрастных группах 45-64 года, 65 лет и старше данные характеризуют значительное их снижение – до 30,87±0,52% и 12,78±0,67%. Тем временем данные патологического пародонтального кармана претерпевают противоположные изменения, которые связаны с тенденцией максимального увеличения с возрастом. Так, в возрастной группе 15-19 лет показатель составлял 9,54±0,73%, а в группе 65 лет и старше – 81,96±0,14%.

Но в то же время в динамике показателей кровоточивости и здоровых десен отмечаются определенные клинические особенности, связанные с их снижением с возрастом. Так, у 15-19-летних данные здоровой десны и ее кровоточивости составляют 10,85±0,69% и 36,36±0,49%, тогда как в группе 65 лет и старше – соответственно 0,70±0,09% и 4,56±0,73%.

Следует отметить, что в динамике показателей интенсивности поражения тканей пародонта по индексу CPI были выявлены некоторые клинические особенности. Так, в показателях здоровых секстантов и кровоточивости десен определяется тенденция их сни-

жения с возрастом, где показатели в группе 15-19 лет составляли 0,58±0,76 и 2,14±0,74, а 65 лет и старше – соответственно были на уровне 0,02±0,01 и 0,14±0,04 (p<0,05). При этом в показателях секстантов, имеющих над- и поддесневой камень, с возрастом также отмечается их достоверно значимое снижение. Так, в группе 15-19 лет они находились на уровне 2,87±0,02, тогда как у лиц 65 лет и старше составили 0,54±0,04 (p<0,05). Тем временем, показатели патологического пародонтального кармана и неучтенных секстантов с возрастом значительно увеличиваются: в группе 15-19 лет они соответственно составляли 0,39±0,04 и 0,02±0,01, а в возрастной группе 65 лет и старше – 2,95±0,02 и 2,35±0,03 (p<0,05).

Важно подчеркнуть, что в структуре заболеваний пародонта имеются некоторые особенности, которые связаны с возрастом исследуемых. Так, в возрастной группе 15-19 лет в 84,61±0,33% случаев выявлялся хронический катаральный гингивит, 4,54±2,06% – гипертрофический гингивит. Реже у обследованных возрастных групп диагностировали пародонтоз – 3,87±0,73%. При этом основной причиной, определяющей тяжесть течения болезней пародонта у лиц возрастной группы 65 лет и старше (64,53±0,27%), является полиморбидный характер течения сопутствующих общих заболеваний. Полученные данные характеризуют о том, что в молодом возрасте наиболее часто встречается патология тканей пародонта легкой степени тяжести, реже средней и еще реже тяжелой степени, а с возрастом часто встречаются патологические процессы тканей пародонта с преобладанием воспалительно-деструктивного и реже обменно-дистрофического характера.

Следует отметить, что пародонтомы и идиопатические заболевания пародонта в ходе проведенных исследований не были выявлены. У 58,32±0,31% обследованных определяется плохая гигиена полости рта. При этом среднее значение индекса гигиены по Грину-Вермильону составляет 3,15, а пародонтального индекса – 1,54, индекса кровоточивости по Mullemann H.R. – 1,2. Такая ситуация обусловливает неблагоприятную тенденцию, оказывающую негативное влияние на уровень заболеваемости.

Заключение. Полученные результаты характеризуют высокую распространенность болезней пародонта среди различных возрастных групп населени. Это диктует необходимость дальнейшего совершенствования стоматологической помощи с разработкой и внедрением комплексной программы профилактики болезней пародонта.

Литература

1. Анализ и оценка потребности в стоматологической помощи жителей промышленных районов Якутии / А.Д. Семенов, И.Д. Ушницкий, А.С. Рогалева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – Т.53, №1. – С.40-42.

Analysis and assessment of need for dental care of inhabitants of industrial regions of Yakutia / A.D. Semenov, I.D. Ushnitsky, A.S. Rogaleva [et al.] //Yakut medical journal. – 2016. – V.53, №1. – P. 40-42.

2. Влияние акриловых базисных пластмасс различных производителей на параметры иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта / С.Ю. Мухлаев, Ю.Ю. Первов, А.В. Юркевич // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – №3. – С.56-58.

Influence of acrylic basic plastic of various manufactures on parameters of immune homeostasis of oral mucosa / S.Yu. Mukhlayev, Yu.Yu. Pervov, A.V. Yurkevich //Pacific medical journal. – 2014. – №3. – P. 56-58.

3. Изучение структурно-пролиферативных процессов в эпителии десны при изменениях состояния пародонта / Г.И. Оскольский, Л.М. Непомнящих, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2011. – №4. – С.92-94.

Study of structural and proliferative processes in gingiva epithelium at parodontium condition changes / G.I. Oskolsky, L.M. Nepomnyashchy, A.V. Yurkevich [et al.] // Yakut medical journal. – 2011. – №4. – P.92-94.

4. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, А.А. Иванова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – Т.61, №1. – С.83-86.

Clinical-epidemiological characteristic of pathological processes of parodontium tissues of inflammatory-destructive character / I.D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, A.A. Ivanova [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – V.61, №1. – P.83-86.

5. Клиническая оценка результатов лечения больных после увеличения межальвеолярного расстояния / А.В. Юркевич, Г.И. Оскольский, А.В. Щеглов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7-1. – С.204-206.

Clinical assessment of treatment results of patients after augmentation of interalveolar distance / A.V. Yurkevich, G.I. Oskolsky, A.V. Shcheglov [et al.] // Basic researches. – 2013. – №7-1. – P. 204-206.

6. Клиническая характеристика состояния органов и тканей полости рта у лиц пожилого возраста Республики Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, А.С. Рогалева, Ю.В. Чижов // Клиническая геронтология. - 2013. – Т.19, №1-2. – С.48-52.

Clinical characteristic of condition of organs and tissues of the oral cavity at elderly people of the Sakha Republic / I.D. Ushnitsky, A.S. Rogaleva, Yu.V. Chizhov // Clinical gerontology. - 2013. – V.19, №1-2. – P. 48-52.

7. Машейко А.В. Особенности стоматологического статуса женщин в различные триместры беременности / А.В. Машейко, А.С. Христенко // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: Матер. науч.-практич. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения Л.П. Иванова (в рамках Всероссийской студенческой олимпиады с международным участием «Стоматология Юга-2017»). – 2017. – С.104-107.

Masheiko A.V. Features of the dental status of females in various trimesters of pregnancy / A.V. Masheyko, A.S. Khristenko // Dentistry – science and practice, prospects of development. Materials of the scientific and practical conference devoted to the 90 anniversary since the birth of L.P. Ivanov (Russian student's Olympic Games with the international participation «South-2017 Odontology»). – 2017. – P.104-107.

8. Медико-географическая характеристика Севера и современные аспекты совершенствования стоматологической помощи / И.Д. Ушницкий, А.Д. Семенов, Е.Ю. Никифорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – Т.55, №3. – С.49-53.

Medical-geographical characteristic of the North and modern aspects of improvement of the dental care / I.D. Ushnitsky, A.D. Semenov, E.Yu. Nikiforova [et al.] // Yakut medical journal. – 2016. – V.55, №3. - P.49-53.

9. Морфологические и молекулярно-генетические аспекты ядрышкового организатора рибосом / А.В. Юркевич, Г.И. Оскольский, Ю.Ю. Первов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №1. – С.85-87.

Morphological and molecular and genetic aspects of the nucleolar organizer of ribosomes / A.V. Yurkevich, G.I. Oskolsky, Yu.Yu. Pervov // Pacific medical journal. – 2005. – №1. – P.85-87.

10. Оскольский Г.И. Морфометрическая характеристика структуры эпителия десны в норме и при хронических заболеваниях пародонта / Г.И. Оскольский, А.В. Юркевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – №1. – С.19-23.

The morphometric characteristic of structure of gingiva epithelium at normal and chronic diseases of parodontium / G.I. Oskolsky, A.V. Yurkevich // Far East medical journal. – 2004. – №1. – P. 19-23.

11. Патоморфологическое исследование слизистой оболочки десны при язвенной болезни желудка / А.В. Юркевич, Д.В. Мацюпа, Г.И. Оскольский // Сибирский консилиум. – 2005. – №4. – С.37-40.

A pathomorphologic research of gingiva mucosa at peptic ulcer of the stomach / A.V. Yurkevich, D.V. Matsyupa, G.I. Oskolsky // Siberian Consultation. – 2005. – №4. – P. 37-40.

12. Применение препаратов селена в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Д.А. Дыбов, А.В. Юркевич, А.В. Михальченко [и др.] // Клиническая стоматология. – 2017. – Т.84, №4. – С.26-29.

Use of selenium medication in treatment of inflammatory diseases of parodontium / D.A. Dybov, A.V. Yurkevich, A.V. Mikhalchenko [et al.] // Clinical odontology. – 2017. – V.84, №4. - P.26-29.

13. Садулаева А.С. Клиническая характеристика ортопедического статуса лиц старшей возрастной группы, проживающих в условиях Севера / А.С. Садулаева, И.Д. Ушницкий // Якутский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С.53-55.

Sadulayeva A.S. Clinical characteristic of orthopedic status of senior age group patients living in conditions of the North / A.S. Sadulayeva, I.D. Ushnitsky // Yakut medical journal. – 2011. – №2. – P.53-55.

14. Совершенствование организации стоматологической помощи в промышленных районах Республики Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, А.Д. Семенов, Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: Матер. краевой науч.-практич. конф. стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. – Чита, 2016. – С.116-123.

Improvement of the organization of the dental care in industrial regions of the Sakha Republic / I.D. Ushnitsky, A.D. Semenov, E.Yu. Nikiforova [et al.] // Topical issues of odontology and maxillofacial surgery. Materials of regional scientific and practical conference of dentists and maxillofacial surgeons. – Chita, 2016. – P.116-123.

15. Современные представления о структурных реакциях слизистой оболочки полости рта в процессе онтогенеза / Г.И. Оскольский, А.В. Юркевич, Ю.Ю. Первов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №2. – С.17-19.

Modern issues of structural reactions of oral mucosa in ontogenesis / G.I. Oskolsky, A.V. Yurkevich, Yu.Yu. Pervov // Pacific medical journal. – 2005. – №2. – P.17-19.

16. Социально-гигиенические аспекты формирования стоматологического статуса у лиц пожилого и старческого возраста в Якутии / А.С. Садулаева, И.Д. Ушницкий, С.А. Трифонов // Якутский медицинский журнал. – 2012. – Т.38, №2. – С.27-30.

Social-hygienic aspects of dental status development at patients of old and senile age in Yakutia / A.S. Sadulayeva, I.D. Ushnitsky, S.A. Trifonov // Yakut medical journal. – 2012. – V.38, №2. – P. 27-30.

17. Стоматологический статус беременных женщин в разные сроки беременности / М.Б. Сувырина, А.В. Машейко, А.С. Христенко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С.104-108.

Dental status of pregnant women in different periods of gestation / M.B. Suvyrina, A.V. Masheyko, A.S. Khristenko [et al.] // Far East medical journal. – 2017. – №4. – P. 104-108.

18. Стоматологический статус жителей промышленных районов Республики Саха (Якутия) / А.Д. Семенов, И.Д. Ушницкий, Р.И. Егоров // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: Сб. статей межрег. науч.-практич. конф., посвящ. 95-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2015. – С.86-90.

The dental status of inhabitants of industrial regions of the Sakha Republic / A.D. Semenov, I.D. Ushnitsky, R.I. Egorov // Contemporary issues and prospects of odontology development in the conditions of the North. The collection of articles of the regional scientific and practical conference devoted to the 95 anniversary of dental service of the Sakha Republic. – Yakutsk, 2015. – P. 86-90.

19. Стоматологический статус и социально-гигиеническая оценка коренных жителей Долгано-Ненецкого муниципального района Красноярского края и Республики Саха (Якутия) / А.Л. Багинский, Ю.В. Чижов, И.Д. Ушницкий [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: Сб. статей межрег. науч.-практич. конф., посвящ. 95-летию стоматологической службы РС(Я). – Якутск, 2015. – С.100-107.

The dental status and social-hygienic assessment of aboriginals of the Dolgan-Nenets municipal district of Krasnoyarsk Krai and the Sakha Republic (Yakutia) / A.L. Baginsky, Yu.V. Chizhov, I.D. Ushnitsky [et al.] // Contemporary problems and prospects of odontology development in the conditions of the North. The collection of articles of the regional scientific- practical conference devoted to the 95 anniversary of dentistry of the Sakha Republic. – Yakutsk, 2015. – P. 100-107.

20. Сувырина М.Б. Клинико-лабораторное обоснование стоматологической помощи женщинам в перименопаузе : автореф. ... дис. канд. мед. наук / М.Б. Сувырина. – Екатеринбург, 2002. – 23 с.

Suvyrina M.B. Clinical laboratory data of dental care to women in perimenopause: thesis... candidate of medical sciences / M.B. Suvyrina. - Ekaterinburg, 2002. – 23 p.

21. Юркевич А.В. Патоморфологический анализ слизистой оболочки десны при сахарном диабете и язвенной болезни желудка: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.В. Юркевич. – Новосибирск, 2005. – 36 с.

Yurkevich A.V. The pathomorphological analysis of gingiva mucosa at diabetes mellitus and peptic ulcer of the stomach: thesis...doctor of medical sciences / A.V. Yurkevich. – Novosibirsk, 2005. – 36 p.

22. Юркевич А.В. Структурно-пролиферативные процессы в слизистой оболочке десны при инсулиннезависимом сахарном диабете: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.В. Юркевич. – Новосибирск, 1999. – 22 с.

Yurkevich A.V. Structural and proliferative processes in gingiva mucosa at non-insulin-dependent diabetes mellitus: thesis... candidate of medical sciences / A.V. Yurkevich. – Novosibirsk, 1999. – 22 p.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

У.М. Лебедева

ПИТАНИЕ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.25

УДК 616.155.194.8

Изучено фактическое питание беременных женщин на основании эпидемиологического исследования. Установлено, что у большинства беременных рацион глубоко дефицитен по энергетической ценности и всем пищевым веществам. Изучены показатели «красной крови» (RBC, HGB, Ht, MCH, MCHC, MCV, RDW, PLT) и обмена железа (сывороточное железо, ферритин, трансферрин) у беременных, родильниц, новорождённых детей. Установлена высокая частота железодефицитных состояний у беременных женщин, родильниц и их новорождённых детей. Доказано, что дефицит железа негативно влияет на течение беременности, родов, состояние плода и новорождённого. Проведённый канонический корреляционный анализ выявил значимую взаимосвязь показателей крови в I и II триместрах с содержанием белка и минералов (железа, натрия, калия, кальция, магния, фосфора) в рационе матери.

Ключевые слова: беременные женщины, родильницы, новорожденные дети, фактическое питание, микронутриенты, показатели красной крови, ферритин сыворотки, железодефицитные состояния, железодефицитная анемия.

Actual nutrition of pregnant women was studied on a basis of epidemiological research. It is established that rations of a majority of the pregnant women are profoundly deficient in an energy value and all nutrients. Parameters of «red blood» (RBC, HGB, Ht, MCH, MCHC, MCV, RDW and PLT) and iron metabolism (serum iron, ferritin and transferrin) of the pregnant women, puerperas and newborns were studied. A high frequency of iron deficiency states among the pregnant women, puerperas and their newborns is determined. It is proved that the iron deficiency negatively affects a course of the pregnancy, childbirth, a condition of a fetus and newborn. A conducted canonical correlation analysis revealed a significant interrelation between the blood parameters in the first and second trimesters with protein content and minerals (iron, sodium, potassium, calcium, magnesium and phosphorus) in the mother's ration.

Keywords: pregnant women, puerperas, newborn children, actual nutrition, micronutrients, red blood parameters, serum ferritin, iron deficiency states, iron deficiency anemia.

Введение. До настоящего времени в мире не решена проблема дефицита микронутриентов. 2 млрд людей страдают от микроэлементной недостаточности, причем группу максимального риска составляют беременные женщины и дети до 5 лет [6]. Дефицит железа (ДЖ) занимает одно из лидирующих мест по распространенности во всех странах мира. По данным ВОЗ, опубликованным в 2008 г., 42% беременных женщин, 30% женщин репродуктивного возраста вне беременности, 47% детей до 5 лет и 12,7% мужчин страдают анемией, в половине случаев связанной с дефицитом железа

ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна – к.м.н., руковод. Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. диетолог МЗ РС(Я) и МЗ РФ в ДВФО, ulev@bk.ru.

[9, 10]. По данным N.J. Kassebaum и соавт. (2014), распространенность анемии в 187 исследованных странах составила 32,9%. Отмечено снижение её распространенности среди всех половозрастных групп, за исключением детей до 5 лет, среди которых данное заболевание выявлялось чаще в 2010 г. по сравнению с 1999 г. [5]. Частота встречаемости дефицита железа в мире неоднородна и прежде всего зависит от социоэкономических причин. В материалах United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition and International Food Policy Research Institute. Fourth Report of the World Nutrition Situation отмечено, что в странах с низким социально-экономическим уровнем у детей, страдающих различными дефицитными состояниями, ДЖ является самым частым микронутриентным недостатком. В индустриализированных странах, несмотря на то, что дефицитные состояния в последние годы стали встречаться значительно реже, железодефицитная анемия (ЖДА) остается самой распространенной формой анемии у детей раннего возраста [7, 8].

Наиболее «уязвимы» к развитию железодефицитных состояний (ЖДС) дети раннего возраста, подростки и беременные женщины. Так, в России, по данным различных авторов, частота ЖДА колеблется от 6 до 40% среди детского населения [1-3] и от 15 до 56% у беременных женщин [4].

В этой связи рациональное обеспечение женщин и детей эссенциальными микронутриентами, в том числе железом, приобретает особую актуальность в условиях Крайнего Севера, где много семей с низким социальным статусом, а структура питания населения имеет свои национальные особенности. В Республике Саха (Якутия) не снижается распространенность ЖДА у женщин репродуктивного возраста и младенцев, остаются высокими показатели материнской и младенческой смертности. Поэтому **целью** настоящего исследования является оценка распространенности железодефицитных состояний и железодефицитных анемий у беременных женщин, родильниц и новорожденных детей Республики Саха (Якутия) во взаимосвязи с фактическим питанием беременных женщин.

Материалы и методы исследования. В рамках настоящей работы комплексно обследовано 138 беременных женщин (средний возраст 27,6±0,41 лет), 118 родильниц и их новорождённых детей. Группы женщин формировались методом простой рандомизации из числа женщин, обратившихся в женскую консультацию в связи с настоящей беременностью. Все женщины и дети обследованы по единому протоколу. Общий объём проведённых исследований представлен в табл. 1.

Исследование состава периферической красной крови проводилось в лаборатории Республиканской больницы № 1-Национального центра медицины МЗ РС (Я) на гематологическом анализаторе Coulter counter (Швейцария). Оценка тяжести анемии проводилась по уровню гемоглобина: лёгкая степень – HBG 112–90 г/л, средняя – 90–70 г/л, тяжёлая – ниже 70 г/л (Шехтман М.М., 1999). У новорождённых, в первый день после рождения, нижней границей уровня гемоглобина в крови, согласно рекомендациям ВОЗ, считают уровень 194 г/л (Johnson TR, 1982).

Определение сывороточного железа, ферритина, трансферрина у беременных и их новорождённых проводилось в лаборатории мембранологии Научного центра здоровья детей, г. Москва. Концентрацию сывороточного железа определяли с использованием диагностической системы Synchron cx (Beckman). Для оценки содержания железа в депо у женщин и детей определяли содержание ферритина в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов и коммерческих наборов (ИФА-ферритин) фирмы «Алкор-Био», Россия. Трансферрин в сыворотке крови определяли методом иммунопреципитации на анализаторе Konelab фирмы Thermo Electron Corporation.

Оценка фактического питания, расчет продуктового набора и химического состава рационов, энергоценности и пищевых веществ проводились на основе опросника беременных женщин во второй половине беременности. Опросник разработан ФИЦ питания, биотехнологий и безопасности пищи (Москва) и адаптирован в соответствии с региональными особенностями традиций питания населения на Севере.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у большинства беременных рацион глубоко дефицитен по энергетической ценности и всем пищевым веществам. Потребление продуктов, содержащих животный белок (мясо, рыба, яйцо), овощей, фруктов и ягод было существенно ниже рекомендуемых величин (табл.2). Недостаточное обеспечение макронутриентами (белки, жиры, углеводы) выявлено у 80%; минералами – у 90%; витаминами – у 75%, железом – у 100% беременных женщин. Установлено, что по отношению к норме для беременных женщин потребление белков составило 75%, жиров – 96, углеводов – 68, витамина B1 – 55, витамина B2 – 72, витамина

Таблица 1

Виды и объём выполненных исследований

Вид исследований	Беременная женщина				Родильница	Новорождённый	Всего
	триместры беременности			перед родами			
	I	II	III				
Исследование крови							
RBC, × 10^{12}/л	138	125	118	92	118	118	709
HGB, г/л	138	125	118	92	118	118	709
Ht,%	138	125	118	92	118	118	709
MCV, фл	138	125	118	92	118	118	709
MCH, пг	138	125	118	92	118	118	709
MCHC, г/л	138	125	118	92	118	118	709
RDW, %	138	125	118	92			
Железо сыворотки, ммоль/л			42			42	84
Ферритин сыворотки, нг/мл	86		86			86	258
Трансферрин сыворотки, г/л			42			42	84

Исследование энергии и пищевых веществ у беременных женщин			
Энергия, ккал	122	Железо, мг/сут	122
Углеводы, г/сут	122	Кальций, мг/сут	122
Белки, г/сут	122	Фосфор, мг/сут	122
Жиры, г/сут	122	Калий, мг/сут	122
Этанол, г/сут	122	Магний, мг/сут	122
Витамин С, мг/сут	122	Моно- и дисахара, г/сут	122
Витамин B1, мг/сут	122	Крахмал, г/сут	122
Витамин B2, мг/сут	122	Клетчатка, г/сут	122
Витамин PP, мг/сут	122	Натрий, мг/сут	122
Ретинол, ретиноловый	122	Витамин А, мг/сут	122
эквивалент		Бета-каротин, мг/сут	122

PP – 72, витамина С – 63, витамина А (ретинола) – 77, магния – 60, фосфора – 88, калия – 83, кальция – 59, магния – 60% (табл.3). Все обследованные женщины потребляли железа в 3 раза меньше рекомендуемой нормы.

Клинические проявления дефицита железа в виде ЖДА до 13 нед. беременности диагностированы у трети обследованных беременных женщин, в срок 14–26 нед. – более чем у 70%, в III триместре – у 77,5% (Cochran Q-Test=89,75; p<0,000000).

Всем обследованным женщинам, согласно стандарту ведения беременных в Республике Саха (Якутия), назначали препараты железа (Сорбифер-дурулес). Несмотря на это, с течением беременности отмечено снижение содержания гемоглобина в периферической крови (ANOVA Fridman χ^2=73,37; p<0,00000). Уровень гемоглобина ниже нормы зарегистрирован у 26,8% в I триместре; у 61,7% во II триместре; у 70,0% и более женщин в III триместре и перед родами (табл.4).

Аналогичная закономерность выявлена для показателей гематокрита, среднего объёма эритроцитов, средней концентрации гемоглобина в 1 эритроците. Число эритроцитов ниже нормы было зарегистрировано у 17,4% женщин в I триместре, 54,4% – во II триместре, у 61,5% – в III триместре и у 64,1% – перед родами. Показатели гематокрита ниже нормы наблюдались у 78,9% в I триместре, у 34,4% – во II триместре, у 41,9% – в III триместре, у 42,4% женщин – перед родами. Значения MCV ниже нормы отмечены у 15,2% в I триместре, у 12,0% во II триместре, у 17,1% в III триместре, у 19,6% женщин – перед родами. Показатели MCHC в соответствующие периоды наблюдения регистрировались на уровне ниже нормы у 4,4; 2,4; 0,9; 1,1% женщин. Уровень MCH ниже нормы выявлен у 3,6% в I триместре, у 2,4% во II триместре. Анизоцитоз (RDW) выше нормы диагностирован у 59,4% в I триместре, у 64,0% – во II триместре, у 73,7% – в III триместре, у 76,3% женщин – перед родами.

Показатели красной крови родильниц представлены в табл.5. Число эритроцитов ниже нормальных значений наблюдалось у 47,9% родильниц, низкое содержание гемоглобина – у 62,9%, гематокрита – у 84,9%, MCH – у 1,3%, MCHC – у 2,5%, PLT – у 1,3% женщин после родов.

Что касается новорождённых (табл.6.), то у 56,6% число эритроцитов было ниже нормы, у 47,3% отмечено низкое содержание гемоглобина, у 65,7 – гематокрита, у 40,9 – MCV, у 24,2 – MCH, у 95,4 – MCHC, у 4,6% – PLT.

Таким образом, в I триместре среднее количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрита соответствовали норме. Со II триместра к моменту родов вышеперечисленные показатели снижались. Например, снижение эритроцитов в I триместре имело 17,4%, во II – 54,4%, в III – 61,5% и перед родами – 64,1% женщин. Соответствующая закономерность отмечена для гемоглобина, гематокрита. При этом с увеличением срока беременности (от I триместра до родов) возрастала частота выявления в периферической крови анизоцитоза.

Таблица 2

Среднесуточное потребление отдельных групп продуктов питания

Продукты питания	Рекомендуемый объём, г/сут	Фактическое потребление, г/сут		
		M	m	s
Мясо и мясопродукты	180	156,0	9,8	108,9
Рыба и рыбопродукты	100	34,5	7,0	77,7
Молоко и молочные продукты	250	435,6	39,1	431,4
Масло животное	20	15,5	1,8	20,3
Кулинарный жир и растительное масло	25	15,6	0,9	10,9
Хлеб и хлебобулочные изделия, макаронные изделия	100	185,1	10,2	113,4
Картофель	300	164,8	12,3	136,1
Овощи (кроме картофеля)	500	127,5	9,1	100,7
Фрукты и ягоды	250	143,5	14,15	156,3
Сахар и сладости	50	77,7	6,4	71,1
Яйца	47	30,2	4,1	45,2

Таблица 3

Среднесуточное потребление основных витаминов и железа

Витамины и минералы	Рекомендуемые объёмы	Фактическое потребление		
		M	m	s
A, мг	1,5	0,8	0,2	2,1
B_1, мг	1,7	0,9	0,03	0,4
B_2, мг	1,8	1,3	0,1	0,8
PP, мг	19	13,1	0,5	5,7
C, мг	90–100	63,3	4,5	49,4
Бета-каротин, мг	3,5	1,9	0,2	1,9
Ретинол, рет.экв.	1200–1400	1087,6	193,6	2137,9
Железо, мг	38	14,7	0,5	5,4

Таблица 4

Динамика показателей гемоглобина крови в разные сроки беременности

Срок наблюдения	n	Гемоглобин, г/л						Референтные значения
		M	s	m	Min	Max	95%ДИ	
I триместр	138	121,3	12,4	1,1	81	147	119,2–123,4	120–145
II триместр	125	114,7	10,1	0,9	86	144	112,9–116,5	115–130
III триместр	118	111,8	9,9	0,9	85	133	109,9–113,6	112–130
Перед родами	118	111,6	9,9	1,0	82	128	109,6–113,7	112–130

ANOVA: Fridman χ^2=73,37, p<0,00000.

Таблица 5

Показатели красной крови у родильниц

Показатель	n	M	s	m	Min	Max	95%ДИ	Референтные значения
RBC, $\times 10^{12}$/л	118	3,7	0,5	0,05	2,0	5,1	3,6–3,8	3,5–4,5
HGB, г/л	118	113,8	15,6	1,4	73	156	110,9–116,7	115–130
Ht, %	118	32,3	3,7	0,4	20,8	40,2	31,5–33,0	36–42
MCV, фл	118	91,4	5,9	0,7	76,3	101,3	90,1–92,7	80–95
MCH, пг	118	30,7	2,4	0,3	20,6	35,6	30,1–31,2	24,5–39,2
MCHC, г/л	118	33,5	2,1	0,2	29,2	39,3	32,9–33,9	30–36
PLT, $\times 10^9$/л	118	246,7	69,6	7,8	139	467	231,1–262,3	140–400

Таблица 6

Показатели красной крови у новорождённых детей

Показатель	n	M	s	m	Min	Max	95%ДИ	Референтные значения
RBC, $\times 10^{12}$/л	118	5,0	0,8	0,1	3,0	6,7	4,9–5,1	5,3–5,9
HGB, г/л	118	186,9	26,5	2,5	97	256	181,9–191,9	194–208
Ht, %	118	49,3	7,9	0,9	29,1	69,5	47,4–51,3	56–58
MCV, фл	118	108,5	6,3	0,8	81,4	124,6	106,9–110,1	108–110
MCH, пг	118	36,5	2,5	0,3	26,7	44,6	35,8–37,1	35–37
MCHC, г/л	118	33,8	2,1	0,3	30,4	44,3	33,2–34,3	33–36
PLT, $\times 10^9$/л	118	284,9	79,1	9,7	70	492	265,4–304,3	273

Таблица 7

Содержание ферритина в сыворотке крови в разные сроки наблюдения

Срок наблюдения	n	M	s	m	Min	Max	95%ДИ	Реф. значения, нг/мл
10–12 нед. гестации	138	29,0	27,2	2,3	1,0	144,3	24,4–33,7	55–90
34–36 нед. гестации	118	13,7	12,4	1,3	0,9	71,3	11,0–16,4	10–16
Пуповинная кровь	118	153,0	100,4	10,8	13,9	532,5	131,5–174,5	200–400

Таблица 8

Содержание трансферрина в сыворотке крови в разные сроки наблюдения

Срок наблюдения	n	M	s	m	Min	Max	95%ДИ	Реф. значения, г/л
34–36 нед. гестации	118	4,9	1,39	0,22	2,3	7,6	4,5–5,4	3,05
Пуповинная кровь	118	2,2	0,51	0,08	1,3	3,2	2,0–2,3	1,3–2,75

Показатель сывороточного железа ниже нормы отмечен у 21,7% женщин на 34–36-й нед. беременности и у 4,9% новорождённых. Уровень сывороточного ферритина ниже нормы диагностирован у 87,4% в I триместре, у 29,8% женщин – в III триместре, у 77,9% новорождённых (табл.7).

Значения сывороточного трансферрина были выше референтных значений у 66,7% беременных в II триместре (табл. 8).

Таким образом, латентный дефицит железа (по уровню ферритина) выявлен у 87,4% женщин в I триместре, у 29,8% – в III триместре беременности и у 77,9% новорождённых в раннем постнатальном периоде, что свидетельствует об очень высокой частоте железодефицитных состояний у матери и ребёнка в Республике Саха (Якутия).

Заключение. Снижение показателей красной крови прогностически неблагоприятно влияет на течение беременности, родов, состояние плода и новорождённого. Установлено, что 47,3% новорождённых в раннем постнатальном периоде имеют дефицит железа (по уровню гемоглобина). Латентный дефицит железа (по уровню сывороточного ферритина) диагностирован у 87,4% женщин в I, у 29,8% – в III триместрах беременности и у 77,9% новорождённых в раннем постнатальном периоде. Проведённый канонический корреляционный анализ свидетельствует о взаимосвязи показателей состава периферической красной крови с обеспечением рациона матери белками (Canonical R=0,46, χ^2=32,29, p<0,04), минеральными веществами (железо, натрий, калий, кальций, магний, фосфор) (Canonical R=0,45, χ^2=35,63, p<0,05). Наиболее сильный вклад в коэффициент корреляции вносят из состава периферической красной крови Ht в I и II триместрах, а из микронутриентов по порядковой значимости вносят калий (R=0,68; p<0,05), железо (R=0,38; p<0,05), фосфор (R=0,32; p<0,05), кальций (R=0,27; p<0,05), натрий (R=0,23; p<0,05). У магния (R=0,03; p<0,05) вклад в коэффициент корреляции с Ht оказался меньше всех указанных микроэлементов. Проведённый канонический корреляционный анализ выявил значимую положительную связь между уровнем HGB (R=0,60; p<0,05) и энергетической ценностью рациона (R=0,56; p<0,05) и потреблением витаминов B_2 (R=0,68; p<0,05), B_1 (R=0,35; p<0,05). Таким образом, установлена стастистически значимая каноническая корреляция МСНС в I и II триместрах с белками, Ht в I и II триместрах с минералами (железо, натрий, калий, кальций, магний, фосфор), HGB родильницы и новорождённого с энергетической ценностью рациона беременной, обеспеченностью витаминами группы В. Результаты проведённого логистического регрессионного анализа позволили установить, что состояние новорождённого наиболее тесно связано с обеспеченностью рациона матери бета-каротином (B=1,015; p<0,05), уровнем гемоглобина женщины в I триместре (B=-0,573; p<0,018) и перед родами (B=0,423; p<0,014).

Таким образом, знания о статистически значимых связях параметров питания беременной женщины с нарушениями периода беременности, осложнений в родах и патологии плода и здоровья новорожденного необходимы при выборе коррекции питания матери и ребенка, тем самым, профилактики ЖДС и ЖДА.

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Лебедева Ульяна Михайловна, ORCID https://orcid.org/0000-0002-8990-3876.

Статья написана в рамках выполнения Государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, государственный регистрационный номер: 17.6344.2017/БЧ и гранта РФФИ на реализацию научного проекта №17-21-08001-ОГН.

Литература

1. Захарова И.Н. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Н. Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 60–62;

Zakharova I.N. Modern aspects of diagnostics and treatment of iron deficiency states in children / I.N. Zakharova, N.A. Korovina, N.E. Malova // Current Pediatrics. – 2002. – V.1. – №1. – P.60–62.

2. Коровина Н.А. Железодефицитные анемии у детей. Рук-во для врачей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова. – М., 2001: 64.

Korovina N.A. Iron deficiency anemias in children / N.A. Korovina, A.L. Zaplatnikov, I.N. Zakharova // Handbook for doctors. – M., 2001. – 64 p.

3. Хотимченко С.А. Распространенность и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора / С.А. Хотимченко, И.А. Алексеева, А.К. Батурин// Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 1. – С. 21–29.

Khotimchenko S.A. Prevalence and prophylaxis of iron deficiency in children and pregnant women: effect of food factor / S.A. Khotimchenko, I.A. Alekseeva, A.K. Baturin // Russian Pediatric Journal. – 1999. – V.1. – P. 21-29.

4. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность / М.М. Шехтман // Гинекология. – 2000. – 2: 6: 164–171.

Shekhtman M.M. Iron deficiency anemia and pregnancy / M.M. Shekhtman // Gynecology. – 2000. – 2: 6: 164–171.

5. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 / N.J. Kassebaum, R. Jasrasaria, M. Naghavi [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 123 (5). – P. 615-624;

6. Baileya R.L. The Epidemiology of Global Micronutrient Defi ciencies / R.L. Baileya, K.P. West Jr., R.E. Blac // Ann. Nutr. Metab. – 2015. – Vol. 66 (suppl 2). – P. 22-33;

7. Sherry B. Continuation of the decline in prevalence of anemia in low-income infants and children in five states / Sherry B., Mei Z., Yip R. // Pediatrics. 2001; 107 (4).

8. United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition and International Food Policy Research Institute. Fourth Report of the World Nutrition Situation. Geneva, Switzerland: United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition; 2000;

9. McLean E., Cogswell M., Egli I. [et al.] Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005 // Public Health Nutr. 2009. Vol. 12. P. 444-454;

10. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005 / Benoist B., McLean E., Egli I. [et al.] Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2008;

С.И. Софронова, А.Н. Романова

ОЦЕНКА СУММАРНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.26

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Получены данные о высокой частоте артериальной гипертонии у коренного населения арктической зоны Якутии. Установлено, что у лиц с артериальной гипертонией возрастает 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суммарный сердечно-сосудистый риск, коренное население, Якутия.

Data on the high frequency of arterial hypertension in the indigenous population of the Arctic zone of Yakutia were obtained. It is established that the 10-year risk of death from cardiovascular complications increases in people with arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, total cardiovascular risk, indigenous population, Yakutia.

Сердечно-сосудистые заболевания в Якутии, как и в целом по России, в структуре всех причин смертности населения занимают лидирующее положение (45,4%). По данным Госкомстата, в РС(Я) с 2013 по 2015 г. заболеваемость населения болезнями системы кровообращения (БСК) сохраняется на одном уровне, а смертность снизилась незначительно (на 0,9%). Несмотря на то, что отмечается тенденция к снижению смертности от БСК (403,7 в 2013 г., 406,5 в 2014 г., 386,7 в 2015 г. на 100 тыс. чел. населения), смертность от ИБС имеет тенденцию к росту (152,3; 162,7; 167,5), в том числе от инфаркта миокарда (23,6; 23,2; 37,7 на 100 тыс. чел. населения соответственно).

В настоящее время известно более 200 факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Для комплексного учета их влияния и возможных взаимодействий широкое распространение получила стратегия оценки суммарного сердечно-сосудистого риска. Наиболее часто в клинической практике используются Фрамингемская шкала риска и европейская шкала риска SCORE. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) разработана для оценки риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет. Основой для шкалы послужили данные когортных исследований, проведенных в 12 странах Европы (включая Россию), с общей численностью 205 178 чел. [2,3].

Цель исследования – оценить суммарный сердечно-сосудистый риск у коренного населения, проживающего в арктической зоне Якутии.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели была организована экспедиция в отдаленные труднодоступные районы арктической зоны республики: Томпонский, Нижнеколымский, Среднеколымский, Верхнеколымский, Анабарский. Проведен скрининг взрослого населения с участием кардиолога, невролога, эндокринолога, терапевта, гастроэнтеролога, врача УЗ диагностики, врача эндоскописта. Всего осмотрено 686 чел. в возрасте от 20 до 70 лет. Из числа осмотренных лиц было отобрано 529 чел. – представителей коренного населения Якутии (якуты, юкагиры, эвены, эвенки, долганы, чукчи) (таблица). Условно районы были разделены на 3 зоны: Томпонский район (Томпо), колымская группа улусов (Колыма), Анабарский район (Анабар). Выборка формировалась согласно спискам работников, находящимся в администрации поселков. Отклик составил 76%. Средний возраст респондентов составил 45,59±0,55 лет.

Критерии включения: представители коренного населения Якутии (якуты, долганы, эвены, эвенки, чукчи, юкагиры).

Критерии исключения: представители некоренной национальности.

Исследование проходило согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

За артериальную гипертонию принимался уровень АД≥140/90 мм рт.ст. (Российские рекомендации, разработанные Комитетом экспертов ВНОК, 2004; 2009).

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований, сдачу крови; антропометрическое обследование с измерением роста и массы тела; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым воздержанием от пищи.

Лабораторные методы исследования включали определение липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП), уровня глюкозы.

При опросе о курении курящими считались лица, выкуривавшие по крайней мере одну сигарету (папиросу) в сутки в течение последних 12 мес. (Neaton J.D., 1992).

Методика определения суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE приведена на рис.1. Выбирается та часть шкалы, которая соответствует полу, возрасту и статусу курения респондента. Далее учитываются систолическое АД (мм рт.ст.) и ОХС (моль/л). Цифра в найденной клетке показывает 10-летний суммарный сердечно-сосудистый риск смерти респондента. Уровень суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале

Этнический состав коренного населения арктической зоны Якутии

	Якуты	Долганы	Эвены	Эвенки	Юкагиры	Чукчи
Всего	119	85	141	67	77	40
Мужчины, n (%)	30 (25,2)	26 (30,6)	51 (36,2)	13 (19,4)	34 (44,2)	20 (50)
Женщины, n (%)	89 (74,8)	59 (69,4)	90 (63,8)	54 (80,6)	43 (55,8)	20 (50)
Средний возраст, лет	48,94±0,99	44,93±1,56	43,02±0,98	48,37±1,64	46,49±1,54	39,73±1,93

ЯНЦ КМП: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., зав. отделом, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru.

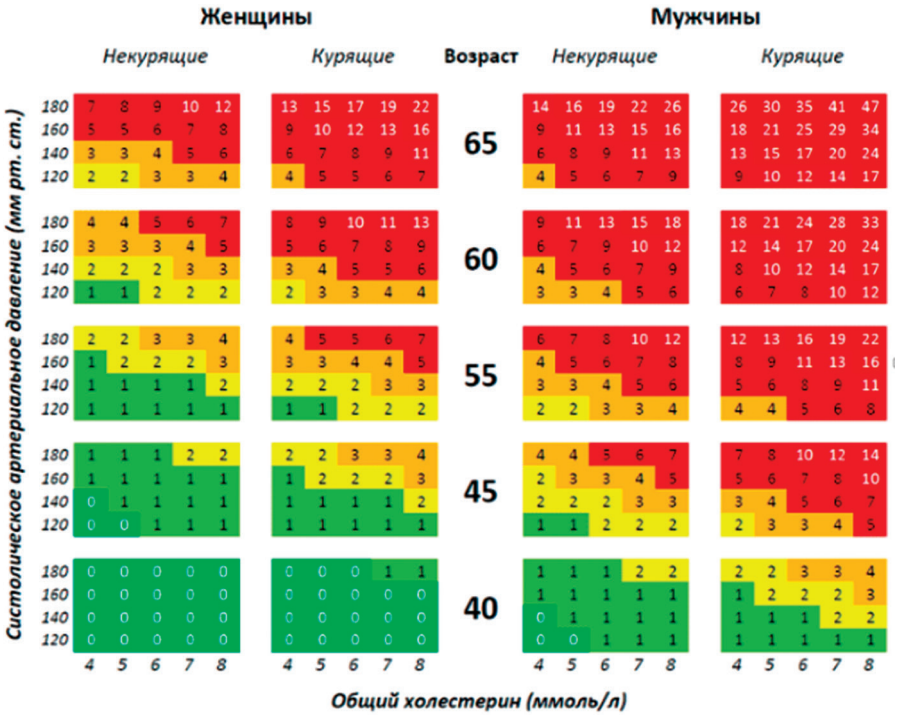


Рис.1. Шкала 10-летнего суммарного сердечно-сосудистого риска смерти SCORE (%)

SCORE считается: менее 1% – низким, от 1 до 5% – средним или умеренно повышенным, от 5 до 10% – высоким, >10% – очень высоким.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя пакет программ SPSS (версия 17.0). Данные представлены как M±m, где M – среднее значение величины признака, а m – средняя ошибка величины признака. Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

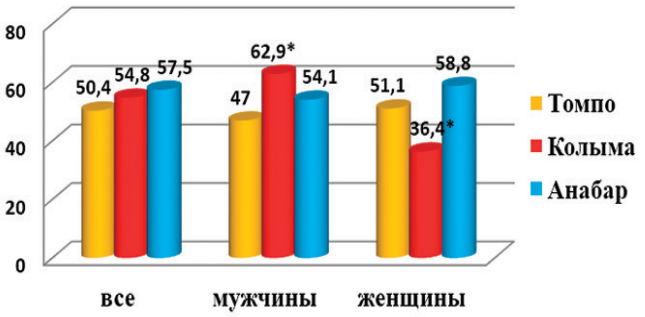


Рис.2. Распространенность артериальной гипертонии у взрослого населения арктической зоны Якутии

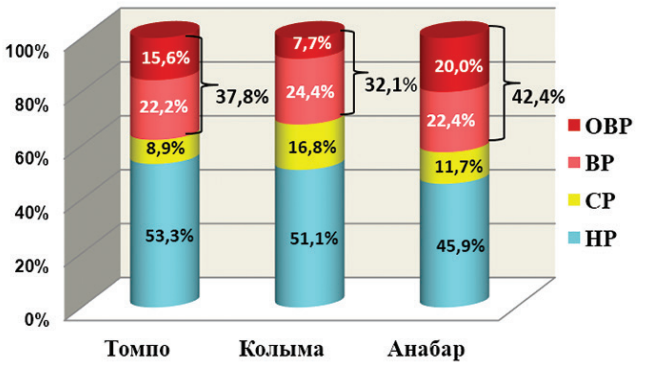


Рис.3. Оценка 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE у жителей Томпонского, Анабарского и колымской группы улусов. Здесь и далее: НР– низкий риск, СР– средний риск, ВР– высокий риск, ОВР– очень высокий риск

Результаты и обсуждение. По результатам комплексного медицинского осмотра у более половины населения в исследуемых районах отмечалась высокая распространенность артериальной гипертонии, от 50,4% в Томпонском районе до 57,5% в Анабарском (рис.2). У мужчин колымской группы артериальная гипертония встречалась значимо чаще по сравнению с женщинами (62,9% против 36,4). В остальных районах артериальная гипертония отмечалась чаще у женщин (различия статистически незначимые). В основном регистрировалась гипертоническая болезнь 2-й стадии. Столь высокая частота артериальной гипертонии, возможно, обусловлена низкой медицинской грамотностью населения, приоритетом монотерапии гипотензивными препаратами, отсутствием эффективных комбинированных гипотензивных препаратов последнего поколения.

Нами проведена оценка 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE в общей популяции и у лиц с артериальной гипертонией. Для определения риска из числа респондентов были отобраны лица в возрасте от 40 до 65 лет: из Томпонского района – 89 чел., колымской группы улусов – 139, Анабарского района – 205. Частота высокого и очень высокого риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет (>5%) в общей популяции составила от 32,1 до 42,4% (рис.3). У лиц с артериальной гипертонией суммарный риск смерти возрастает до 54,9% в Томпонском районе, 45,5% в колымской группе, 58,1% в Анабарском районе (рис. 4).

Заключение. Таким образом, нами получены данные о высокой частоте артериальной гипертонии у коренного

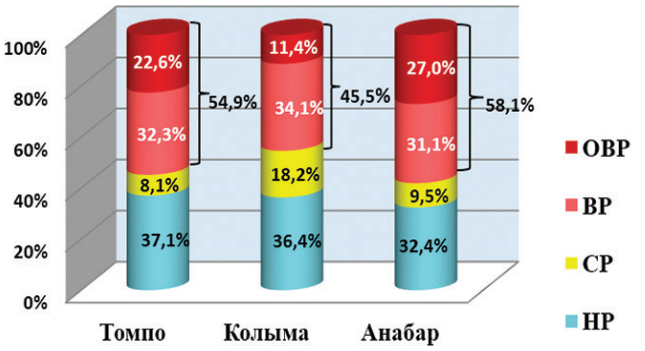


Рис.4. Оценка 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE у лиц с артериальной гипертонией

населения арктической зоны Якутии. Артериальная гипертония порой трудно корригируется монотерапией гипотензивными препаратами. Установлено, что при артериальной гипертонии возрастает 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Транспортная отдаленность, изменение традиционного уклада жизни, однообразное углеводно-жировое питание, дороговизна продуктов растительного происхождения, а также отсутствие на местах эффективных современных комбинированных гипотензивных препаратов приводят к неуклонному росту заболеваемости болезнями системы кровообращения, приводящему к таким грозным осложнениям, как ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения всех факторов, влияющих на формирование здоровья населения в труднодоступных районах Якутии.

Исследование проводилось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии», НИОКР «Разработка новых технологий лечения и прогнозирования риска артериальной гипертензии и инсульта в Республике Саха (Якутия)» (Госконтракт №1133).

Литература

1. Здравоохранение в Республике Саха (Якутия): Статистический сборник / Саха (Якутия)стат. – Якутск, 2016. – 159 с.

Health in the Republic Sakha (Yakutia): statistical collection / Sakha (Yakutia) stat. – Yakutsk, 2016. – 159 p.

2. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. Conroy, K. Pyörälä, A. Fitzgerald // Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003.

3. De Backer Guy. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) / Guy De Backer, Ettore Ambrosioni, Knut Borch-Johnsen [et al.] // European Heart Journal, Volume 24, Issue 17, 1 September 2003. – P. 1601–1610.

Т.К. Сунхалырова, В.В. Додохов, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов

ДИФФУЗНО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.27

УДК 616.441-008.61 (575.162)

В статье представлены исторические и современные представления о диффузно-токсическом зобе (ДТЗ), о новых подходах в лечении, диагностике и результаты исследований зарубежных и отечественных ученых о роли генетических факторов в развитии ДТЗ. В Республике Саха (Якутия) доля ДТЗ в структуре эндокринной патологии занимает 2,3%. По частоте встречаемости ДТЗ на первых местах находятся арктические районы.

Ключевые слова: щитовидная железа, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, генетические маркеры, генетическая предрасположенность.

The article presents historical and modern ideas about Graves' disease (GD), new approaches in treatment and diagnostics and the results of studies of foreign and domestic scientists on the role of genetic factors in the development of GD. In the Republic of Sakha (Yakutia), the share of GD in the structure of endocrine pathology ranks 2.3%. The Arctic regions are in the first places by the frequency of occurrence of GD.

Keywords: thyroid gland, Graves' disease, thyrotoxicosis, genetic markers, genetic predisposition.

Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) – генетически обусловленное аутоиммунное заболевание. Нарушения передаются по наследству от родителей к детям. Стойкое патологическое повышение продукции тиреоидных гормонов происходит из-за тиреостимулирующих антител, которые более активны, чем тиреоидные гормоны, и действуют дольше. По сути, антитела имитируют действие естественного тиреоидного гормона, они способны усиливать синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Антитела образуются в результате выработки организмом «неправильных» Т-лимфоцитов (супрессоров), которые вместо контроля адекватности иммунного ответа начинают разрушать щитовидную железу.

Первые упоминания об этом заболевании сделаны в 1722 г. ирландским врачом Ивес С., а затем в 1786 г. более подробно описал английский врач Парри (1786 г.). Наиболее известное описание этого заболевания сделано в 1835 г. Робертом Грейвсом, а в 1840 г. немецкий врач Карл Базедов подробно описал 4 случая течения заболевания и выделил классическую «мерзебургскую триаду» характерных симптомов: пучеглазие, зоб и тахикардия.

Мнения исследователей о генетической обусловленности этого заболевания расходятся. Одни авторы считают, что оно наследуется по AR-типу, другие – по AD-типу, а некоторые утверждают, что имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования.

Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболеть составляет 60%; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Выдающийся отечественный клиницист С.П. Боткин (1884 г.) писал о влиянии психической травмы как на развитие, так и течение ДТЗ. Также, по данным советского эндокринолога Н.А. Шерешевского, у 80% больных этим заболеванием в анамнезе установлены психические травмы. В.Г. Баранов с соавт. (1961) установили связь с психической травмой у 7,5% опрошенных из 480 больных этим заболеванием. А по мнению Trotter и др. (1962), психическая травма явной связи с развитием заболевания не имеет.

Ученые также предполагают о взаимосвязи развития ДТЗ с обеспеченностью организма цинком. В исследованиях Д.С. Виниченко с соавт. (2016 г. показано, что у больных диффузно-токсическим зобом в 70% случаев уровень цинка в волосах снижен [12].

ЯНЦ КМП: **СУНХАЛЫРОВА Татьяна Константиновна** – м.н.с., **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – к.б.н., с.н.с., ст. преподаватель ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», dodoxv@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая ДТЗ и аутоиммунный тиреоидит (АИТ), являются распространенными и затрагивают до 5% населения в целом. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании генетического вклада в этиологию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Были идентифицированы и охарактеризованы несколько генов восприимчивости к этим заболеваниям. Так были обнаружены гены предрасположенности к ДТЗ, АИТ, а также к обоим заболеваниям.

Считается, что ДТЗ является заболеванием, при котором генетические особенности иммунитета реализуются на фоне факторов окружающей среды, таких как стресс, вирусные инфекции, применение противовирусных препаратов, избыток в организме йода.

Первым идентифицированным локусом гена предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы был локус генома человека – лейкоцита-антигена DR (HLA-DR) [26].

В настоящее время установлено тесное сцепление ряда антигенов большого комплекса гистосовместимости (DW3, CW4, B8, BO3, B27, A3, AT A28) и ДТЗ. В большинстве случаев описывается наличие у больных диффузным токсическим зобом аллели HLA-B8 BW-35. Доказана также связь заболевания с антигенами HLA DR3. При этом сообщается о росте частоты встречаемости антигена HLA DW3 у лиц с рецидивами тиреотоксикоза [2, 13, 15, 18, 23, 24, 27].

Исследование кавказских больных с ДТЗ показало высокую распространённость гаплотипа DRB1*03 DQA1*05 DQB1*02, что указывает на ассоциацию с заболеванием [30].

При изучении распределения аллелей локусов HLA-B, C, DRB1, DQA1 и DQB1 среди 500 пациентов и контрольных групп из Великобритании было отмечено, что самая сильная связь была с HLA*C, а следующим, наиболее сильно ассоциированным локусом был DRB1 [20].

В 2011 г. (Chen et al.) были опубликованы результаты исследований ассоциации HLA с ДТЗ у азиатского населения, в котором авторы обнаружили, что HLA-DPB1*05:01 был основным геном, предрасполагающим к ДТЗ среди китайцев-ханьцев.

Сравнительно мало исследований по HLA-ассоциациям с GD были проведены среди представителей негроидной расы. И в основном исследования проводились на ограниченном числе пациентов, и только в исследованиях M.A. Omar с соавт. обнаружена ассоциация с вариантом DRB1*03 [25].

Итальянскими исследователями были обнаружены три SNP маркера rs13097181, rs763313 и rs6792646 – в локусе 3q, которые показали незначительную ассоциацию (p <0,05). Также обнаружены значительные ассоциации с геном тиреотропного гормонального рецептора (TSHR), цитотоксическим геном Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4) и геном тиреоглобулина (TG) [21].

В настоящее время достаточно изучена роль иммунологических и генетических факторов в развитии ДТЗ [1, 2, 7], в последние годы стали актуальны исследования в области использования иммунологических, генетических и морфологических маркеров в прогнозировании результатов консервативного и оперативного лечения ДТЗ [1, 9].

В ходе исследования Л.В. Трухина выявила наиболее информативные факторы риска постоперационного рецидива ДТЗ, к которым относятся иммунологические показатели АТ и рТТГ и АТ к ТПО. Также в ее работе показано, что полиморфизм генетических маркеров D6S1271 и D6S2414 (HLA DQ) невозможно использовать для прогнозирования исходов хирургического лечения [16].

Диагностика ДТЗ состоит из исследования гормонов щитовидной железы, визуально-пальпаторной оценки и ультразвукового исследования. Основные жалобы пациентов связаны с сердечно-сосудистыми (тахикардия), неврологическими нарушениями и эндокринной офтальмопатией (офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия). При осмотре щитовидная железа диффузно увеличена, безболезненна, подвижна, умеренной плотности, из-за значительного кровоснабжения может прослушиваться систолический шум. При исследовании гормонов повышена концентрация свободного тироксина и трийодтиронина, снижена продукция тиреотропного гормона. При УЗИ выявляются диффузное увеличение щитовидной железы, гипоэхогенность структуры, значительное усиление кровотока в ткани, при проведении сцинтиграфии с 99mTc – диффузное усиление захвата изотопа железой (131I и 99mTc). «На ЭКГ отмечают учащение сердечных сокращений, наблюдают высокие заостренные зубцы P и T, в осложненных случаях – мерцание предсердий, экстрасистолию, депрессию сегмента ST, отрицательный зубец T. У 1/3 больных выявляют признаки гипертрофии левого желудочка функционального характера, исчезающие после устранения тиреотоксикоза» [5].

В 1871 г. Листером была проведена первая в мире операция по поводу ДТЗ. В России первое хирургическое вмешательство на щитовидную железу при ДТЗ выполнено И.Д. Сарычевым в 1893 г. в Москве [10]. Разработанная О.В. Николаевым (1952 г.) методика резекции щитовидной железы была широко распространена в СССР. Эффективный метод консервативного лечения с использованием тиреостатических препаратов был предложен E.B. Astwood в 1943 г.

В настоящее время существует три основных метода лечения ДТЗ – медикаментозный, хирургический и радиологический. Отношение к последней методике у разных стран неоднозначное [11]. Основным и широко распространенным подходом из-за относительно высокого лечебного эффекта является консервативная терапия. Но терапия тиреостатиками имеет свои недостатки по причине высокого риска рецидива заболевания и возникновения осложнений. Во многих европейских странах, США и Канаде все большее значение приобретает использование искусственного радиоактивного изотопа йода (йод-131), так как является относительно простым и наиболее экономичным. При этом многие исследователи полагают, что радиойодтерапия отрицательно влияет на течение эндокринной офтальмопатии (ЭОП) [2, 22, 29, 31]. В исследованиях, проведённых А.В. Древаль, А.Ф. Цыб и др. (2007), ухудшение течения ЭОП после радиойодтерапии наблюдалось у 47,7% больных. При этом они утверждают, что проведение лечения офтальмопатии до применения радиойодтерапии улучшает течение эндокринной офтальмопатии после радиойодтерапии [11].

Эффективность радиойодтерапии при тиреотоксикозе подтверждается российскими и украинскими врачами [6, 8]. Исследования, проведенные в 2014-2015 гг. Е.В. Крижановской и С.А. Набоковым, показали, что в период до 4 мес. после терапии только у 6,7% больных был отмечен тиреотоксикоз, в последующем рецидивов заболевания не было выявлено, осложнение эндокринной офтальмопатии было отмечено у одного пациента [8].

В последнее время в ряде европейских стран, а также в США широко

применяется тиреоидэктомия (полное удаление щитовидной железы) с последующим использованием заместительной гормональной терапии в течение всей жизни.

В России в отличие от других стран лечение больных ДТЗ проводится консервативным методом, хирургическое вмешательство проводится в основном при рецидивах заболевания. При рецидивах тиреотоксикоза после хирургического лечения и консервативной терапии применяется радиойодтерапия [28]. При хирургическом лечении ДТЗ применяется субтотальная резекция по методике О.В. Николаева, при этом оставляют 4-6 г ткани.

В клинике Самаркандского государственного медицинского института был проведен анализ двух методов хирургического вмешательства по поводу ДТЗ. В первой группе исследованных больных после хирургического вмешательства сохраняли около 8 г, а во второй группе – около 2 г паренхимы щитовидной железы. Так, рецидив заболевания в первой группе оперированных больных составил 11,1%, а во второй группе рецидивов не наблюдалось. Таким образом, сохранение 2-3 г паренхимы щитовидной железы при тотальной тиреоидэктомии дает возможность сохранения гормонального статуса без риска возникновения рецидива ДТЗ [17].

В 2012 г. были опубликованы результаты исследования применения внутривенной озонотерапии у больных ДТЗ наряду с традиционным лечением, где сравнительный анализ показал, что использование инфузионной озонотерапии благотворно влияет на регрессию симптомов и ускоряет темпы возникновения эутиреоза [14].

В структуре эндокринной патологии заболевания щитовидной железы находятся на втором месте [19]. В Российской Федерации частота встречаемости ДТЗ составляет около 1% .

Считается, что Якутия относится к йоддефицитным регионам, на территории республики есть районы с антропогенным загрязнением биосферы (промышленные районы), районы, в которых были произведены подземные ядерные взрывы с выбросом изотопов плутония в атмосферу. Также огромную роль в загрязнении биосферы сыграло строительство одного из крупнейших водохранилищ Сибири. При строительстве Вилюйской ГЭС были затоплены огромные территории тайги, основную составляющую леса занимали хвойные деревья, при разложении которых выделяются множество зобогенных микроэлементов [4].

По состоянию на 2017 г. число зарегистрированных с диагнозом ДТЗ составило 1274 больных, это 2,3% от всех больных с эндокринной патологией (54765 больных).

Как видно из таблицы, наибольшее количество больных ДТЗ встречается в г. Якутске, в промышленных районах (Мирнинский, Нюрбинский, Нерюнгринский), а также сельскохозяйственных районах. По мнению В.И. Гагарина с соавт. (2002), это объясняется тем, что в этих группах районов единственным источником питьевой воды являются непроточные водоемы.

Список районов РС(Я) с наибольшей распространенностью ДТЗ*

Район	Число больных	Среднегодовая численность населения	% по отношению к средней численности населения
г.Якутск	273	324651	0,08
Мирнинский	133	72914	0,18
Чурапчинский	97	19200	0,50
Нюрбинский	71	24135	0,29
Булунский	55	8404	0,65
Алданский	47	39858	0,12
Нерюнгринский	45	74986	0,06
Таттинский	44	16358	0,27
Вилюйский	39	24719	0,16
Момский	30	4099	0,73
Абыйский	23	4044	0,56
Усть-Майский	23	7368	0,31
Всего по РС (Я)	1274	962 835	0,13

* За 2017 г. (по данным ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский эндокринологический диспансер»).

Анализ частоты встречаемости ДТЗ по отношению к средней численности населения показывает, что наибольшая частота встречаемости ДТЗ наблюдается в арктических (северных) районах Якутии: Момском (0,73), Булунском (0,65), Абыйском (0,56), а также в Чурапчинском районе (0,50).

В заключение можно сделать **вывод**, что развитие ДТЗ является результатом не только экологических (средовых), но и генетических факторов. По данным ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский эндокринологический диспансер», в 2017 г. число больных диффузно-токсическим зобом составило 1274 больных, а в 2015 г. – 1298 чел., т.е. за последние два года значительного сдвига числа больных не наблюдается. И на основании вышеперечисленных данных отечественных и зарубежных исследователей можно с уверенностью сказать, что изучение генетических факторов в развитии диффузно-токсического зоба у жителей Республики Саха (Якутия) остается актуальным.

Литература

1. Антигены HLA при диффузном токсическом зобе / И.И. Дедов [и др.] // Пробл. эндокринол. – 1991. – № 1. – с. 4-5.

Dedov I.I. Antigens HLA for diffuse toxic goiter / I.I. Dedov [et al.] // Problems of endocrinology. – 1991. – № 1. – P. 4-5.

2. Балаболкин М.И. Эндокринология : учебник / М.И. Балаболкин – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.

Balabolkin M.I. Endocrinology: a textbook / M.I. Balabolkin. – 2 nd edition, revised and enlarged. – M.: Universum Publishing, 1998. – 416 p.

3. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии / А.В. Древаль [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – 33-40 с.

Effect of treatment with radioactive iodine on the course of endocrine ophthalmopathy // A.V. Dreval' [et al.] / Clinical and experimental thyroidology. – 2007. – P. 33-40.

4. Гагарин В.И. Йоддефицитные заболевания у населения Республики Саха (Якутия) / В.И. Гагарин, М.А. Федорова, Л.К. Туркебаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – 88-90 с.

Gagarin V.I. Iodine deficiency diseases in the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / V.I. Gagarin, M.A. Fedorova, L.K. Turkebaeva // Far Eastern Medical Journal. – 2002. – P. 88-90.

5. Дедов И.И. Эндокринология : национальное руководство. Краткое издание / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 741 с.

Dedov I.I. Endocrinology: national leadership. Short Edition / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. – M.: GEOTAR – Media, 2013. – 741 p.

6. Из опыта лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом / М.Н. Санчес [и др.] // Український радіологічний журнал. – 2012. – №3. – С. 324-326.

From the experience of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine / M.N. Sanches [et al.] // Ukrainian Radiological Journal. – 2012. – №3. – P. 324-326.

7. Котова Г.А. Диффузный токсический зоб / Г.А. Котова // Клиническая Эндокринология. – СПб.: Питер, 2002. – С. 131-150.

Kotova G.A. Diffuse toxic goiter / G.A. Kotova // Clinical Endocrinology. – 2002. – P. 131-150.

8. Крижановская Е.В. Использование фиксированной активности I-131 500 МБК при лечении больных диффузно-токсическим зобом / Е.В. Крижановской, С.А. Набоков // Достижения: сб. тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – 2016. – 282 с.

Krizhanovskaya E.V. The use of fixed activity of I-131 500 MBK in the treatment of patients with diffuse-toxic goiter / E.V. Krizhanovskaya, S.A. Nabokov // Achievements: Sat. Theses of the VII All-Russian Congress of Endocrinologists. FGBU «Endocrinology Research Center» of the Ministry of Health of Russia; Ministry of Health of the Russian Federation; Public organization «Russian Association of Endocrinologists». – 2016. – 282 p.

9. Латкина Н.В. Прогнозирование исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба на основании клинико-иммунологических показателей / Н.В. Латкина, Н.С. Кузнецов, В.И. Кандрор // IV Конгресс эндокринологов: Тезисы докладов. – СПб., 2001. – 331 с.

Latkina N.V. Prediction of outcomes of surgical treatment of diffuse toxic goiter based on clinical and immunological indicators / N.V. Latkina, N.S.Kuznecov, V.I. Kandror // IV Congress of Endocrinologists: Abstracts. – St. Petersburg, 2001. – 331 p.

10. Лежнёв Н.В. Зоб в России / Н.В. Лежнев. – М.: Тип. М. Борисенко, 1904. – 341 с.

Lezhnyov N.V. Goiter in Russia / N.V. Lezhnev. – M.: Printing house M. Borisenko, 1904. – 341 p.

11. Макаров И.В. Современные тенденции и наш опыт лечения ДТЗ / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, М.М. Андреев // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – №4. – 54-56 с.

Makarov I.V. Modern trends and our experience of DTG treatment / I.V. Makarov, R.A. Galkin, M.M. Andreev // Herald of SUSU. – 2010. – №4. – P.54-56.

12. О взаимосвязи развития диффузно-токсического зоба тяжелой и средней степени тяжести с обеспеченностью организма цинком / Д.С. Виниченко [и др.] // Врач аспирант. – 2016. – №3. – С. 71-80.

On the relationship between the development of diffuse-toxic goiter of severe and moderate severity with the provision of the body with zinc / D.S. Vinichenko [et al.] // Postgraduate Doctor journal. – 2016. – №3. – P. 71-80.

13. Полозкова Н.И. Клинико-лабораторные, гормональные иммуногенетические критерии выбора методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: дисс. … канд. мед. наук: спец 14.00.03 / Н.И. Полозкова. – М., 1990. – 136 с.

Polozkova N.I. Clinico-laboratory, hormonal immunogenetic criteria of a choice of methods of treatment of autoimmune diseases of a thyroid gland: the dissertation of the candidate of medical sciences: specialization 14.00.03 / N.I. Polozkova. – M., 1990. – 136 p.

14. Результаты применения инфузионной озонотерапии при диффузно-токсическом зобе / Е.Г. Логачева [и др.] // Здравоохранение Кыргызстана. – 2012. – №5. – С. 49-50.

Results of application of infusion ozonotherapy for diffuse-toxic goiter / E.G. Logacheva [et al.] // Health Care in Kyrgyzstan. – 2012. – №5. – P.49-50.

15. Система HLA: строение, функции, очевидная и возможная связь с аутоиммунными и атопическими заболеваниями / Е.В. Семин [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – С. 4-9.

HLA system: structure, functions, obvious and possible connection with autoimmune and atopic diseases / E.V. Semin [et al.]// Лечебное дело. – 2012. – P. 4-9.

16. Трухина Л.В. Иммунологические, генетические и морфологические маркеры прогнозирования хирургического лечения диффузного токсического зоба: дисс. ... канд. мед. наук спец. 14.00.03 / Л.В. Трухина. – М., – 2006. – 141 с.: ил.

Trukhina L.V. Immunological, genetic and morphological markers of forecasting of surgical treatment of diffuse toxic goiter: the dissertation of the candidate of medical sciences specialization14.00.03. /L.V. Trukhina. – M., 2006. – 141 p.

17. Хирургическая тактика лечения диффузно-токсического зоба / Ф.А. Даминов [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – № 1. – С. 21.

Surgical tactics of treating diffuse-toxic goiter / F.A. Daminov [et al.] // Academic Journal of Western Siberia. – 2013. – №1. – P. 21.

18. Шабалин В.И. Клиническая иммуногематология / В.И. Шабалин, Л.Д. Серова // Медицина. – 1988 – С. 83-87.

Shabalin V.I. Clinical Immunohematology / V.I. Shabalin, L.D. Serova // Medicine. – 1988. – P.83-87.

19. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е.В. Кузнецов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №4.

Endocrine diseases as a medical and social problem of our time / E. V. Kuznetsov [et al.] // Modern problems of science and education. – 2017. – № 4.

20. A novel and major association of HLA-C in Graves' disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect / M.J. Simmonds [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2007. – Vol. 16. – P.2149–2153.

21. Dissecting the Genetic Susceptibility to Graves' disease in a Cohort of Patients of Italian Origin / A. Lombardi [et al.] // Front Endocrinol. – 2016. – Vol. 8.

22. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment / L. Tallstedt [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 1994. – Vol. 130. – P.494–497.

23. Gough S.C. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action / S.C. Gough, M.J. Simmonds // Curr. Genomics. – 2007. – Vol. 8(7). – P. 453-465.

24. Hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resection? A prospective randomized study of postoperative complication and long-term results / L. Andaker [et al.] // World J. Surg. 1992. – Vol. 16. – P. 765 – 769.

25. HLA class I and II antigens in South African blacks with Graves' disease / M.A. Omar [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1990. – Vol. 54. – P. 98–102.

26. Jacobson E.M. The genetic basis of thyroid autoimmunity / E.M. Jacobson, Y. Tomer // Thyroid. – 2007. – Vol. 17(10). – P. 949-961.

27. Kisielow P. Development and selection of T cells: facts and puzzles / P. Kisielow, H. Boehmer // Adv. Immunol. – 1995. – Vol. 58. – P. 87-209.

28. Long-tern follow up after antihiroid drug treatment in Grave's diseasy / T. Wille [et al.] // Rundsh. Med. Prax. – 2006. – Vol. 95. – P. 1121-1127.

29. Marcocci C.The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy / C. Marcocci, G. BrunoBossio, L. Manetti // Clin. Endocr. – 1999. – Vol.51. – P.503–508.

30. Simmonds M.J. Unraveling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond / M.J. Simmonds, S.C. Gough // Clin Exp Immunol. – 2004. – Vol. 136(1). – P. 1-10.

31. Wiersinga W.M. Preventing Graves' ophthalmopathy / W.M. Wiersinga // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 121–122.

К.В. Комзин, П.Г. Петрова, А.А. Стрекаловская, С.Н. Самсонов, С.С. Паршина, А.А. Андреева

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *ADD1α, AGT, AGTR1* И *AGTR2* У РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ ЯКУТИИ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.28

УДК 616-092, 612.1

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **КОМЗИН Кирилл Васильевич** – ст. преподаватель, De_trout@mail.ru, **ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна** – д.м.н., проф., **СТРЕКАЛОВСКАЯ Алена Анатольевна** – к.м.н., доцент, **САМСОНОВ Сергей Николаевич** – к.ф.-м.н., вед.н.с. Ин-та космофиз. иссл. и аэрономии им. Ю.Г. Шафера СО РАН, s_samsonov@ikfia.ysn.ru, **ПАРШИНА Светлана Серафимовна** – д.м.н., проф. Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, **АНДРЕЕВА Алла Алексеевна** – гл. врач Булунской ЦРБ, bulunskaya_crb@mail.ru.

В данной статье изложены результаты исследования частот встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов ADD1α (1378 G>T), AGT (704 T>C и 521 C>T), AGTR1 (1166 A>C) и AGTR2 (1675 G>A) у различных этнических групп жителей арктической зоны, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией. Для обнаружения вышеупомянутых полиморфизмов был использован метод ПЦР в режиме реального времени с детекцией температуры плавления дуплексов. В ходе исследования статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия между исследуемыми группами были выявлены по точкам ADD1α 1378 G>T; AGT 521 C>T и AGTR1 1166 A>C.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, однонуклеотидные полиморфизмы, *ADD1α, AGT, AGTR1, AGTR2*, ПЦР в реальном времени, этнические группы Арктической зоны.

The article presents the results of the study of the frequencies of occurrence of single nucleotide polymorphisms of the genes ADD1α (1378 G> T), AGT (704 T> C and 521 C> T),

AGTR1 (1166 A> C) and AGTR2 (1675 G> A) groups of residents of the Arctic zone of the RS (Ya), suffering from essential arterial hypertension. To reveal the above mentioned polymorphisms, a real-time PCR method was used with detection of the melting temperature of duplexes. In the course of the study statistically significant differences between the study groups were identified by the points ADD1α 1378 G> T; AGT 521 C> T and AGTR1 1166 A> C.

Keywords: arterial hypertension, single nucleotide polymorphisms, ADD1α, AGT, AGTR1, AGTR2, real-time PCR, ethnic groups of the Arctic zone.

Введение. Арктический регион уникален со многих точек зрения. Во-первых, в силу геофизических особенностей Арктический регион наиболее подвержен влиянию геомагнитных возмущений, которые многие авторы связывают с развитием нарушений работы сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Данная проблематика активно изучается коллективом авторов этой статьи [10]. Помимо этого, данный регион обладает уникальным этническим составом. В настоящее время известно, что между представителями различных этнических групп имеются значительные отличия, в том числе и в течении патологических процессов. При изучении патогенеза мультифакториальных заболеваний особое место как фактор, оказывающий наиболее значимое влияние, занимает наследственность.

Первичная (эссенциальная) гипертензия является этиологически мультифакториальным заболеванием, обусловленным в большей мере нарушениями в регуляции артериального давления на молекулярно-генетическом уровне. Эти нарушения многие исследователи связывают с наличием в геноме человека точечных мутаций в генах (однонуклеотидной заменой), вовлеченных в регуляцию артериального давления. Если встречаемость такой мутации превышает 1% в исследуемой популяции, такая мутация носит название однонуклеотидный полиморфизм (SNP). В рамках данной работы была исследована встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, у различных этнических групп, проживающих на территории района арктической зоны Якутии. Контингент обследуемых был представлен наиболее распространенными на данной территории этническими группами, в которые вошли: славяне, саха, эвены и эвенки. Среди полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, было исследовано наличие полиморфизмов генов: ADD1α 1378 G>T; AGT 704 T>C и 521 C>T; AGTR1 1166 A>C; AGTR2 1675 G>A.

Роль каждого из вышеперечисленных полиморфизмов в развитии артериальной гипертензии и связанных с ней состояний была рассмотрена в литературе. Например, полиморфизм гена ADD1α (1378 G>T), кодирующего α-субъединицу белка аддуцина, связан с увеличением реасорбции Na+[6]. В работах Cusi D. et al. [5] была показана роль данного полиморфизма в развитии «солечувствительной» гипертензии. Полиморфизмы гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT 704 T>C и 521 C>T), связаны с увеличением экспрессии гена и повышением плазменного уровня AGT[3,11,12]. Известно, что ангиотензин II взаимодействует с 2 фармакологически отличными подтипами рецепторов клеточной поверхности: типы I и II. Рецепторы типа I, по-видимому, опосредуют основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II [7]. Генотипы AGTR1 1166 A>C A/C и C/C связывают с изменением функциональной активности рецептора и повышенным риском развития артериальной гипертензии[8]. Эффекты рецептора к ангиотензину II типа (AGTR2) к настоящему времени изучены недостаточно, но тем не менее публикации, имеющиеся на данный момент, свидетельствуют о наличии связи между развитием гипертрофии миокарда левого желудочка и полиморфизмом AGTR2 1675 G>A[4,9].

Материалы и методы исследования. Всего в данном исследовании приняли участие 139 добровольцев, у которых было клинически диагностировано наличие первичной артериальной гипертензии. Из них мужчины 42 чел. (30%), женщин – 97(70%). Средний возраст обследуемых составил 50,3 года. Обследуемые проживали на территории района арктической зоны Якутии (п.Тикси). Все обследуемые были разделены по признаку этнической принадлежности на группы: коренные (n=86) и некоренные (n=53) (табл.1). Группа коренных жителей арктической зоны представлена аборигенными этносами, населяющими данные территории до вхождения вышеупомянутых территорий в состав Российского государства, а именно эвенами, эвенками и саха. В свою очередь, в качестве некоренных жителей в рамках данного исследования рассматривались представители этносов, мигрировавших на данные территории после вхождения данных территорий в состав Российского государства, а именно русские, белорусы, украинцы объединены в славянский этнос. Также в группу некоренных были включены представители этнических групп, встречающихся на исследуемых территориях единично, а именно – узбеки, поляки, китайцы и киргизы. Далее группа некоренных будет обозначена как «некоренные этнические группы Арктической зоны Республики Саха(Якутия)» (НКЭГАЗ). В качестве исследуемого материала использовались пробы цельной венозной крови, полученные при венепункции в пробирки с ЭДТА.

Для выделения ДНК из образцов использованы наборы ПРОБА-РА-ПИД-ГЕНЕТИКА (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08695). Для амплификации и детекции продуктов полимеразной цепной реакции использованы амплификатор детектирующий «ДТ Прайм» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10229), а также наборы реагентов – комплект реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, методом ПЦР в режиме реального времени «КардиоГенетика Гипертония» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08414).

Обследование всех добровольцев включало определение полиморфизмов семи генов по пяти точкам, а именно: ADD1α 1378 G>T; AGT 704 T>C и 521 C>T; AGTR1 1166 A>C; AGTR2 1675 G>A. Исследование полиморфизмов производилось в режиме real-time, с детекцией температуры плавления дуплексов. Достоверными считались результаты проб, в которых был иден-

Таблица 1

Распределение обследуемых на группы по этническому признаку

	Представители коренных этносов арктической зоны			Представители некоренных этносов
n	83			56
%	59,71			40,29
	саха	эвены	эвенки	славяне и др.
n	35	24	20	56
%	25,18	17,27	14,39	40,29

тифицирован внутренний контрольный образец, прошедший этап выделения.

Оценка статистической значимости между группами обследуемых проводилась с использованием критерия χ^2. Для описательной статистики использовался пакет программного обеспечения SPSS Statistics версии 13.0. Различия считались статистически значимыми при p <0,05.

Результаты и обсуждение. В первую очередь нами был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфизмов, сопряженных с артериальной гипертензией, у эвенского и эвенкийского этносов.

Как видно из табл.2, статистически значимых различий в показателях эвенкийской и эвенской этнических групп выявлено не было. Это обстоятельство позволило нам объединить эти группы в одну. Далее в результатах будет фигурировать объединенная группа, состоящая из представителей обеих этнических групп (эвенской и эвенкийской), называемая «Коренные малочисленные народы арктической зоны Республики Саха(Якутия)» (КМНАЗ). Отсутствие статистически значимых различий между показателями этих групп, на наш взгляд, может быть объяснено, во-первых, наличием генетического родства между ними, а во-вторых – ошибками самоидентификации обследуемых.

Далее нами было проанализировано соответствие выявленного распределения частот встречаемости генетических полиморфизмов, сопряженных с артериальной гипертензией, закону Харди-Вайнберга. Результаты данного анализа представлены в табл.3.

В связи с тем, что не все исследуемые распределения описываются законом Харди-Вайнберга, было принято решение использовать для анализа общую модель наследования.

Далее нами был проведен сравнительный анализ показателей групп «КМНАЗ» и «Саха», результаты которого представлены в табл.4. Статистически значимые различия между данными групп «КМНАЗ» и «Саха» были обнаружены для полиморфизмов гена *ADD1α (1378 G>T)* (p=0,01) и гена *AGT (521 C>T)* (p=0,03).

Затем нами было произведено сравнение данных между группами «НКЭГАЗ» и «КМНАЗ». Как видно из табл.5, группа «КМНАЗ» статистически значимо отличается от группы «НКЭГАЗ» по двум точкам. Наиболее выраженные различия наблюдаются между вышеупомянутыми группами в точках: ADD1α 1378 G>T; AGTR1 1166 A>C.

Далее нами было проведено сравнение показателей групп «НКЭГАЗ» и «Саха». Из табл.6

Таблица 2

Частота встречаемости вариантов генотипов исследуемых генов у этнических групп «эвены» и «эвенки»

		Частота встречаемости		χ^2	p
		эвены (n=28)	эвенки (n=20)		
ADD1α	G/G	3	4	1,06	0,59
	G/T	19	11		
	T/T	6	5		
AGT 704	T/T	4	2	0,64	0,73
	T/C	15	13		
	C/C	9	5		
AGT 521	C/C	27	17	2,34	0,31
	C/T	1	2		
	T/T	0	1		
AGTR1	A/A	24	18	0,20	0,91
	A/C	4	2		
	C/C	0	0		
AGTR2	G/G	6	6	0,74	0,69
	G/A	13	7		
	A/A	9	7		

Таблица 3

Результаты анализа выявленных распределений частот встречаемости исследуемых полиморфизмов на соответствие закону Харди-Вайнберга

	ADD1α	AGT 704	AGT 521	AGTR1	AGTR2
КМНАЗ (n=48)					
χ^2	3,21	1,92	6,47	0,21	1,24
P	0,07	0,17	0,01*	0,64	0,27
Саха (n=35)					
χ^2	0,01	1,32	0,76	0,07	6,78
p	0,93	0,25	0,38	0,79	0,009*
НКЭГАЗ (n=56)					
χ^2	1,34	0,07	3,15	0,12	9,97
p	0,25	0,79	0,08	0,73	0,002*

В табл.3-6 * $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых генетических полиморфизмов в группах «КМНАЗ» и «Саха»

		Частота встречаемости		χ^2	p
		КМНАЗ (n=48)	саха (n=35)		
ADD1α	G/G	7	15	8,61	0,01*
	G/T	30	16		
	T/T	11	4		
AGT 704	T/T	6	9	3,47	0,18
	T/C	28	14		
	C/C	14	12		
AGT 521	C/C	44	26	6,76	0,03*
	C/T	3	9		
	T/T	1	0		
AGTR1	A/A	42	32	0,32	0,85
	A/C	6	3		
	C/C	0	0		
AGTR2	G/G	12	8	3,13	0,21
	G/A	20	9		
	A/A	16	18		

Таблица 5

Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых генетических полиморфизмов в группах «НКЭГАЗ» и «КМНАЗ»

		Частота встречаемости		χ^2	p
		КМНАЗ (n=48)	НКЭГАЗ (n=56)		
ADD1α	G/G	7	41	39,70	3,0E-9*
	G/T	30	15		
	T/T	11	0		
AGT 704	T/T	6	14	2,65	0,27
	T/C	28	29		
	C/C	14	13		
AGT 521	C/C	44	42	5,03	0,08
	C/T	3	11		
	T/T	1	3		
AGTR1	A/A	42	35	9,07	0,01*
	A/C	6	18		
	C/C	0	3		
AGTR2	G/G	12	23	3,34	0,19
	G/A	20	16		
	A/A	16	17		

Таблица 6

Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых генетических полиморфизмов в группах «НКЭГАЗ» и «Саха»

		Частота встречаемости		χ^2	p
		НКЭГАЗ (n=48)	саха (n=56)		
ADD1α	G/G	41	15	11,89	0,003*
	G/T	15	16		
	T/T	0	4		
AGT 704	T/T	14	9	1,60	0,45
	T/C	29	14		
	C/C	13	12		
AGT 521	C/C	42	26	2,24	0,33
	C/T	11	9		
	T/T	3	0		
AGTR1	A/A	35	32	9,51	0,009*
	A/C	18	3		
	C/C	3	0		
AGTR2	G/G	23	8	4,65	0,1
	G/A	16	9		
	A/A	17	18		

видно, что группы «НКЭГАЗ» и «Саха» статистически значимо отличаются по двум точкам: ADD1α 1378 G>T; AGTR1 1166 A>C.

Обобщив полученные в ходе исследования результаты, можно установить, что статистически значимые различия между исследуемыми группами имеются для частот встречаемости полиморфизмов: ADD1α 1378 G>T; AGT 521 C>T и AGTR1 1166 A>C. Для данных полиморфизмов нами были вычислены частоты встречаемости отдельных аллелей. Как видно из табл.7, неблагоприятный аллель T гена *ADD1α (1378 G>T)* наиболее часто встречается в группе «КМНАЗ», в 1,58 раза реже встречается в группе «Саха» и в 4,04 раза реже в группе «НКЭГАЗ». Неблагоприятный аллель T гена AGT (521 C>T) наиболее часто встречается в группе «НКЭГАЗ» и «Саха», различия между ними минимальны, однако в группе «КМНАЗ» данный аллель встречается в 2,92 раза реже, чем в группе «НКЭГАЗ». Неблагоприятный аллель C гена *AGTR1 (1166 A>C)* наиболее часто встречается в группе «НКЭГАЗ», в сравнении с группой «КМНАЗ» (в 3,39 раза реже) и группой «Саха» (в 4,97 раза реже).

Заключение. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы между различными этническими группами людей, проживающих на территории арктической зоны Республики Саха (Якутия), в плане распределения частот встречаемости полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, а именно: ADD1α 1378 G>T; AGT 521 C>T и AGTR1 1166 A>C. В отношении распределений частот встречаемости полиморфизмов AGT 704 T>C и AGTR2 1675 G>A статистически значимых различий выявлено не было. Выявленные различия обусловлены, на наш взгляд, традиционно и исторически сложившимися особенностями формирования исследуемых этнических групп. Вместе с тем обнаруженные особенности в распределении частот встречаемости полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, могут лежать в основе клинических особенностей течения эссенциальной артериальной гипертензии у представителей различных этнических групп. Так, например, высокая частота встречаемости полиморфизма гена, кодирующего белок аддуцин (ADD1α 1378 G>T), в группе коренных малочисленных народов арктической зоны и народа саха может обусловить высокий уровень встречаемости солечувствительной артериальной гипертензии у представителей данных этнических групп, требующей назначения определенной терапии. Сведений о распространенности солечувствительной артериальной гипертензии у вышеупомянутых этнических групп в доступной нам литературе не встречалось. Полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT 521 C>T), связанный с повышением плазменного уровня этого белка, в рамках данного исследования в 3 раза реже встречался в группе коренных малочисленных народов арктической зоны, в сравнении с остальными. Что касается полиморфизмов гена, кодирующего рецептор к ангиотензину I типа (AGTR1 1166 A>C), неблагоприятный аллель C значительно чаще (приблизительно в 4 раза) встречается у представителей некоренных этнических групп. Эти особенности, на наш взгляд, могут лежать в основе неэффективности некоторых видов антигипертензивной терапии у представителей данной этнической группы.

Таблица 7

Частота встречаемости отдельных аллелей для полиморфизмов ADD1α 1378 G>T; AGT 521 C>T и AGTR1 1166 A>C в исследуемых группах

		Частота встречаемости		
		НКЭГАЗ (n=56)	Саха (n=35)	КМНАЗ (n=48)
ADD1α	G	0,866	0,657	0,458
	T	0,134	0,343	0,542
AGT 521	C	0,848	0,871	0,948
	T	0,152	0,129	0,052
AGTR1	A	0,786	0,957	0,938
	C	0,214	0,043	0,063

Литература

1. Самсонов С.Н. О связи обострения сердечно-сосудистых заболеваний с геофизической возмущенностью / С.Н. Самсонов, В.Д. Соколов, А.А. Стрекаловская, П.Г. Петрова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт № 14. – М., 2005. – С.18-22.

Samsonov S.N. On the connection of exacerbation of cardiovascular diseases with geophysical perturbation / S.N. Samsonov, V.D. Sokolov, A.A. Strekalovskaya, P.G. Petrova // S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry. Stroke. № 14. – M., 2005. – P. 18-22.

2. Стрекаловская А.А. Геомагнитные возмущения и осложнения сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Стрекаловская, П.Г. Петрова, С.Н. Самсонов, В.Д. Соколов, К.И. Иванов // Научно-теоретический журнал «Успехи современного естествознания». – 2004. – С.73-74

Strekalovskaya A.A. Geomagnetic disturbances and complications of cardiovascular diseases / A.A. Strekalovskaya, P.G. Petrova, S.N. Samsonov, V.D. Sokolov, K.I. Ivanov// Scientific-theoretical journal «Successes of modern natural science». – 2004. – P.73-74.

3. Cai S.Y. Association of angiotensinogen gene M235T variant with essential hypertension / S.Y. Cai, F. Yu, Y.P. Shi // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2004 Mar;33(2):151-4. Chinese. PubMed PMID: 15067738.

4. Carstens N. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure / N. Carstens, L. van der Merwe, M. Revera, M. Heradien, A. Goosen, P.A. Brink, J.C. Moolman-Smook // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2011 Sep;12(3):274-80. doi: 10.1177/1470320310390725. Epub 2010 Dec 16. PubMed PMID: 21163866.

5. Cusi D. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi, C. Barlassina, T. Azzani, G. Casari, L. Citterio, M. Devoto, N. Glorioso, C. Lanzani, P. Manunta, M. Righetti, R. Rivera, P. Stella, C. Troffa, L. Zagato, G. Bianchi // Lancet. 1997 May 10;349(9062):1353-7. Erratum in: Lancet 1997 Aug 16;350(9076):524. PubMed PMID: 9149697.

6. Mische S.M. Erythrocyte adducin: A calmodulin-regulated actin-bundling protein that stimulates spectrin-actin binding / S.M. Mische, M.S. Mooseker, J.S. Morrow // J Cell Biol. 1987;105:2837–45.

7. Murphy EA. Genetics in hypertension. A perspective / E.A. Murphy // Circ Res. 1973 May 5;32:Suppl 1:129-38. Review. PubMed PMID: 4576383.

8. Niu W. Association of the angiotensin II type I receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects / W. Niu, Y. Qi // Hypertens Res. 2010 Nov;33(11):1137-43. doi: 10.1038/hr.2010.156. Epub 2010 Aug 12. PubMed PMID: 20703234.

9. Schmieder R.E. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans / R.E. Schmieder, J. Erdmann, C. Delles, J. Jacobi, E. Fleck, K. Hilgers, V. Regitz-Zagrosek // J Am Coll Cardiol. 2001 Jan;37(1):175-82. PubMed PMID: 11153734.

10. Strekalovskaya A. Assessment of the Space Weather Effect on Human Health in the Arctic Zone Using the Example of Tiksi Settlement / A. Strekalovskaya, P. Petrova, K. Komzin, L. Malysheva, S. Samsonov, S. Parshina, A. Andreeva // International Journal of Biomedicine 8(1) (2018) 56-59 http://dx.doi.org/10.21103/Article8(1)_OA9

11. Ying C.Q. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population / C.Q. Ying, Y.H. Wang, Z.L. Wu, M.W. Fang, J. Wang, Y.S. Li, Y.H. Zhang, C.C. Qiu // Clin Exp Hypertens. 2010;32(5):293-300. doi: 10.3109/10641960903443517. PubMed PMID: 20662730.

12. Yuan J. Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China / J. Yuan, W. Tang, Y. Chun, H. Ying, Y. Yang, C. Xiao // Biochem Genet. 2009 Jun;47(5-6):344-50. doi: 10.1007/s10528-009-9237-3. Epub 2009 Apr 14. PubMed PMID: 19365726.

У.М. Лебедева

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.29

УДК 613.22-057.874 (470.57)

Центром питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова с 2001 г. проводятся мониторинговые эпидемиологические исследования по изучению фактического питания и пищевых привычек среди детей и подростков Якутии в возрасте от 10 до 18 лет. В исследовании используется опросник питания, разработанный ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологий и безопасности пищи» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, адаптированный в соответствии с особенностями культуры и традициями питания народов Севера. Методом частотного анализа потребления отдельных продуктов и суточного воспроизведения питания по памяти изучены основные параметры потребления отдельных продуктов питания, в том числе якутских национальных продуктов и блюд. Методом суточного воспроизведения питания были изучены и оценены в соответствии с нормами питания суточные рационы детей и подростков. В среднем только у 62,2% обследуемых энергетическая ценность рационов соответствовала норме, практически у каждого был обнаружен дефицит микронутриентов (витаминов и минералов).

Ключевые слова: дети и подростки, региональные особенности, фактическое питание, пищевые привычки, состояние здоровья.

A Center of Nutrition of a SRI of Health of the M.K. Ammosov NEFU has carried out monitoring epidemiological studies since 2001 on actual nutrition and eating habits among children and adolescents of Yakutia aged 10-18. The study uses a food questionnaire developed by a Federal State Budgetary Institution of Science «Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety» (FSBIS «FRC of Nutrition, Biotechnology and Food Safety») and Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» (FSBI «National Medical Research Center for Preventive Medicine») of the Ministry of Health of Russia, adapted in accordance with peculiarities of culture and traditions of the nutrition of peoples of the North. Using a method of frequency analysis of consumption of certain products and daily nutrition reproduction from memory, main parameters of consumption of the particular food products including the Yakut national foods and dishes were studied. Daily rations of children and adolescents were studied and evaluated by the method of daily nutrition reproduction in accordance with norms of nutrition. On average, only 62.2% of examined subjects corresponded to an energy value of the rations, almost everyone had a deficiency of micronutrients (vitamins and minerals).

Keywords: children and adolescents, regional features, actual nutrition, eating habits, state of health.

Введение. Здоровье детей и подростков в любом обществе и при различных социально-экономических и политических ситуациях является актуальнейшей проблемой и предметом первоочередной важности, так как оно определяет будущее состояние генофонда нации, обеспечивая научно-техническое развитие страны, является чутким показателем изменения демографической ситуации государства [1]. Европейская стратегия «Здоровье детей и подростков» (ВОЗ, 2005), Концепция развития здравоохранения РФ до 2020 г. и объявленное Указом Президента РФ Десятилетие детства на 2018-2017 гг. [13] рассматривают обязательства по охране здоровья подрастающего поколения как инвестиции в главный ресурс общественного развития. Организация рационального питания детей и подростков является одним из ключевых факторов поддержания их состояния здоровья, гармоничного развития и эффективности обучения [10-12]. Адекватное в качественном и количественном отношении питание способствует сохранению физического и психического здоровья подрастающего поколения [5]. Напротив, физиологически неполноценное питание в детском и подростковом возрасте может привести к серьёзным нарушениям жизнедеятельности организма, возникновению заболеваний органов пищеварения, эндокринной, костно-мышечной систем [7, 9]. В различных регионах Российской Федерации питание детей и подростков имеет свои особенности. По данным О.В. Коноваловой (2012), основными нарушениями в питании подростков на Крайнем Севере являются: несоблюдение режима питания, питьевого режима, оптимальных соотношений между основными ингредиентами пищи, избыток рафинированных продуктов, простых углеводов, животных жиров, дефицит растительных масел, ненасыщенных жирных кислот, клетчатки, витаминов группы В, витаминов С, А, Е, серосодержащих аминокислот, молочнокислых продуктов, пищевых антиоксидантов, нарушения в количестве и соотношении поступающих с пищей минеральных элементов (железа, кальция, фосфора, йода, хрома, селена, меди, цинка и др.) [3, 4, 6, 7].

Для обеспечения оптимального течения метаболических процессов, укрепления иммунитета требуется регулярное сбалансированное поступление нескольких десятков видов макро- и микронутриентов. Разнообразие питания необходимо в связи с тем, что ни один продукт не содержит полного спектра нутриентов, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма ребенка [2,8]. В этой связи изучение фактического питания и его влияния на здоровье детей является актуальнейшей проблемой современности.

Целью настоящей работы является динамическая оценка фактического питания и пищевых привычек среди детей и подростков Республики Саха (Якутия) во взаимосвязи с состоянием их здоровья.

Материалы и методы исследования. В рамках реализации Плана мероприятий Концепции государственной политики в области здорового питания населения Республики Саха (Якутия) на период до 2005 г. в 2001 г. проведено первое эпидемиологическое исследование по изучению фактического питания детского населения в 2 городах (Якутск и Нерюнгри) и 6 районах (Алданский, Верхоянский, Вилюйский, Горный, Мегино-Кангаласский, Сунтарский) республики. Выборка составила 1324 ребенка в

ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна – к.м.н.-руковод. Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. диетолог Минздрава РС(Я) и МЗ РФ в ДВФО, ulev@bk.ru.

возрасте от 10 до 18 лет. Последующие исследования проведены через каждые 5-6 лет, в тех же районах с выборкой 1569 и 2153 детей соответственно. В исследовании использованы опросники ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологий и безопасности пищи» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Эти опросники максимально были адаптированы сотрудниками Центра питания НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова в соответствии с традициями и культурой питания населения Севера и Арктики. Отдельно изучена частота потребления 12 якутских национальных продуктов и блюд. Расчет продуктового набора и химического состава продуктов и блюд проведен в ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологий и безопасности пищи». В рамках настоящих эпидемиологических исследований в 2012-2013 гг. была проведена комплексная оценка фактического питания и здоровья подростков 15-18 лет. Проанализированы 130 медицинских карт школьников, изучены физические параметры (показатели антропометрии и состава тела) на японском аппарате «Tanita». Антропометрические показатели (длина, масса тела) были изучены в соответствии с методическими указаниями «Стандарты индивидуальной оценки физического развития школьников Республики Саха (Якутия)» (2001). Статистическая обработка фактического материала проводилась с помощью пакета Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение. Анализ состояния фактического питания выявил некоторые особенности питания среди городских и сельских детей и подростков.

Так, в ежедневном рационе мясные продукты у сельских школьников присутствовали в количестве, превышающем рекомендуемые нормы в 1,5-2 раза. Из сортов мяса дети отдавали предпочтение говядине (40-50%), жеребятине (38,4-52%), свинину употребляли редко (10-14%). Рыба в ежедневном рационе присутствовала лишь у 22,07; 19,5 и 12,9% детей соответственно в разные годы исследования. Что же касается молока, то во всех половозрастных группах отмечено частое употребление молока с низким содержанием жирности (0,5−2,5%). В разные годы исследования употребляли 76,0; 79,9 и 60,3% соответственно от рекомендуемых норм. Кисломолочные продукты (кефир, йогурт, творог) употребляла в среднем половина обследуемых детей и подростков, при этом предпочтение отдавали продукции местных производителей (рис.1).

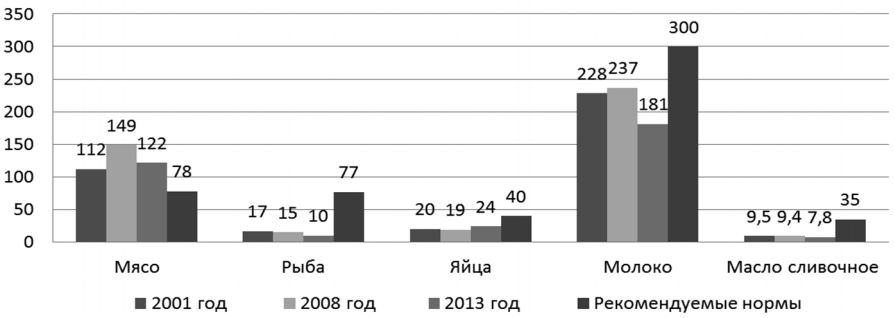


Рис.1. Среднесуточное потребление продуктов, содержащих животный белок

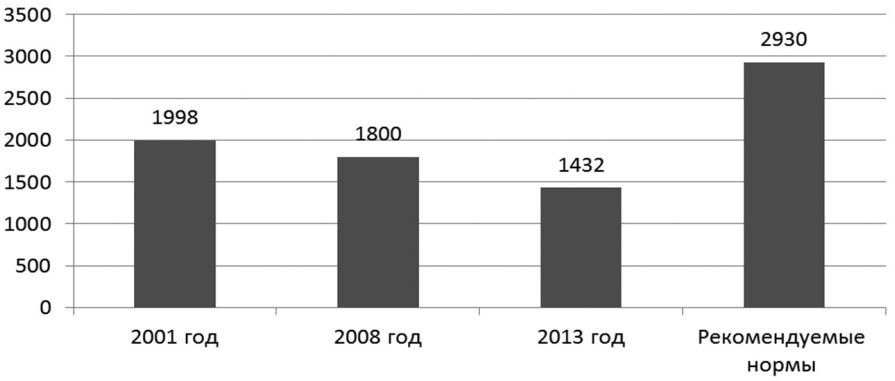


Рис.2. Среднесуточная энергоценность рационов детей и подростков РС (Я)

В разные годы исследования большинство обследованных (92; 72,8 и 86%) ежедневно употребляли пшеничный хлеб, а ржаной – только 1,8; 2,5 и 7,5% соответственно. Надо отметить, что из года в год увеличивалось потребление ржаного хлеба, а пшеничного – снижалось. Существенным недостатком в рационе городских и сельских детей и подростков является отсутствие овощей – у 84; 76 и 71% и свежих фруктов – у 86; 64 и 82% соответственно. Здесь надо отметить, что в Республике Саха (Якутия) в основном реализуются привозные овощи и фрукты.

Такие продукты, как макаронные изделия, крупы, картофель, свежие фрукты и овощи, употребляли несколько раз в неделю 42,7-53,6% городских и сельских обследованных, сухофрукты, орехи – редко или никогда, чипсы – 43,8-62,4%. При этом выявлено повышенное потребление сахара и сладостей среди городских детей в среднем на 196 % и сельских – на 154% по сравнению с нормой.

При проведении анализа качественного состава и энергетической ценности суточных рационов среди городских и сельских обследованных было выявлено недостаточное поступление с пищей практически всех макронутриентов (белков, жиров, углеводов) (рис.2). В среднем поступление белков из рациона в разные годы исследования составило 76; 58 и 46%, жиров – 75; 54 и 52% углеводов – 74; 61,6 и 60,4% от рекомендуемых объёмов соответственно. Установлено, что средний объём потребления клетчатки значительно ниже рекомендуемых величин. Энергетическая ценность рациона у обследованных составляла 71,3; 64,3 и 51,1% от рекомендуемых норм питания.

Энергетический вклад макронутриентов выглядит следующим образом: углеводы – 52; 55 и 54 %, белки – 15; 14 и 14 %, жиры – 31; 31 и 32 %. Таким образом, выявлен недостаточный вклад белков в энергетическую ценность рационов 2008 и 2013 гг., вклад углеводов и жиров был несколько выше у обследуемых в разные годы исследования (табл.1).

Таблица 1

Энергетический вклад белков, жиров, углеводов, %

Макронутриенты	Рекомендуемые величины	2001 (n=1324)	2008 (n=1569)	2013 (n=2153)
Белки	Не менее 15	15	14	14
Жиры	Не более 30	31	31	32
Углеводы	менее 50	52	55	54

Таблица 2

Среднесуточное потребление основных витаминов, мг/сут

Витамин, мг	Норма физиологических потребностей для детей и подростков*	2001 (n=1324)	2008 (n=1569)	2013 (n=2153)
А, мкг рет. экв	900	594	594	579
В1	1,4	0,8	0,8	0,7
В2	1,6	0,7	0,9	0,9
РР	19,0	10,4	11,0	12,5
С	73,0	35,7	61,0	35,7

Таблица 3

Среднесуточное потребление основных минералов, мг/сут

Минерал, мг	Норма физиологических потребностей для детей и подростков*	2001 (n=1324)	2008 (n=1569)	2013 (n=2153)
Fe	15	12	13	9,7
Ca	1200	416	498,5	354,8
Mg	350	208	202,5	172,9
P	1200	872	868	721,9
K	2000	2120,0	2093,5	1647,6
Na	1200	2936,4	2880,5	2511,2

* Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей и подростков Российской Федерации, Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 (табл.2-3).

В рамках исследований была изучена обеспеченность рационов витаминами и минеральными веществами (В1, В2, РР, А, С, железо, кальций, магний, фосфор, калий, натрий). Среднесуточное потребление витаминов среди детей и подростков по годам составило: В1 – 57,1; 55,7 и 52,8%, В2 – 43,7; 56,2 и 56,2%, РР (ниацин) – 54,7; 57,9 и 65,8% соответственно. Также нами было выявлено недостаточное поступление с рационом витамина А (66,0; 66,0 и 64,3%).

Среднесуточное потребление витамина С в динамике по годам соответствует 48,9; 83,6 и 48,9% от рекомендуемых величин. Однако в 2008 г. за счет С-витаминизации третьих блюд потребление витамина С было больше в 2 раза, чем в 2001 и 2013 гг. Здесь необходимо отметить, что во время исследования в рационы детей и подростков 2008 г. был включен чай с аскорбиновой кислотой в соответствии с требованиями Санпин по С-витаминизации третьих блюд (табл.2).

Аналогичная ситуация отмечена в отношении среднесуточного потребления макро- и микроэлементов за годы исследований.

Так, среднесуточное потребление минералов в исследуемые годы составило: железа 80,0; 86,6 и 64,7%, кальция 34,7; 41,5 и 29,7%, магния – 59,4; 57,8 и 49,4%, фосфора – 72,7; 72,3 и 60,2%, калия – 106,0; 104,7 и 82,4% соответственно от рекомендуемой нормы. Что касается потребления натрия, то его среднесуточное потребление у обследуемых почти в 2,0-2,5 раза (244,7; 240,0 и 209,3%) было меньше рекомендуемых норм потребления (табл.3). Избыточное поступление натрия может быть связано с избыточным среднесуточным потреблением поваренной соли.

В ходе исследования нами были изучены пищевые привычки и информированность в вопросах здорового питания. Пищевые привычки изучались в отношении потребления жира, молока и соли. Подавляющее большинство опрошенных в городе и селе (70-75,5%) отметили, что в их семьях пищу готовят на растительном масле. Сливочное масло для бутербродов используют 60-66,1% опрошенных, маргарин – 6,7-10%, совсем не используют бутербродное масло или маргарин – 20-27,2%.

Исследование доступности (наличие в торговой сети) молочной продукции с разным содержанием жира показало, что из общего количества обследованных в среднем до 70% городских и до 30% сельских детей ответили, что выбор молока с разным содержанием жира в магазинах имеется всегда. В разные годы исследования в среднем половина опрошенных ответили, что выбор молочных продуктов на прилавках магазинов имеется всегда, от 30 до 40% ответили, что такие продукты имеются иногда, до 10% ответили, что такие продукты на прилавках магазинов могут быть редко.

Изучение информированности о принципах здорового питания показало, что дети и подростки обладают недостаточным уровнем знаний в данной области. Так, в отношении группы продуктов, которые должны составлять основу здорового питания, мнение опрошенных отличалось от современных рекомендаций ВОЗ по здоровому питанию. В частности, о пользе йодированной соли знали в среднем до 65% опрошенных, а потребляли ее редко – всего лишь до 46,1% детей. Больше половины опрошенных (до 65,0%) в годы исследований злоупотребляли солью: досаливали пищу за столом, считая ее недостаточно соленой. 50% детей предпочитали потреблять молоко с жирностью 3,2%, до 35,0% детей – обезжиренное молоко и 15% детей категорически отрицали потребление данного вида продукта.

Во всех случаях показано, что фактическое потребление было намного ниже, чем информированность детей и подростков о здоровом питании.

Эти данные подтверждены и в отношении потребления витаминов и минералов. Только 20% детей указали, что дополнительно принимают витамины и минералы (рис.3).

С использованием частотного метода изучена частота потребления 49 продуктов питания с включением потребления национальных продуктов и блюд. Выявлено, что около 10% школьников очень редко употребляли национальные блюда народов Севера (табл.4).

В рамках эпидемиологических исследований за 2012-2013 гг. проведена комплексная оценка фактического питания и здоровья школьников в возрасте 15-18 лет. Проанализированы медицинские карты 130 школьников. Выявлено, что у 53,3 % детей имеются заболевания глаз (миопии, астигматизм, спазм аккомодации, ангиопатия сетчатки), у 40% − эутиреоидный зоб, у 26,7% − хронические очаги инфекции (тонзиллит, ринит, риносинусит), у 16,7% − нарушение осанки, у 13,3% – плоскостопие и у 6,7% − сколиоз и заболевания опорно-двигательного аппарата (66,7%), в том числе переломов костей и позвоночника (30%). Указанные нарушения статистически были связаны с неудовлетворитель-

Рис.3. Частота потребления витаминов и минералов, %

Таблица 4

Частота потребления национальных блюд

Национальные продукты и блюда	Ежедневно			Несколько раз в неделю			1-2 раза в неделю			Редко или никогда		
	2001	2008	2013	2001	2008	2013	2001	2008	2013	2001	2008	2013
Сохатина	0	0	0	0	0	0	0	6,7	0	100,0	93,3	100,0
Оленина	0	3,3	0	0	0	6,6	12,0	10,0	20,0	78,0	86,7	73,4
Саламат	0	0	0	0	3,3	3,3	6,6	6,7	6,6	93,4	90	90,1
Куорчэх	0	0	0	13,3	13,3	24,6	10,0	13,4	12,7	76,7	73,3	62,7
Зайчатина	0	0	0	0	0	3,3	6,6	13,3	0	93,4	86,7	96,7
Суорат	0	0	0	6,6	3,3	6,6	6,6	10	12,6	86,8	86,7	80,8
Быырпах	0	0	0	0	0	0	0	3,3	0	100,0	96,7	100,0
Кумыс	0	0	0	0	0	0	0	6,7	0	100,0	93,3	100,0
Кровяная колбаса	0	0	0	0	0	3,3	0	10	0	100,0	90	96,7
Потроха	0	0	0	0	0	0	0	10	0	100,0	90	100,0
Оладьи	0	0	0	6,6	3,3	12,6	28,5	46,7	32,5	64,9	50	54,9
Баахыла	0	0	0	0	0	3,3	0	6,7	3,2	100,0	93,3	93,5

Таблица 5

Антропометрические показатели и состав тела обследованных школьников

Показатель	Вся выборка, M±m	Рек. нормы	Мальчики, M±m	Рек. нормы	Девочки, M±m	Рек. нормы
Рост	166,6 ±1,4	151-170	174,1±2,2	154-170	162,8±1,1	151-163
Вес	55,5 ±1,4	37,5-67,5	53,6±1,5	37,5-67,5	40,6±13,5	42,9-59,1
ИМТ	19,9 ±0,4	18,5-24,9	19,6±0,7	18,5-24,9	20,2±0,5	18,5-24,9
% жира в организме	18,3 ±1,5	13-25	9,5±1,9	13-17	22,6±1,3	18-25
% воды в организме	59,8 ±1,1	65-77	66,2±1,4	65-77	56,6±0,9	65-77

ным питанием, в частности, заболевания глаз были связаны с недостаточным потреблением фруктов и овощей, ягод, рыбы и дефицитом в рационе витамина В1 (p<0,05).

При изучении антропометрических показателей и параметров состава тела фактический рост у мальчиков и вес у девочек не соответствовали стандартным нормам (табл. 5).

30% обследованных детей имели низкий уровень индекса массы тела. Для этих детей были характерны низкая энергоценность рациона 1691,01±183,4 (p<0,04), низкий вклад белка в э/ценность рациона 13,4±0,9, дефицит кальция 543,8±149,5, железа 11,0±1,9 (p<0,04), В1 0,6±0,04 (p<0,007), В2 0,9±0,2 (p<0,002), витамина А 0,5±0,2 (p<0,003), фосфора 869,1±83,2 (p<0,01), жира 66,6±7,8 (p<0,02), белка 53,7±3,7 (p<0,05). Эти дети недостаточно употребляли яйца 35,7±16,9 (p<0,002), фрукты, ягоды 125,5±83,7 (p<0,001). У них были характерны низкое содержание кальция в моче 1,3±0,2 (p<0,02), низкий процент жира 10,5±1,7 (p<0,001) и процент воды в организме 65,5±1,3 (p<0,002).

Заключение. Питание детей и подростков Республики Саха (Якутия) имеет свои региональные особенности, которые характеризуются низкой энергетической ценностью рационов, наличием дефицита основных компонентов пищи, несбалансированностью нутриентного состава, а также недостаточным формированием у детей национальных традиций и культуры питания северян. Такое неудовлетворительное питание статистически было связано с нарушениями состояния здоровья детей и развитием заболеваний (p<0,05).

Результаты мониторинговых эпидемиологических исследований, проведенных в Республике Саха (Якутия), являются фундаментальной научно-методической и аналитической базой для совершенствования системы питания детей и подростков, обучающихся в образовательных организациях. Эта база является инструментом для разработки научно обоснованных рекомендаций, проектов, законодательных актов и нормативно-правовых документов в области оптимизации питания детей и подростков. Это участие республики в федеральной программе по модернизации школьного питания, внедрение Национальной программы «Школьное молоко», разработка единой автоматизированной системы мониторинга питания в дошкольных и школьных образовательных организациях с едиными региональными рационами питания.

Результаты этих исследований явились обоснованием для подготовки Указа Президента Республики Саха (Якутия) от 25 декабря 2009 г. №1735 «О компенсационных выплатах на питание обучающимся из малообеспеченных семей государственных общеобразовательных учреждений Республики Саха (Якутия)» и Указа Главы Республики Саха (Якутия) от 8 мая 2015 г. №479 «О дополнительных компенсационных выплатах на питание обучающимся из малоимущих многодетных семей государственных общеобразовательных организаций Республики Саха (Якутия)», компенсационные выплаты предусмотрены для обучающихся государственных и муниципальных общеобразовательных организаций. Эти указы позволили улучшить структуру и социальную поддержку различных категорий обучающихся общеобразовательных учреждений в части организации здорового питания. Для улучшения организации питания детей и подростков в организованных коллективах оправдано проведение мониторинговых эпидемиологических исследований по изучению фактического питания и пищевых привычек. В 2018 г. проводятся четвертые исследования в динамике.

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Лебедева Ульяна Михайловна, ORCID https://orcid.org/0000-0002-8990-3876

Статья написана в рамках выполнения Государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, государственный регистрационный номер: 17.6344.2017/БЧ и гранта РФФИ на реализацию научного проекта №17-21-08001-ОГН.

Литература

1. Андреева Е.Е. Оценка организации питания в образовательных учреждениях города Москвы ведомственной подчинённости департамента образования города Москвы / Е.Е. Андреева // Здоровье населения и среда обитания. – М., 2014. – № 9. – С. 14-17.

Andreeva E.E. Evaluation of organization of nutrition in educational institutions of Moscow of departmental subordination of Department of Education of Moscow / E.E. Andreeva // Population Health and Life Environment. - M., 2014. - №9. - P. 14-17.

2. Бурцева Т.И. Гигиеническая оценка питания школьников Оренбургской области (в рамках экспериментального проекта по организации питания) / Т.И. Бурцева // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 6 (Т. 7). – С. 39-43.

Burtseva T.I. Hygienic estimation of nutrition of schoolchildren in Orenburg region (in the context of experimental project of nutrition organization) / T.I. Burtseva // Current Pediatrics. - 2008. - №6 (Vol. 7). - P. 39-43.

3. Василовский А.М. Гигиеническая оценка питания школьников северных малых городов Красноярского края: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.М. Василовский. – Кемерово, 2006. – 25 с.

Vasilovsky A.M. Hygienic assessment of schoolchildren nutrition in northern small towns of the Krasnoyarsk Territory: the author's abstract of dissertation ... candidate of medical sciences /A.M. Vasilovsky. - Kemerovo, 2006. - 25 p.

4. Дедкова Л.С. Гигиеническая оценка питания детей от 11 до 18 лет, проживающих в интернатах при общеобразовательных учреждения Ненецкого Автономного Округа / Л.С. Дедкова // Современная медицина: актуальные вопросы. – Новосибирск, 2015. – № 1. – С. 71-80.

Dedkova L.S. Hygienic assessment of the nutrition of children from 11 to 18 years, living in boarding schools in general educational establishments of the Nenets autonomous district /L.S. Dedkova // Modern medicine: topical issues. -Novosibirsk, 2015. - №1. - P. 71-80.

5. Дуденко Н.В. Обеспеченность витаминами кулинарной продукции общественного питания / Н.В. Дуденко, Н.П. Кривко // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 1990. – № 2-3. – С. 129-130.

Dudenko N.V. Provision of vitamins of culinary products of public catering. Izvestiya VUZov. Food Technology / N.V. Dudenko, N.P. Krivko. - 1990. – №2-3. - P. 129-130.

6. Истомин А.В. Гигиеническая оценка и прогноз состояния фактического питания отдельных групп населения России / А.В. Истомин, Т.В. Юдина // Гигиена и санитария. – 1996. – № 4. – С. 17-19.

Istomin A.V. Hygienic assessment and prediction of the status of actual nutrition of individual population groups in Russia / A.V. Istomin, T.V. Yudina // Hygiene and Sanitation. - 1996. – №4. - P. 17-19.

7. Коновалова О.В. Классическая концепция рационального питания подростков на Крайнем Севере / О.В. Коновалова // Сборники конференций НИЦ «Социосфера». – 2012. – № 8. – С. 360-366.

Konovalova O.V. Classical concept of rational nutrition of adolescents in Far North /O.V. Konovalova // Conference proceedings of Science Publishing Centre Sociosphere. - 2012. - №8. - P. 360-366.

8. Мартинчик А.Н. Общая нутрициология: учебное пособие / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 392 с.

Martinchik A.N. General nutritiology: study guide / A.N. Martinchik, I.V. Maev, O.O. Yanushevich. – M.: MEDpress-inform, 2005. – 392 p.

9. Мощев А.Н. Гигиеническая оценка фактического питания и состояния здоровья школьников и их нутриционная коррекция (на примере Василеостровского района Санкт-Петербурга): автореф. … дис. канд. мед. наук / А.Н. Мощев. – СПб., 2009. – 21 с.

Moshchev A.N. Hygienic assessment of actual nutrition and health status of schoolchildren and their nutritional correction (on example of Vasileostrovsky district of St. Petersburg): the author's abstract of dissertation ... candidate of medical sciences / A.N. Moshchev. – SPb., 2009. - 21 p.

10. Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы санитарно-эпидемиологической безопасности питания населения / Г.Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 1. – С. 3–10.

Onishchenko G.G. Actual issues of sanitary and epidemiological safety of nutrition of population /G.G. Onishchenko // Health care of the Russian Federation. - 2005. - №1. - P. 3-10.

11. Онищенко Г.Г. Задачи и стратегия школьного питания в современных условиях / Онищенко Г.Г. // Вопросы питания. – 2009. – Т.78, № 1. – С. 16–21.

Onishchenko G.G. Tasks and strategy of school nutrition in modern conditions /G.G. Onishchenko // Problems of nutrition. - 2009. - V.78, №1. - P. 16-21.

12. Павлов Н.Н. Оценка фактического питания и пищевого статуса современных детей и подростков / Н.Н. Павлов, Ю.В. Клещина, Ю.Ю. Елисеев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – №1. – С. 128-132.

Pavlov N.N. Evaluation of actual nutrition and nutritional status of modern children and adolescents / N.N. Pavlov, Yu.V. Kleshchina, Yu.Yu. Eliseev // Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». - 2011. - №1. - P.128-132.

13. Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства».

The Executive Order of the President of the Russian Federation of May 29, 2017 No. 240 «On Proclaiming a Decade of Childhood in the Russian Federation».

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Н.А. Соловьева, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, М.А. Варламова

ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.30

УДК 616.248

В статье рассматриваются результаты научных исследований, посвященных анализу клинических и лабораторных показателей заболеваемости бронхиальной астмой (БА) у пациентов с ожирением. Проведен анализ литературных данных в отношении патофизиологических механизмов влияния избыточного количества жировой ткани на характер течения БА. Установлено, что значительные объемы жировой ткани являются источником провоспалительных цитокинов, усугубляющих течение БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, цитокины, системное воспаление.

The article examines the results of scientific research on the analysis of clinical and laboratory indicators of bronchial asthma (BA) in obese patients. The analysis of literary data concerning pathophysiological mechanisms of influence of excess amount of fatty tissue on character of a course of bronchial asthma is carried out. It has been established that significant volumes of adipose tissue are a source of pro-inflammatory cytokines, aggravating the course of asthma.

Keywords: bronchial asthma, obesity, cytokine, systemic inflammation.

Несмотря на успехи современной медицины, внедрение новых медицинских технологий, в повседневной работе практикующего врача есть еще много, вопросов требующих изучения. Актуальной и сложной проблемой является выбор тактики лечения пациентов с синтропией заболеваний, когда болезни взаимосвязаны, имеют совместные или близкие этиологические или/и патогенетические факторы. Актуальными и малоизученными являются интерферирующие синтропии, при которых заболевание, возникшее на фоне предыдущего, утяжеляет его течение. Ярким примером такой синтропии является бронхиальная астма (БА) и ожирение.

Обе патологии в настоящее время приобрели характер глобальных эпидемий, в которые вовлечены различные возрастные популяции в разных географических зонах. На лечение пациентов с БА и ассоциированными с ней состояниями, по некоторым данным, расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения [7]. По приблизительным оценкам, ее распространенность в разных странах составляет на сегодняшний день от 3 до 15% населения, причем в экономически развитых государствах за послед-

ЯНЦ КМП: **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с.

ние три десятилетия число больных с диагнозом БА возросло более чем втрое. Вместе с тем исследования показывают, что в тех же регионах мира, где происходит увеличение заболеваемости БА, наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточным весом разной степени выраженности.

На сегодняшний день накоплен достаточно большой объем научных данных, которые подтверждают наличие определенной взаимосвязи между БА и ожирением. Показано, что наличие ожирения сочетается с более высокой частотой возникновения астмы, а также с более выраженной тяжестью ее течения [6]. Было выявлено, что это, как правило, лица более старшего возраста, с наличием различной сопутствующей патологии. Имеются данные, что ассоциированность БА и ожирения более характерна для лиц женского пола. Вместе с тем данная проблема присутствует и в педиатрической практике, особенно в связи с тем, что сочетанная эпидемия астмы и ожирения в развитых странах проявляется наиболее наглядно именно в детском возрасте [8].

Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с ожирением, отличается от атопической БА и характеризуется Th1-поляризацией [15]. Влияние ожирения у детей на проявления БА представлено в таблице.

Согласно результатам иммунологических механизмов установлено, что экспрессия рецепторов врожденного иммунитета (Toll-like receptors (TLR)) у детей, болеющих БА, с ожирением и нормальной массой тела характеризовалась более высоким уровнем TLR2 и TLR9 в группе тучных пациентов. Кроме того у этих же больных определялось снижение продукции Th1-цитокинов и тенденция к увеличению профиля Th2-ответа [9].

Клинически самой существенной и наиболее значимой особенностью течения БА как среди взрослых, так и среди детей с ожирением считается меньшая эффективность базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (И-ГКС), что нередко требует повышения суточной дозы применяемых препаратов и препятствует ожидаемому снижению тяжести заболевания в процессе лечения [5]. Более того, по некоторым наблюдениям, наличие ожирения в зависимости от степени его выраженности влияет на частоту госпитализации пациентов по поводу обострения астмы в течение года по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, при равной степени тяжести заболевания повышая ее в среднем в два раза. При этом у таких больных отмечается не только сниженный ответ на базисную терапию И-ГКС, но и определенная толерантность к действию бронходилатирующих препаратов, интенсивно используемых в период обострения [10].

Таким образом, учитывая растущие показатели распространенности астмы и ожирения, в настоящее время возникла необходимость более углубленного анализа патогенетических механизмов, ведущих к развитию данной патологии.

Сегодня не вызывает сомнений, что жировая ткань является метаболически высоко активной и участвует не только в депонировании жиров и их мобилизации, но и в регуляции целого ряда обменных процессов в масштабах всего организма. Наиболее известным примером в этом отношении является участие жировой ткани в углеводном обмене, а именно, в формировании резистентности к инсулину у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом 2-го типа [16, 18].

Исследования биохимических процессов в адипоцитах показали, что их активность не ограничивается влиянием на метаболические процессы. В исследованиях, проведенных G. Hotamisligil с соавт., выявлено, что для клеток жировой ткани характерен высокий уровень экспрессии ряда регуляторных факторов (цитокинов), принимающих участие в формировании и поддержании воспалительных процессов в организме [4], это позволяет рассматривать ожирение как заболевание, одним из составных элементов которого является состояние хронического воспаления, охватывающего весь организм в целом.

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что специфическими для воспалительного процесса при наличии ожирения являются такие признаки, как: включение внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за воспалительную активацию клеток; экспрессия поверхностных мембранных структур и рецепторов, участвующих в межклеточных взаимодействиях при формировании воспаления; выработка цитокинов, стимулирующих дальнейшее развитие и поддержание воспалительного ответа; формирование маркеров острой фазы, характеризующих распространенность и клиническое значение воспалительного процесса [12].

Вышеперечисленные свойства проявляются в клетках различных типов, но в основном это касается клеток жировой ткани и иммунной системы [2, 3]. В частности, было показано, что при ожирении в жировой ткани происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и один из факторов хемотаксиса моноцитов.

Особенности фенотипа детской БА с ожирением

Характеристика	Обычный аллергический фенотип БА	Фенотип БА с ожирением
Начало заболевания	Раннее начало (в возрасте до 5 лет)	Вариабельное начало
Атопия	Очень часто	Редко
Характер воспалительного процесса	Эозинофильный, повышение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе	Смешанный с преобладанием нейтрофилов, снижение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе
Функция легких	Эпизодическая бронхиальная обструкция, вариабельное ремоделирование	Нормальные показатели ФЖЕЛ, переменное снижение индекса Тиффно
Тяжесть	Вариабельная	Вариабельная или более выраженные симптомы, снижение качества жизни
Ответ на бронхопровокационный тест	Типичный для большинства	Может быть редуцирован
Ответ на бронходилятационную пробу	Преимущественно быстрый	Чаще снижен
Ответ на терапию	Стероидорезистентность редко	Стероидорезистентность часто, хороший ответ на антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Сопуствующие заболевания	Аллергический ринит, экзема, синусит, тревожность, ГЭР	Гиперинсулинемия, повышение ТГ, ЛПНП, тревожность, ГЭР

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ГЭР – гастроэзофагиальный рефлюкс.

Предполагается, что в условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянного оксидативного стресса, вызванного, в частности, токсическим воздействием промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот. Это приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние, в свою очередь, активируют и далее усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма [14].

Таким образом, большие объемы жировой ткани становятся постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса. Особенность данного воспаления заключается в том, что оно не вполне соответствует общепринятому патофизиологическому представлению об этом процессе. Для его описания были предложены специальные термины, такие как мета-воспаление или пара-воспаление. Его характерной чертой можно считать невысокую интенсивность, не дающую прямых клинических симптомов, но в то же время имеющую выраженную системность, т.е. воздействие на широкий спектр органов и тканей, приводящее к изменению их метаболизма, нарушению их функции и параллельной активации в них реакций иммунной системы.

Провоспалительные цитокины, являясь продуктами синтеза активированных макрофагов, обладают, в свою очередь, способностью стимулировать активность других клеточных элементов иммунной системы, что ведет к последующему дальнейшему усилению воспалительного ответа. В этой связи одной из наиболее важных мишеней провоспалительных цитокинов, синтезируемых макрофагами и адипоцитами, являются Т-хелперы, регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов, осуществляющие контроль за характером, направленностью и интенсивностью иммунного ответа.

Воспаление, генерируемое активированными макрофагами при ожирении, не связано с проникновением в организм чужеродного агента и, следовательно, не имеет специфической антигенной направленности и не связано с синтезом специфических антител. Однако один из цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами в жировой ткани, а именно ИЛ-6, обладает способностью стимулировать реакции, контролируемые Т-хелперами типа Th-2 [11], тем самым влияя на патогенез бронхиальной астмы в качестве инициатора хронического персистирующего воспаления и фактора, переключающего регуляторный профиль Т-хелперов в направлении реакций типа Th-2, т.е. гуморального иммунного ответа, что приводит к непропорционально высокому синтезу иммуноглобулинов класса Е (IgE) – одного из ведущих факторов развития атопической бронхиальной астмы.

ФНО-α, уровень которого значительно повышен при ожирении, также играет роль в отдельных звеньях патогенеза бронхиальной астмы, усиливая воспалительные явления в стенке бронхов. Данный провоспалительный цитокин участвует как в развитии острого воспаления за счет стимуляции хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления, так и в хронизации процесса за счет активации тромбоцитов и индукции синтеза оксида азота (NO2) [13].

Интересным оказался тот факт, что уровень интерлейкина-10, подавляющего продукцию вышеперечисленных провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α, при ожирении значительно снижен, что также может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению астмы у тучных лиц [17].

Таким образом, как показывают результаты исследований, и астма, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае – более локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае – гораздо более распространенный, влияющий на многие органы и системы. Сочетание и взаимное усиление этих факторов приводит к утяжелению клинического течения астмы и затруднению контроля заболевания. С практической же точки зрения, имеющиеся на сегодняшний день данные о взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения требуют разработки новых схем диагностики и лечения этих состояний.

Литература

1. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение / Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. [и др.] // Астма и аллергия. – 2015. – №1. – С.3-8.

Phenotype of bronchial asthma with obesity: clinical features, diagnosis, treatment / Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. [et al.] // Asthma and allergy. – 2015. – №1. – P.3-8.

2. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / J. Hirosumi, G.Tuncman, L. Chang [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 333-336.

3. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. / B. Rosen, K.Cook , J. Yaglom [et al.] // Science. – 1989. – Vol. 244. – P. 1483-1487.

4. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. / G.Hotamisligil, S.Shargill, B.Spiegelman [et al.] // Science. – 1993. – Vol.259. – P. 87-90.

5. Are overweight asthmaics more difficult to control. / P. Saint-Pierre, A. Bourdin, P. Chanez [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol.61. – P. 79-84.

6. Beuther D. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D.Beuther, E.Sutherland // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 661-667.

7. Burden of comorbidity in individuals with asthma. / A. Gershon, C.Wang, J.Guan [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 612-618.

8. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthma / C. Kier, S.Forde, S. Hom [et al.] // Journal of Asthma & Allergy Educators. – 2010; October, 27.

9. Cox L. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: status in the United States. / L.Cox // Allergy Asthma Proc. – 2014. – V. 35. – P. 34.

10. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma. / K.Yeh , M. Skowronski , A.Coreno [et al.] // J. Asthma. – 2011. – Vol. 48(6). – P. 546-52.

11. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2-dependent and -independent mechanisms in freshly isolated human T cells / I.Heijink, E.Vellenga, P. Borger [et al.] // Immunology. – 2002. – Vol. 107. – P. 316-324.

12. Hotamisligil G. Inflammation and Metabolic Disorders / G. Hotamisligil // Nature. –2006 – Vol. 444 (7121). – P. 860-867.

13. JNK and tumor necrosis factor-α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. / M. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280 (42). – P. 35361-35371.

14. Lang J. Obesity, Nutrition, and Asthma in Children // J.Lang / Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol – 2012. – V. 25. – P. 64.

15. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity / D. Rastogi, S. Canfield, A. Andrade [et al.] // Chest. – 2012. – V. 141. – P. 895.

16. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. / K. Uysal, S. Wiesbrock, M. Marino [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 389 – P. 610-614.

17. Pretolani M. Cytokines involved in the down-regulation of allergic airway inflammation. / M. Pretolani, M. Goldman // Res. Immunol. – 1997. – Vol. 148. – P. 33-38.

18. Wellen K. Inflammation, stress and diabetes. / K.Wellen, G.Hotamisligil // J. Clin Invest. – 2005. – Vol.115 (5). – P. 1111-1119.

А.Е. Яковлева, Н.Р. Максимова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭКЗОСТОЗНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.31

УДК 616-056.7(075)

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы о молекулярно-генетических причинах множественной экзостозной хондродисплазии. Основными молекулярно-генетическими причинами множественной экзостозной хондродисплазии являются мутации в генах экзостозина 1 (*EXT1*) (OMIM 608177) и экзостозина 2 (*EXT2*) (OMIM 608210).

Ключевые слова: множественная экзостозная хондродисплазия, МЭХД, множественные остеохондромы, МО, экзостозин, мутация, *EXT1*, *EXT2*.

The authors made a review of domestic and foreign literature on the molecular and genetic causes of multiple hereditary exostosis. The main molecular genetic causes of multiple hereditary exostosis are mutations in the genes of exostozin 1 (*EXT1*) (OMIM 608177) and exostozin 2 (*EXT2*) (OMIM 608210).

Keywords: multiple hereditary exostosis, multiple osteochondroma, exostozin, mutation, *EXT1*, *EXT2*.

Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД), или множественные остеохондромы (МО) (OMIM 133700, OMIM 133701) – это генетически гетерогенное заболевание, проявляющееся генерализованными формами поражения скелета с многочисленными прогрессирующими деформациями костей и суставов [14,32].

МЭХД относится к числу достаточно распространенных наследственных заболеваний. По данным ряда исследователей, заболевание встречается преимущественно среди европеоидных популяций. Частота заболевания в различных европеоидных популяциях составляет от 1,3 до 2 на 100 тыс. населения, или 1 на 7000 ортопедических больных. Высокие показатели уровня распространенности МЭХД были обнаружены в популяциях коренных жителей острова Гуам и индейцев Поингасси (табл.1). Частота заболевания среди азиатского населения до сих пор не выявлена [42].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, очень велика доля семейных случаев [11]. МЭХД проявляется к 4 годам и представлена генерализованными формами поражения скелета с многочисленными прогрессирующими деформациями костей и суставов, укорочением и вторичными изменениями в костно-мышечной системе. К 18-20 годам рост МЭХД прекращается [1,9,22,28]. Остеохондромы (опухоли костной ткани с хрящами) на сегодняшний день наиболее распространены среди всех первичных доброкачественных опухолей кости (50%). В 15% случаев эти опухоли возникают в контексте наследственного синдрома, называемого множественными остеохондромами (МО), аутосомно-доминантным скелетным расстройством, характеризующимся образованием множественных костных опухолей с хрящами в детских метафизах.

Beighton et al. проанализировали скелеты взрослых в Музее патологической анатомии в Вене, который был основан в 1796 г. императором Францем II и содержит 44 000 экспонатов. Beighton et al. описали скелет человека с множественными экзостозами, который умер в 1842 г. от разрыва аневризмы аорты (вероятно, сифилитической) [20].

Krooth et al. (1961) в своей статье сообщают, что первые описания заболевания были сделаны Stocks and Barrington (1925), которые обобщили клиническое описание 1189 случаев из литературы со всего мира, провели исследование 21 больного из 6 больших семей с диафизарным аклазисом (множественными экзостозами). Пациенты были микронезийцы из племени чаморро, которые живут на Марианских островах. Частота диафизарного акласа среди жителей острова Гуам оценивалась в 1 из 1000. Среди 21 случая опухоли были обнаружены при осмотре у всех мужчин, у женщин – только у половины [18,27,46].

В основе этого заболевания, по мнению Т.П. Виноградовой, лежит нарушение энхондрального окостенения. По данным М.В. Волкова (1974), это заболевание составляет 27% от всех первичных опухолей и опухолеподобных дисплазий скелета у детей, костно-хрящевые экзостозы среди доброкачественных опухолей костей встречаются в 40% случаев. Заболевание хорошо изучено в клиническом, рентгенологическом, морфологическом и генетическом аспектах. Доказан факт его наследственной передачи в 75% от всех наблюдений [4,5].

По данным А.В. Русакова (1959), «хрящевые экзостозы – это не просто опухолеподобная ткань, а интегральные части порочно развивающихся костных органов». Он, как и все другие авторы, считал экзостозы дистопией деривата скелетогенной мезенхимы, определяющей рост костей в длину. Подтверждение этого А.В. Русаков и др. видели в том, что экзостозы сохраняют ту же реактивность, что и нормальный ростковый хрящ. Это подтверждается тем, что в периоды усиленного роста ребенка наблюдается и усиленный рост экзостозов [5].

Заболевание встречается в двух формах: множественная экзостозная хондродисплазия и солитарный костно-хрящевой экзостоз.

При солитарных поражениях выявляются неподвижные по отношению к кости, различных размеров и форм опухолевидные образования; кожные покровы над ними обычно не изменены.

Большинство авторов рассматривают одиночные и множественные экзостозы как две формы единого по своей сущности процесса. Наряду с этим в литературе и клинической практике одиночное образование часто расценивают как доброкачественную опухоль – хондрому (экхондрома) или остеохондрому. Факт наследования одиночных экзостозов не установлен [4]. Костно-хрящевой экзостоз больших размеров может оказывать давление на сосуды или нервные стволы, вызывая боль.

МЭХД обычно выявляется в детском и подростковом возрасте, наиболее часто – во втором десятилетии

УНЛ «Геномная медицина» Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЯКОВЛЕВА Александра Еремеевна** – м.н.с., аспирант III курса, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с., nogan@yandex.ru.

жизни. Отмечено значительное преобладание лиц мужского пола среди больных.

Клиническая симптоматика МЭХД зависит от формы заболевания, локализации, размеров экзостозов, их формы и взаимоотношения с окружающими органами и тканями. По данным С.Т. Зацепина (2001), клинически экзостозы могут проявляться весьма различно, так как могут вызывать множество вторичных симптомов. Врачам хорошо известно, что экзостозы имеют разную форму: сравнительно широкое основание и тонкий, острый конец; узкое основание, заканчивающееся округлым или шаровидным концом, в основном хрящевым; одни экзостозы почти одновременно с ростом окостеневают, другие имеют большую хрящевую необызвествляющуюся «шапку» [5].

При множественной форме экзостозной хондродисплазии нередко на первый план выступают такие симптомы, как низкорослость, косорукость, вальгусная деформация коленных суставов. Расположение экзостозов в области позвоночника с их ростом в сторону позвоночного канала может вызвать компрессию спинного мозга [11].

Основными признаками экзостозов являются: локализация в метафизарной или метадиафизарной зоне; костно-хрящевой экзостоз может иметь широкую или узкую ножку, являющуюся продолжением кортикального слоя самой кости и костномозговой полости; основная масса экзостоза представляет костную структуру, наружная поверхность его может быть ровной или с шиловидными выростами. Локализация экзостозов по частоте соответствует зонам роста с наибольшей его потенцией – это нижняя зона роста бедренной кости, верхней плечевой, большеберцовой костей и т.д. Рост экзостоза продолжается обычно в период роста костей, но иногда увеличение его размеров отмечается и после закрытия зон роста [12].

Наиболее частой локализацией МЭХД являются метафизы длинных трубчатых костей. Поражения дистального метафиза бедренной кости, проксимальных метафизов плечевой и большеберцовой костей встречаются в 48% случаев от всех костно-хрящевых экзостозов [5,36,43].

Одним из грозных осложнений течения костно-хрящевых экзостозов является их озлокачествление [4,11]. По данным С.Т. Зацепина, Л.П. Кузьминой, превращение экзостозов в хондросаркому отмечено у 12,5% больных, по данным Adler (1983) – около 20%. В.В. Балберкин (1994) отмечает, что среди 29 случаев озлокачествившихся костно-хрящевых экзостозов в 25 наблюдениях была диагностирована хондросаркома и в 4 – остеогенная саркома. Чаще озлокачествление экзостозов имеет место у больных с множественной формой экзостозной хондродисплазии (72%). Превалирующей локализацией озлокачествления экзостозов являются кости таза, реже лопатка, ребра, позвоночник [5,30].

По данным А.М. Герасимова и А.А. Раззакова (1985), анализ компонентов протеогликановых агрегатов экстракта хряща экзостозов с повышенной активностью роста (с признаками равномерного и неравномерного костеобразования) позволил выявить повышение содержания гиалуроновой кислоты в 5-10 раз; соотношение хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата было равно 85:15 при норме 50:50. Соотношение белков из протеогликановых агрегатов хряща экзостозов с повышенной активностью роста было близко к соотношению, характерному для хряща новорожденных и некоторых других растущих опухолей, в то время как в экстрактах хряща крыла подвздошной кости тех же больных оно соответствовало возрастной норме [5]. Белки EXT1 и EXT2 образуют гетероолигомерный комплекс, который функционирует в биосинтезе протеогликана-гепарансульфата [34].

Наиболее частой причиной МО являются мутации в генах *EXT* (экзостозин), которые отвечают за 90% всех случаев МЭХД [9]. МО вызваны различными мутациями в *EXT1* или *EXT2*, в результате чего большие геномные делеции (одно- или многоэкзонические) ответственны до 8% случаев МО [15, 45].

К настоящему времени описаны 3 гена: *EXT1*, *EXT2* и *EXT3*, мутации в которых приводят к множественной экзостозной хондродисплазии. Stickens et al. (1996) показали, что три гена были идентифицированы анализом генетической связи в хромосомах 8q24.1, 11p11-13 и 19p [19]. Ahn et al. (1995) определено два основных района, изменения в которых приводят к МЭХД: 8q24.1 и 11p11.2. В 1995 г. в районе 8q24.1 был клонирован ген *EXT1*, кодирующая последовательность которого составила 2238 п.о. (746 аминокислот) [16,35,37,43].

Pacifici (2017) считает, что большинство случаев HME связаны с мутациями потери функции в *EXT1* или *EXT2*, которые кодируют гликозилтрансферазы, ответственные за синтез гепарансульфата (HS), что приводит к дефициту HS [38].

Мутации гена *EXT2* встречаются в 3 раза реже, чем гена *EXT1*, для гена *EXT3* известны лишь единичные описания [27]. Ген *EXT1* (OMIM 608177) (8q24.11-q24.13) содержит 11 экзонов,

Таблица 1

Распространенность МЭХД в различных популяциях

Популяция	Численность населения, тыс.чел.	Географическое расположение	Частота на 100 тыс.	Литература
Чаморро	32	о. Гуам (США)	65 (21 случай, 1 :1000)	[30]
Индейцы Поингасси	0,583	резервация Поингасси (Манитоба, Канада)	1298 (1:77)	[30]
Общеевропейская	–	Европа	1,3-2	[39,40]
в Российской Федерации				
Карачаевцы	194,3	Карачаево-Черкесская Республика	0,9	[7]
Татары	2012,6	Республика Татарстан	4,8 (1:20927)	[7]
Башкиры	1199,7	Республика Башкортостан	0,06	[2]
Чуваши	814,8	Республика Чувашия	0,34	
Русские	3795,6	Ростовская область	0,16	
Русские	626,1	Костромская область	0,04	
Русские	4522,9	Краснодарский край	0,28	
Русские	1199,6	Кировская область	0,11	
Русские	1296,7	Тверская область	0,39	

Таблица 2

Мутации в генах *EXT1* и *EXT2*

Тип мутации	Ген	
	EXT1	*EXT2*
Миссенс / нонсенс	147	70
Сплайсинг	47	24
Регуляторные	1	6
Мелкие делеции	150	57
Мелкие инсерции	51	26
Indel-мутации	9	5
Крупные делеции	27	17
Комплексные перестройки	6	0
Всего:	438	205

EXT2 (OMIM 608210) (11p12-p11) – 16, описаны 438 мутаций в гене *EXT1* и 205 мутаций в гене *EXT2* (OMIM 600209) [9,12,13,27] (табл. 2).

Нами проанализированы данные литературы, описывающие мутации в различных популяциях мира (табл. 3).

Wuyts et al. (1998) проанализировали гены *EXT1* и *EXT2* в 26 семействах, происходящих из 9 стран. Из 26 семейств 10 имели мутацию *EXT1* и 10 имели мутацию *EXT2*. Двенадцать из этих мутаций ранее не были описаны. Из обзора этих и ранее сообщаемых мутаций пришли к выводу, что мутации

Таблица 3

Мутации в генах *EXT1* и *EXT2* ответственные за МЭХД в обследованных популяциях мира

Мутации в гене *EXT1*	Мутации в гене *EXT2*	Метод исследования	Количество исследуемых	Популяция (страна)	Источник
21	5	MLPA	33 пациента	Польша	Jamsheer, et.al., 2014
14	6	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	43 семьи	Япония	Seki, et.al., 2001
45	9	1. MLPA 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	90 пациентов	Южная Италия	Ciavarella, et.al., 2013
11	8	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	23 пациента	Германия	Heinritz, et.al., 2009
29	16	1. MLPA 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	48 пациентов	Китай	Li, et.al., 2017
1	2	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	4 пробанда из 4 семей	Китай	Wu, et.al., 2013
-	1	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	25 пациентов	Китай	Wang, et.al., 2012
-	1	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	23 пациента	Китай	Tian, et.al., 2014
9	4	MLPA	33 пациента	Латинская Америка	Delgado, et.al., 2014
2	-	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	2 пробанда	Тайвань	Lin, et.al., 2014
1	-	1. Hiseq2000, Illumina 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	4 пациента	Китай	Zhang, et.al., 2013
1	4	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	8 пациентов	Китай	Xu, et.al., 2017
5	4	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	46 пациентов из 10 семей	Китай	Kang, et.al., 2013
5	4	1. T-NGS 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	10 пробандов из 10 семей	Китай	Guo, et.al., 2017
1	-	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	9 пробандов	Иран	Akbaroghli, et.al., 2017
1	-	1. Hiseq2000, Illumina 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	2 пробанда, 200 контроль (100 жен, 100 муж)	Китай, провинция Фуцзянь	Hong, et.al., 2017
28	9	MLPA	39 пациентов	Испания	Sarrion, et.al., 2013
30	15	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	112 пациентов из 71 семьи	Япония	Ishimaru, et.al., 2016
-	2	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	5 пробандов из одной семьи	Провинция Чжэцзян, Китай	Ruan, et.al., 2018
35	17	1. MLPA 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	153 пациента из 114 семей	Бразилия	Santos, et.al., 2018
11	5	1. MLPA 2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	14 пациентов из 9 семей	Прага (Чехия)	Medek, et.al., 2017
35	12	Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе	92 пациента из 26 семей		Wuyts, et.al., 1998
			3	Марокко	
			27	Нидерланды	
			7	Италия	
			2	Германия	
			1	Франция	
			3	Турция	
			1	Великобритания	
			9	США	
			39	Бельгия	

в гене *EXT1* или *EXT2* ответственны за большинство случаев множественных экзостозов. Большинство мутаций в этих 2 генах вызывают преждевременное прекращение EXT-белков, тогда как мутации missense встречаются редко. Поэтому развитие экзостозов происходит, главным образом, из-за потери функции генов *EXT*, что согласуется с гипотезой о том, что гены *EXT* имеют функцию супрессора опухоли [39].

В 23 из 43 рассмотренных японских семейств Seki et al. (2001) обнаружили 21 мутацию, из которых 18 были новыми. Семнадцать (40%) из 23 семей имели мутацию в *EXT1* и 6 (14%) – в *EXT2*. Из 17 семейств с мутациями *EXT1* у 13 были те, которые вызывают преждевременную остановку функции белка EXT1, а 4 показали миссенс мутации. В отличие от результатов Seki et al. (2001), Xu et al. (1999) обнаружили больше мутаций в *EXT2*, чем в *EXT1*, у китайских пациентов (33 и 14% соответственно) [41,44]. Raskind et al. (1998) сообщили, что найденные мутации в *EXT1* у европеоидов и японских пациентов были идентифицированы больше в семейных случаях, чем в спорадических [19].

В исследовании 82 японских пациентов с наследственными множественными экзостозами Seki et al. (2001) у 4 пациентов развилась злокачественность опухоли, и их мутации (3 в гене *EXT1* и 1 в *EXT2*) были разными, что свидетельствует о том, что злокачественная трансформация напрямую не связана с определенной мутацией в *EXT1* или *EXT2*, но, скорее, связана с другими генетическими факторами. Потеря гетерозиготности была обнаружена в хондросаркоме не только в локусах EXT, но и у других, таких как 10q (RET, 164761) и 3q [41].

В зависимости от национальности около 56-78% мутаций обнаруживаются в гене *EXT1*, а в гене *EXT2* – 21-44% мутаций. Большинство мутаций являются точечными. Предполагается, что гены *EXT1* и *EXT2* являются генами-супрессорами канцерогенеза, так как установлено их участие при злокачественной трансформации хрящевой и костной тканей [6, 8, 10, 19, 21].

С развитием новых технологий секвенирования, биочипового анализа поиск новых мутаций стал более обширным и быстрым. Hong et al. (2017) показали, что множественные остеохондромы являются аутосомным скелетным заболеванием с неуловимым молекулярным механизмом. Для дальнейшего выяснения генетического механизма заболевания исследовали китайское семейство с МО и обнаружили новую мутацию с изменением структуры (c.335_336insA) в гене экзотозина 1 (*EXT1*) одного пациента с МО, исследовали посредством секвенирования экзома. Это было дополнительно подтверждено методом прямого секвенированиия по Сэнгеру и сравнением с 200 неродственными здоровыми людьми из контрольной выборки [24].

Lin et al. (2014) в своих исследованиях показали, что секвенирование ДНК обнаружило мутантный ген *EXT1* в обоих случаях, в котором возникла мутация c.447delC (p.Ser149fsX156) в экзоне1 и нонсенс-мутация c.2034T> G (p.Tyr678X) в экзоне 10. Ни одна мутация не была обнаружена в контрольной группе [31]. Liu et al. (2015) проанализировали большую китайскую семью из пяти поколений с МЭХД. Секвенирование экзома было выполнено у трех лиц с МЭХД и трех здоровых родственников. Проведенное исследование подтвердило новую делецию C в кодоне 442 в 5-м экзоне гена экзостозина-1 (EXT1) в качестве единственной причины. При иммуногистохимическом анализе обнаружили, что уровень белка EXT1 у пациентов с новой мутацией в исследовании был ниже уровня, чем у пациентов без мутации EXT1 из другой семьи. Для более глубокого понимания они проанализировали спектр мутаций гена *EXT1*. Настоящее исследование должно способствовать дальнейшему пониманию МЭХД [25]. Medek et al. (2017) обнаружили у пяти пробандов различные мутации гена *EXT1*, приводящие к преждевременному стоп-кодону (p.Gly124Argfs * 65, p.Leu191 *, p.Trp364Lysfs * 11, p.Val371Glyfs * 10, p.Leu490Profs * 31). У двух пробандов в геноме *EXT2* обнаружили нонсенс-мутации (p.Val187Profs * 115, p.Cys319fs * 46). Пять мутаций были новыми и две мутации у пробандов произошли de novo [23]. Sarrion et al. (2013) провели мутационный анализ генов *EXT1* и *EXT2* у 39 неродственных испанских пациентов, большинство из которых имели умеренный фенотип и искали корреляции генотипа-фенотипа. Нашли мутантный аллель у 37 пациентов, у 29 в *EXT1* и у 8 в *EXT2*. Пять мутаций в *EXT1* были делециями, идентифицированными MLPA. Были зафиксированы два случая мозаичности. Авторы отметили меньшее количество экзостозов у пациентов с новой описанной мутацией по сравнению с другими видами мутаций. Мутации в *EXT1* или *EXT2* были обнаружены у 95% испанских пациентов. Восемнадцать из 37 мутаций были новыми [33]. Xu et al. (2017) обнаружили новую миссенс-мутацию (c.1385G> A) в 8-м экзоне и сплайсинг-мутацию (c.725 + 1G> C) в интроне 3 гена *EXT2*, которые отвечают за МО [3,44].

Полученные результаты полезны для расширения базы данных известных мутаций в *EXT1*, *EXT2* и в понимании генетической основы у пациентов с МЭХД, что может улучшить генетическое консультирование и пренатальную диагностику.

Заключение. Таким образом, множественная экзостозная хондродисплазия является достаточно распространенным наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание характеризуется наличием множественных хрящевых экзостозов в районах костного роста. Гены, ответственные за МЭХД, являются генами-супрессорами канцерогенеза и расположены на трех различных хромосомах: *EXT1* (8q24), *EXT2* (11p12) и EXT3 (19p). Спектр мутаций генов, приводящих к экзостозам и озлокачествлению, до сих пор не определен. Изучение генов *EXT*, их мутаций и причин злокачественной трансформации является как фундаментальной проблемой, способствующей пониманию закономерностей патогенеза, так и социально значимой задачей по диагностике, профилактике и прогнозированию данного заболевания.

Литература

1. Боголепова Н.Н. Рентгенодиагностика доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований костей у детей / Н.Н. Боголепова, Е.В. Матюшевская // Вестник Чел. обл. – 2016. – №4(34). – С. 126-128.

Bogolepova N.N. X-ray diagnostics of benign tumors and tumor-like bone formations in children / N.N. Bogolepova, E.V. Matyushevskaya // Vestnik of the Chel. Reg. – 2016. – No.4(34). – P. 126-128.

2. Бочков Н.П. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.П. Пузырева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – С.935.

Bochkov N.P. Hereditary diseases: national leadership / ed. Acad. RAMS N.P. Bochkov, acad. RAMS E.K. Ginter, acad. RAMS V.P. Puzyrev. – M.: GEOTAR – Media, 2012. – P.935.

3. Генетические исследования населения Якутии / ФГБУ «Якут. науч. центр комплекс. мед. проблем СО РАМН», ФГБУ «НИИ мед. генетики» СО РАМН; [под ред. В.П. Пузырева, М.И. Томского]. – Якутск, 2014. – 333 с.

Genetic studies of the population of Yakutia / FGBU «Yakut. sci. center med. problems of SB RAMS», FGBU «Institute of Medical genetics» SB RAMS; [ed. V.P. Puzyrev, M.I. Tomsky]. - Yakutsk, 2014. - 333 p.

4. Зоткин А.В. Хирургическое лечение детей с

экзостозной хондродисплазией костей верхних и нижних конечностей: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.В. Зоткин - Пенза: 2011. -3 с.

Zotkin A.V. Surgical treatment of children with exostozny chondrodysplasia of bones of the upper and lower extremities: the author's abstract Dis. ... cand. med. sciences / A.V. Zotkin. - Penza: 2011.-3 p.

5. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей / С.Т. Зацепин. - М.: Медицина, 2001. - 640 с.

Zatsepin S.T. Bone pathology of adults: a guide for doctors / S.T. Zatsepin. – M.: Medicine, 2001. - 640 p.

6. Лагунова И.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета: монография / И.Г. Лагунова. – М.: Медицина, 1989. - 31 с.

Lagunova I.G. Clinical and X-ray diagnostics of skeletal dysplasia: monograph / I.G. Lagunov. - M.: Medicine, 1989. - 31 p.

7. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VII. Разнообразие наследственной патологии в восьми районах / Р.А. Зинченко [и др.] // Мед. генетика. – 2014. – №11. – С. 15-29.

Medico-genetic study of the population of the Republic of Tatarstan. VII. Variety of hereditary pathology in eight regions / R.A. Zinchenko [et al.] // Med. genetics. – 2014. – Vol.11. - P. 15-29.

8. Результаты лечения детей с экзостозной хондродисплазией сложной анатомической локализации / В.В. Фохтин [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении. - 2014. №1. – С. 13-16.

Results of treatment of children with exostosis chondrodysplasia of complex anatomical localization / V.V. Fokhtin [et al.] // Modern technologies in diagnostics and treatment. -2014. №1. - P. 13-16.

9. Семейный случай сегрегации наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1В типа с множественными экзостозами у монозиготных близнецов / В.П. Федотов [и др.] // Нервно-мышечные болезни. - 2015. – №1. – С.48-52.

Family case of segregation of hereditary motor-sensory neuropathy 1B type with multiple exostoses in monozygotic twins / V.P. Fedotov [et al.] // Neuromuscular diseases. - 2015. № 1. - P.48-52.

10. Сочетание сахарного диабета и синдрома множественной экзостозной костно-хрящевой хондродисплазии / Н.С. Шишкина [и др.] // Сахарный диабет. - 2004. - №4. – С. 34-36.

Shishkina N.S. The combination of diabetes mellitus and the syndrome of multiple exostotic bone-cartilaginous chondrodysplasia / N.S. Shishkina [et al.] // Diabetes mellitus. - 2004. - Vol.4. - P. 34-36.

11. Чеснокова Г.Г. Изучение структурных аномалий и точковых мутаций генов *EXT1* и *EXT2* при множественной экзостозной хондродисплазии и спорадических злокачественных новообразованиях: автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.00.15 / Г.Г. Чеснокова. – М., 1999. – 24 с.

Chesnokova G.G. Study of structural anomalies and point mutations of *EXT1* and *EXT2* genes with multiple exostosis chondrodysplasia and sporadic malignant neoplasms: author's abstract. Dis. ... cand. Biol. Sciences: 03.00.15 / G.G. Chesnokova. – M., 1999. – 24 p.

12. Шавырин Д.А. Диагностика и хирургическое лечение опухолей и опухолеподобных заболеваний костей, образующий коленный сустав, у взрослых: дис. … д-ра мед. наук: 14.01.15 / Д.А. Шавырин. – М., 2014. – 23 с.

Shavyrin D.A. Diagnostics and surgical treatment of tumors and tumor-like bone diseases forming the knee joint in adults: dis. ... doc. med. sciences: 14.01.15 / D.A. Shavyrin. – M., 2014. – 23 p.

13. A broad spectrum of genomic changes in latinamerican patients with *EXT1*/*EXT2*-CDG / M. Delgado [et al.] // Sci Rep. – 2014. Sep 4:6407. – P.1-7.

14. A. Splice Mutation and mRNA Decay of *EXT2* Provoke Hereditary Multiple Exostoses / C. Tian [et al.] // Plos One – 2014. – Vol.9. – P.1-9.

15. Breakpoint characterization of large deletions in *EXT1* or *EXT2* in 10 Multiple Osteochondromas families / L. Jennes [et al.] // BMC Med Gen. – 2011. – P.1-9.

16. Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (*EXT1*) / J. Ahn [et al.] // Nature Genet. – 1995. – Vol.11. – P. 137-143.

17. Deletion of exon 8 from the *EXT1* gene causes multiple osteochondromas (MO) in a family with three affected members / L. Zhuang [et al.] // Spr Plus. – 2016. – P.1-9.

18. Eileen M. Multiple osteochondromas in the archaeological record: a global review / M. Eileen, J. Catriona, McKenzie // J of Arch Sci. – 2010. – Vol.37. – P. 2255-2264.

19. Evaluation of locus heterogeneity and *EXT1* mutations in 34 families with hereditary multiple exostoses / W.H. Raskind [et al.] // Hum. Mutat. – 1998. – Vol.11. – P. 231-239.

20. Genetic skeletal dysplasias in the Museum of Pathological Anatomy, Vienna / P. Beighton [et al.] // Am. J. Med. Genet. - 1993. – Vol.47 – P. 843-847.

21. Hereditary multiple exostoses (EXT): mutational studies of familial *EXT1* cases and EXT-associated malignancies / J. T. Hecht [et al.] // Genet. – 1997. – Vol.60. – P.80-86.

22. Hip Joint Osteochondroma: Systematic Review of the Literature and Report of Three Furher Cases / A. Makhdom [et al.] // Ard in Orth. – 2014. – P.1-10.

23. Hereditary Multiple Exostoses: Clinical, Molecular and Radiologic Survey in 9 Families / K. Medek [et al.] // Prag Med Rep. – 2017. – Vol.118. – P.87-94.

24. Identification of a novel mutation in the *EXT1* gene from a patient with multiple osteochondromas by exome sequencing / G. Hong [et al.] // Mol Med Rep. – 2017. – Vol.15. – P.657-664.

25. Identification of a novel *EXT1* mutation in patients with hereditary multiple exostoses by exome sequencing / H. Liu [et al.] // Onc Rep. – 2015. – P.547-552.

26. Identification of a novel frameshift mutation of the *EXT2* gene in a family with multiple osteochondroma / P. Xia [et al.] // Oncology Letters. – 2016. – Vol.11. – P.105-110.

27. Krooth R. Diaphysial aclasis (multiple exostoses) on Guam / R. Krooth, M. Macklin, T. Hilbish // Am. J. Hum. Genet. – 1961. - Vol.13. – P.340-347.

28. Large-scale mutational analysis in the *EXT1* and *EXT2* genes for Japanese patients with multiple osteochondromas / D. Ishimaru [et al.] // BMC Gen. – 2016. – P.17-52.

29. Mutational screening of *EXT1* and *EXT2* genes in Polish patients with hereditary multiple exostoses / A. Jamsheer [et al.] // J App Gen. – 2014. – P.183-188.

30. Mutation Screening for the *EXT1* and *EXT2* Genes in Chinese Patients with multiple Osteochondromas / Q. Kang [et al.] // Arch. of Med. Res. – 2013. - Vol.44. – P.542-548.

31. Mutant *EXT1* in Taiwanese Patients with Multiple Hereditary Exostoses / W-D. Lin [et al.] // BioMed. – 2014. – Vol.4. – P.23-28.

32. Mutation screening of the *EXT1* and *EXT2* genes in patients with hereditary multiple exostoses / C. Philippe [et al.] // Genet. – 1997. – Vol.61. – P.520-528.

33. Mutations in the *EXT1* and *EXT2* genes in Spanish patients with multiple osteochondromas / P. Sarrion [et al.] // Sci Rep. – 2013. – Vol.3. – P.1-7.

34. Novel mutation of *EXT2* identified in a large family with multiple osteochondromas / X-J. Chen [et al.] // Mol Med Rep. – 2016. – Vol.14. – P. 4687-4691.

35. Novel mutations in the *EXT1* gene in two consanguineous families affected with multiple hereditary exostoses (familial osteochondromatosis) / Faiyaz-Ul-Haque [et al.] // Clin. Genet. – 2004. – Vol.66. – P.144-151.

36. New mutations of *EXT1* and *EXT2* genes in German patients with multiple osteochondromas / W. Heinritz [et al.] // Genet. – 2009. – Vol.73. – P.283-291.

37. Novel and Recurrent Mutations in the *EXT1*and *EXT2* Genes in Chinese Kindreds with Multiple Osteochondromas / Y. Wu [et al.] // J Orthop Res. – 2013. Vol.9. – P.1492-1499.

38. Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments / M. Pacifici // Curr Ost Rep. – 2017. – P.142-152.

39. Positional cloning of a gene involved in hereditary multiple exostoses / W. Wuyts [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 1996. – Vol.5. – P.1547-1557.

40. Pathogenic Gene Screening and Mutation Detection in a Chinese Family with Multiple Osteochondroma / X. Wang [et al.] // Genet. Test. And Molec. Biomark. - 2012. – Vol.16. – P.827-832.

41. Seki H. Mutation Frequencies of *EXT1* and *EXT2* in 43 Japanese Families With Hereditary Multiple Exostoses / H. Seki // Am J of Med Gen. – 2001. – P.59-62.

42. The putative tumour suppressor *EXT1* alters the expression of cell-surface heparan sulfate / C. McCormick [et al.] // Nature Genet. – 1998. – Vol.19. – P.158-161.

43. The *EXT2* multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor genes / D. Stickens [et al.] // Nature Genet. – 1996. – Vol.14. – P.25-32.

44. Xu Y. Identification of mutations in *EXT1* and *EXT2* genes in six Chinese families with multiple osteochondromas / Y. Xu, Q. Kang, Z. Zhang // Mol Med Rep. – 2017. – Vol.4. – P.5599-5605.

45. Zhang F. Exome Sequencing and Functional Analysis Identifies a Novel Mutation in *EXT1* Gene That Causes Multiple Osteochondromas / F. Zhang // Plos One. – 2013. – Vol.8. – P.1-5.

46. 20 novel point mutations and one large deletion in *EXT1* and *EXT2* genes: Report of diagnostic screening in a large Italian cohort of patients affected by hereditary multiple exostosis / M. Ciavarella [et al.] // Gene. – 2013. Vol.515. – P.339-348.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Алексеева, А.Л. Сухомясова, Г.И. Софронова,
З.П. Андросова, С.А. Кондратьева, Е.Е. Гуринова, П.В. Павлова

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.32

УДК 616-01/09

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОПИОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

В статье приведен клинический случай ведения ребенка с наследственной болезнью обмена веществ до постановки правильного диагноза пропионовая ацидемия. У доношенного ребенка в возрасте 11 сут развился метаболический криз, который был воспринят как проявление неонатальной патологии, такой как неонатальная желтуха, перинатальное поражение ЦНС. На фоне дезинтоксикационной терапии у больного отмечалась клиническая положительная динамика, но светлый промежуток длился всего две недели. На фоне основного заболевания у ребенка отмечался вторичный иммунодефицит, в результате повторялись пневмонии. Пациент обследовался по трем направлениям: изменениям периферической крови – лейкопения, тромбоцитопения, анемия; неврологической симптоматике – сопорозное состояние, вялость, отказ от еды, угнетение всех рефлексов, мышечной гипотонии; учитывая анамнез, невозможность сопоставления всех клинических симптомов под один диагноз подключилось генетическое исследование. Отсутствие методики тандемной масс-спектрометрии на месте удлинил срок правильной постановки диагноза и своевременного лечения.

Ключевые слова: пропионовая ацидемия, наследственные, болезни, обмена.

The article presents the clinical case of management of a child with a genetic metabolic disease until setting a correct diagnosis propionic acidemia. The full – term child aged 11 days had developed metabolic crisis, which was taken as an expression of neonatal pathology, such as neonatal jaundice, perinatal CNS lesion. On a background of detoxification the patient had the clinical positive dynamics, but a bright period lasted only two weeks. Due to a main disease the child had secondary immunodeficiency, which resulted in recurrent pneumonias. The patient was examined in three ways: changes of peripheral blood – leukopenia, thrombocytopenia, anemia; neurological symptoms – soporous condition, lethargy, refusal of meals, oppression of all reflexes, muscular hypotension; in view of anamnesis, impossibility of a comparison all the clinical symptoms to one diagnosis tap genetic research. The lack of the methodology of tandem mass spectrometry extended the time of correct diagnosis and timely treatment.

Keywords: propionic acidemia, hereditary, metabolic diseases.

Введение. Многие врожденные нарушения обмена в неонатальном периоде протекают весьма остро с явлениями метаболической декомпенсации, ацидозом, рвотой, респираторными расстройствами. Эта симптоматика часто имитирует острый инфекционный процесс. Характер клинических изменений носит смешанный вариант. Помимо неврологических расстройств обнаруживается целый комплекс тяжелых изменений различных органов и систем. По особенностям течения патологического процесса и срокам манифестации первых клинических признаков выделяют: наследственные метаболические энцефалопатии (НМЭ) с манифестацией в период новорожденности; НМЭ с манифестацией на 4-м–6-м мес. жизни; НМЭ на 1-м–4-м году жизни; НМЭ с манифестацией у детей старших возрастов [2].

Пропионовая ацидемия (ацидурия) – код МКБ-10 E71.1 – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА карбоксилазы, что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США 1:350000. В отдельных странах (напр., в Саудовской Аравии) частота достигает 1:2000. В Российской Федерации частота заболевания не определена. Заболевание характеризуется острой манифестацией в первые дни жизни (при неонатальной форме), реже – в первые месяцы жизни (при младенческой форме), протекает приступообразно [3, 4].

Начальные признаки болезни – рвота, дегидратация, отказ от еды, снижение массы тела, инфантильные спазмы, дыхательные расстройства (тахипноэ, сменяющееся апноэ), генерализованная мышечная гипотония, гиперрефлексия, вялость, сонливость, коматозные состояния. В некоторых случаях обращает внимание своеобразное лицо больных: одутловатые щеки, увеличенная верхняя губа. Летальность в раннем возрасте доходит до 40% [4].

Материалы и методы исследования. Проведен про– и ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного, находившегося в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №1 Перинатального центра (ОПННД№1 ПнЦ), в онкогематологическом и психоневрологическом отделении №2 (ПНО№2) Педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ».

Результаты и обсуждение. Ребенок Н. родился от матери 26 лет, по национальности саха, страдающей тугоухостью III–IV степени. Известно, что женщина имеет осложненный акушерско-гинекологический анамнез: девочка от первой беременности и первого брака страдает тугоухостью, родилась через естественные родовые пути; во время второй беременности от второго брака заболела Lues; беременность на 26-й нед. завершилась мертворождением. По поводу Lues лечилась, с учета снята. Третья беременность закончилась медицинским абортом на 8-й нед. Четвертая беременность протекала на фоне хорионамнионита, роды оперативные в ягодичном предлежании, мальчик умер на 11-е сут жизни в центральной районной больнице с клиническим и патологоанатомическим диагнозом внутриутробная пневмония.

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sargylanao@mail.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. учеб.-науч. лаб. «Геномная медицина» СВФУ, зав. медико-генетическим центром ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ», AitalinaS@yandex.ru; ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ»: **СОФРОНОВА Гульнара Ивановна** – к.м.н., врач невролог, gulnara-ykt@yandex.ru, **АНДРОСОВА Зинаида Петровна** – к.м.н., врач невролог, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отд., врач детский онколог и гематолог, gematologia@mail.ru, **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – врач генетик; **ПАВЛОВА Прасковья Витальевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ, paraskpopova@mail.ru.

Ребенок Н. от пятой беременности, протекавшей без особенностей, роды оперативные в срок, в головном предлежании. Показаниями к оперативному родоразрешению явились осложненный акушерский анамнез, рубец на матке. Клинико-гистологически подтверждён хорионамнионит. По физическим параметрам ребенок соответствовал сроку гестации, вес при рождении 3460, рост 52. Оценка по шкале Апгар составила 8/8. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Получив вакцинацию против гепатита В и БЦЖ, пройдя аудиоскрининг в акушерском стационаре и неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний, выписаны домой на 6-е сут из акушерского стационара.

На 11-е сут жизни ребенок поступает в ОПННД №1 ПнЦ с жалобами на желтуху и вялость, отказ от еды. При объективном осмотре отмечается шафрановый цвет кожных покровов, вес при поступлении 3140 (-320 г, 9,2%), крик слабый, отмечаются симптомы угнетения ЦНС: общая мышечная гипотония и гипорефлексия, ребенок отказывается от кормления. При поступлении выставляется диагноз: Билирубиновая энцефалопатия? В клинической картине присоединяется интеркуррентная инфекция – острая пневмония неясной этиологии, неонатальный сепсис. В лабораторном исследовании выявляется уровень общего билирубина 280 мкмоль/л. По общему анализу крови определяются лейкопения, периодически тромбоцитопения (табл.1). В иммунограмме выявляется клеточный иммунодефицит (табл.2). По РКТ легких в возрасте 14 сут: обнаружена двухсторонняя полисегментарная пневмония, субсегментарный ателектаз левого легкого. На фоне проводимого лечения: фототерапии, дезинтоксикационной терапии, антибиотикотерапии, заместительной терапии иммуноглобулинами, иммуномодулирующей терапии, ребенок дает положительную динамику. Становится достаточно активным, кормится молочной смесью, мама отказывается от грудного вскармливания. При оценке неврологического статуса настораживает отсутствие коммуникабельности, при проведении аудиоскрининга выявляется, что ребенок составляет группу риска по тугоухости. По МРТ головного мозга в возрасте 25 дней определяется небольшая задержка миелинизации в веществе полушарий большого мозга. Легкая вентрикулодилатация боковых желудочков без признаков избыточного внутрижелудочкового давления. Пациенту Н. выставляется диагноз: основной: Бронхопневмония неуточненная. Бактериальный сепсис новорожденного. Сопутствующий: Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, тяжелой степени. Угрожаем по тугоухости. Неонатальная желтуха.

В возрасте 1,5 мес. выписывается домой с назначением врачом невролога курса пантогама.

Через две недели поступает в Педиатрический центр с диагнозом: Анемия раннего возраста. Нейтропения. Дозозависимое побочное действие пантогама? Жалобы на сонливость, угнетение, длительный сон, отказ от еды. Из анамнеза болезни известно, что стал вялым и сонливым на 15-е сут после выписки из ОПННД №1 ПнЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ». Пациент Н. обследуется по трем направлениям: изменениям периферической крови – лейкопения, тромбоцитопения, анемия; неврологической симптоматике – сопорозное состояние, вялость, отказ от еды, угнетение всех рефлексов, мышечная гипотония; учитывая анамнез, невозможность сопоставления всех клинических симптомом под один диагноз, подключается генетическое исследование.

По показателям периферической крови определяются стойкая лейкопения до 0,8х109/л, периодическое снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов (табл. 3). В кислотно-основном состоянии крови определяется стойкий метаболический ацидоз : pH – 7,22, BE – 12 ммоль/л. В миелограмме в возрасте 2 мес. 4 дней отмечаются усиление пролиферации элементов мегакариоцитарного ростка с признаками диспоэза, а также умеренная эозинофилия – 7,75%, в возрасте 2 мес. 10 дней резкое угнетение профилерации элементов грануло-мегакариоцитопоэза – проявление гипопластического процесса.

Обращало внимание своеобразное лицо больного: одутловатые щеки, увеличенная верхняя губа. В период

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в динамике при поступлении в ОПННД №1

Сутки жизни	Лейкоциты, 10^9/л	Эритроциты, 10^{12}/л	Нв, г/л	Ht, %	Тромбоциты, 10^9/л
11	4,5	4,97	170	51,2	192
12	4,5	4,53	152	46,7	144
13	2,5	4,07	137	41,8	47
15	3	4,2	152	48,5	58
21	6,2	3,2	113	32,1	390
24	8,2	3,29	110	34	494
30	7,9	3,38	109	34,1	324
35	7,2	3,2	111	32,7	474
44	5,8	3,02	105	30,1	191

Таблица 2

Динамика иммунограммы пациента Н.

Возраст	IgA	IgM	IgG	ЦИК	CD 3+	CD 4+	CD 8+	CD4/ CD8	CD 19+	CD 20+	CD 25+	CD16+ CD 56+
16 дней	1,65	0,96	10,5	99,7	87	70	17	2,6	4	3	14	7
1 мес. 5 дней	0,6	0,96	5,27	93,5		52	20	2,6	12	9	9	12
2. мес 5 дней	1,45	4,11	7,46	91,98	79	55	27	2,04	2	1	5	18
2 мес. 13 дней	1,82	0,82	6,64	93	87	70	17	2,6	4	3	14	7

Таблица 3

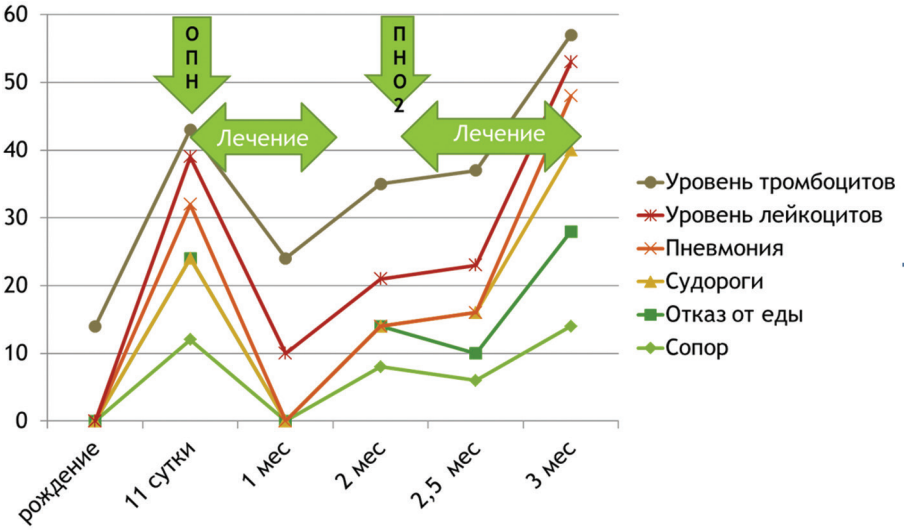
Показатели общего анализа крови пациента Н. в динамике при поступлении в Педиатрический центр

Возраст	Лейкоциты, 10^9/л	Эритроциты, 10^{12}/л	Нв, г/л	Ht, %	Тромбоциты, 10^9/л
2 мес. 2 дня	1,9	2,85	93	26,1	303
2 мес. 4 дня	1,5	2,55	81	23,1	179
2 мес. 5 дней	1,7	4,14	107	32,2	102
2 мес 10 дней	1,8	4,22	114	32,4	28
2 мес. 19 дней	3,0	3,58	98	28,7	400
3 мес.	3,3	3,29	95	25,8	713
3 мес. 3 дня	2,4	3,27	95	27,2	580
3 мес. 6 дней	0,8	2,99	91	25,1	133
3 мес. 7 дней	1,3	3,29	98	27,6	44

метаболического криза отмечаются сопор, отказ от еды, рвота, судороги. На фоне проводимой дезинтоксикационной терапии отмечается кратковременное улучшение самочувствия. Пациент начинает показывать голод, сосательный рефлекс активизируется, набирает вес. В периоды стабилизации состояния определяются улучшение динамики показателей крови, регресс судорог.

По МРТ головного мозга в возрасте 2 мес. 4 дней определяются симметричные участки ишемии в корковых отделах теменных долей, в таламусах и центральных отделах полушарий мозжечка с обеих сторон. МР-признаки перинатальной энцефалопатии. Ко всей симптоматике присоединяется инфекционный процесс, внутрибольничная сегментарная пневмония: в возрасте 2 мес. 9 дней – КТ признаки интерстициальной инфильтрации в S6, 9 правого легкого, S 6, 10 левого легкого. По электроэнцефалографии определяется картина сопорозной стадии комы (рисунок). Первичногенерализованная эпилептическая активность, не связанная с приступами тремора. Очаговой активности четко не выявлено. ЭЭГ в возрасте 2 мес. 9 дней: ЭЭГ картина паттерна «вспышка-подавление». За период лечения ребенок был осмотрен неврологом, офтальмологом, генетиком, сурдологом, гематологом. При биохимическом исследовании крови: глюкоза 5,68-5,8 ммоль/л, состояние гипогликемии по анализам не определялась, мочевина 3,7 моль/л, креатинин 39,1 мкмоль/л, лактат 5,24 ммоль/л, с нагрузкой 7,65 ммоль/л.

Анализ клинико-лабораторных данных позволил заподозрить наследственное заболевание обмена веществ. По вопросу диагностики и лечения врачами проведено дистанционное консультирование с Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. Пробы крови направлены в лабораторию наследственных болезней обмена ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН на тандемную масс-спектрометрию. По результатам исследования выявлено повышение концентрации пропионилкарнитина, тест на метилмалоновую кислоту отрицательный. Выявленное значительное увеличение органических кислот в крови в сочетании с характерными клиническими проявлениями позволило диагностировать у ребенка пропионовую ацидемию, неонатальную форму.



Динамика клинических проявлений пациента Н. при повторном поступлении в стационар

После подтверждения диагноза тактика лечения была основана на следующих принципах: ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности; назначение левокарнитина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала; исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма; контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса; усиление терапии в период метаболического криза [1, 3].

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, специфическое питание, ребенок погиб от полиорганной недостаточности и токсической энцефалопатии, обусловленной тяжелым метаболическим ацидозом. Больной Н. жил 3 мес. 11 дней (рисунок). Выставлен патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Наследственная болезнь обмена. Пропионовая ацидемия (E 71.1).

Осложнения основного заболевания: Апластическое состояние крови: агранулоцитоз, анемия, нейтропения, тромбоцитопения (D 60-70). Вторичный некроз слизистой желудка, тонкой кишки. Желудочно-кишечное кровотечение. ДВС-синдром: кровоизлияние под эпикардом, слизистую дыхательных путей, пищевод, серозную оболочку толстого кишечника. Субарахноидальные периваскулярные кровоизлияния. Очаговая гидропическая и жировая дистрофия печени. Асцит. Гидроперикард. Отек головного мозга

Сопутствующие заболевания: Простая дисплазия почек. Тугоухость по клиническим данным. Сопоставление: совпадение. Причина смерти: Прогрессирование основного заболевания. Категория сложности II.

Заключение. Данным клиническим примером хочется показать долгий диагностический поиск, позднюю постановку диагноза и привлечь внимание неонатологов, реаниматологов, педиатров, неврологов к проблеме диагностики наследственных заболеваний обмена веществ. Отсутствие скрининговой методики диагностики откладывает драгоценное время постановки правильного диагноза и назначения специфической терапии.

Тщательное клиническое обследование ребенка и определение симптомокомплекса в значительной мере способствует успеху дифференциально-диагностического процесса, который состоит из 4 этапов. Каждый из этапов имеет свои задачи:

1-й этап – предусматривает обследование детей с недифференцированной патологией и разграничение наследственных и ненаследственных заболеваний. При этом особое значение придается клиническому симптомокомплексу, данным генеалогии, акушерскому анамнезу.

2-й этап – характеризуется выявлением детей с возможной наследственной патологией обмена аминокислот и определением у них доминирующих клинических симптомов. Врачу предлагается провести сопоставление по наличию доминирующих признаков с шестью группами наследственных аминоацидопатий: 1 – заболевания, сопровождающиеся кетоацидозом и рвотой, 2 – заболевания, сопровождающиеся изменением цвета и запаха

мочи, 3 – заболевания, сопровождающиеся патологией глаз и умственной отсталостью, 4 – заболевания, сопровождающиеся поражением ЦНС и печени, 5 – заболевания, сопровождающиеся умственной отсталостью и судорожным синдромом, 6 – заболевания, сопровождающиеся психоневрологическими расстройствами и поражением кожи.

3-й этап – проводится внутригрупповая дифференциальная диагностика.

4-й этап – целенаправленнное лабораторное обследование. Эффективность определяется тщательностью обследования на первых трех этапах [2].

Таким образом, на долабораторном уровне обследования использование сугубо клинических признаков позволяет существенно сократить число нозологических форм для дифференциальной диагностики и определить характер последующих лабораторных исследований.

Литература

1. Баранов А.А. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.Э. Боровик [и др.]. – М., 2013. – 97 с.

Baranov A.A. Dietotherapy in hereditary diseases of amino acid metabolism. Methodical letter / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik [et al.]. – M., 2013. – 97 p.

2. Барашнев Ю.И., Бахаров В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахаров, П.В. Новиков. – М., 2004. – 560 с.

Barashnev Yu.I. Diagnosis and treatment of congenital and hereditary diseases / Yu.I. Barashnev, V.A. Baharov, P.V. Novikov. – M., 2004. – 560 p.

3. Приказ МЗ РФ от 29.12.2012 №1670н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при пропионовой ацидемии».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 29.12.2012 №1670n «On approval of the standard of specialized medical care for children with propionic academia».

4. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по оказанию медицинской помощи больным пропионовой ацидемией. – М., 2013. – С 24.

Federal clinical recommendations (protocols) for the provision of medical care to patients with propionic acidemia. – M., 2013. – P. 24.

ОБМЕН ОПЫТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.33

УДК 614.2:311.313(571.56)

А.А. Яворский

МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АБОРТОВ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлены результаты медико-статистического анализа абортов в РС(Я) за долговременный период (1991–2015 гг.). Отмечены снижение уровня распространенности абортов и трансформация их структуры. В наибольшей степени снизился уровень абортов по социальным показаниям и зарегистрированных криминальных абортов. Отмечено увеличение доли самопроизвольных и неуточненных абортов в структуре всех видов абортов. Результаты проведенного корреляционного анализа подтверждают влияние репродуктивного поведения женщин на демографические процессы в Республике Саха (Якутия).

Ключевые слова: аборты, репродуктивные потери, демографические процессы.

The article represents the results of medical and statistical analysis of abortion in the Sakha Republic (Yakutia) for the long-term period (1991–2015). A decrease in the incidence of abortion and transformation of its structure has been noted. The level of abortions due to social indications and registered criminal abortions has decreased the most. An increase in the proportion of spontaneous and unspecified abortions in total ratio of abortion has been found out. The results of the correlation analysis confirm the influence of the women reproductive behavior on demographic processes in the Sakha Republic (Yakutia).

Keywords: abortions, reproductive losses, demographic processes.

Введение. Обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи населению является одной из важнейших задач Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Особое внимание в рамках подпрограммы «Охраны здоровья матери и ребенка» уделяется профилактике и снижению количества абортов. Приоритетность проводимых мероприятий определяется социально-демографическими процессами, характеризующимися устойчивой депопуляцией, постарением и ухудшением здоровья всех групп населения [3, 4, 6].

В современных демографических условиях проблема репродуктивных потерь приобрела особую актуальность, так как, несмотря на сохраняющуюся тенденцию к снижению, аборты занимают ведущее место в реализации репродуктивной функции женщины и структуре репродуктивных потерь [1, 2, 5].

Целью проведенного исследования явился медико-статистический анализ динамики уровня распространенности и структуры всех видов абортов с последующей оценкой их влияния на демографические процессы в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели в ходе исследования был проведен ретроспективный анализ динамики уровня распространенности и структуры абортов в Республике Саха (Якутия) за долговременный период (1991-2015 гг.). Исходным материалом послужила форма государственного федерального статистического наблюдения № 13 «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 22 недель)» (n=25). Анализированы показатели частоты абортов из расчета на 1000 женщин фертильного возраста и 100 нормальных родов. Проанализированы показатели частоты абортов и их динамика в разных репродуктивных возрастных группах за анализируемый период. Сопоставлена динамика уровня абортов на ранних и поздних сроках прерывания беременности. Определена динамика абортов у первобеременных.

Для анализа взаимосвязи между репродуктивно-демографическими показателями и абортами проведен корреляционный анализ по Пирсону. За основу проведения анализа были взяты статистические данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Респу-

ЯВОРСКИЙ Алексей Александрович – аспирант СВФУ им. М.К. Аммосова, yavorskiy2011@mail.ru.

блике Саха (Якутия) за 1990-2015 гг. Оценивалась сила и направление связи между переменными. Распределение количественных переменных подчинялось нормальному закону (p для критерия Шапиро-Уилка более 0,05).

Результаты и обсуждение. Изучение реализации репродуктивной функции в Республике Саха (Якутия) по итогам 2015 г. показывает, что 16 379 (59,3%) беременностей закончились родами, 11236 (40,7%) – абортами. Число абортов на 1000 женщин фертильного возраста в 2015 г. составило 46,2 (РФ – 23,8).

Для наиболее полного представления характера прерываний беременности проанализированы данные о самопроизвольных, искусственных и неуточненных прерываниях, в результате чего было выявлено изменение структуры видов прерываний беременности (рис.1).

Доля самопроизвольных абортов за анализируемый период увеличилась на 14%, неуточненных – на 5,7%, доля искусственных абортов уменьшилась на 19,2%. В 2015 г. в структуре абортов 21,0% составляли самопроизвольные, 7,9% – неуточненные, 4% – аборты по медицинским показаниям и 67,1% – легальные медицинские аборты.

Общее число абортов за 1991-2015 гг. уменьшилось с 30062 до 11236, преимущественно за счет медицинских легальных абортов, число которых сократилось на 64,7%.

При анализе уровня распространенности абортов по их виду обращает на себя внимание неравнозначная динамика темпов показателей. В максимальной степени снизился показатель абортов, имеющих наибольшую медико-социальную значимость – абортов по социальным показаниям и зарегистрированных криминальных.

Показатель распространенности абортов по медицинским показаниям за анализируемый период времени остается стабильным и составляет 1,8 на 1000 женщин фертильного возраста. Число неуточненных абортов увеличилось на 35,8% (рис.2).

Показатель распространенности самопроизвольного аборта как главного признака нарушения репродуктивного здоровья женщин повысился за 1991-2015 гг. с 7,5 до 10,1 на 1000 женщин фертильного возраста (ЖВФ) (табл.1). Доля спонтанного прерывания беременности в 2015 г. составила около 11% от числа беременностей, завершившихся родами.

В структуре сроков прерывания

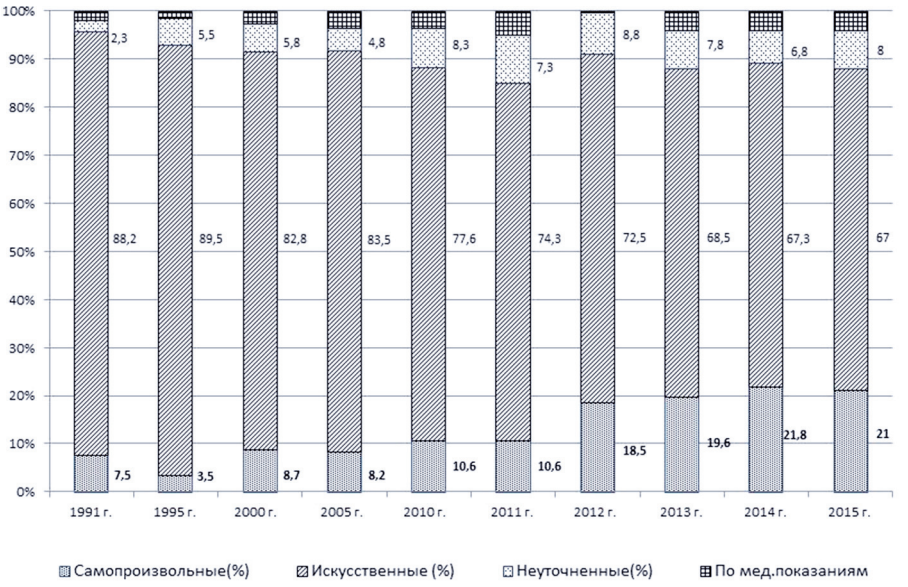


Рис.1. Структура видов прерывания беременности, %

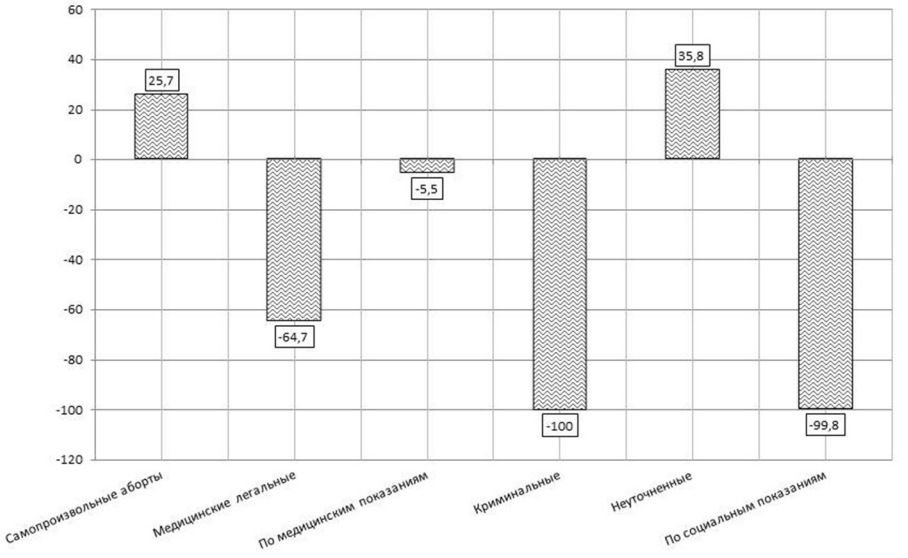


Рис.2. Темпы роста (убыли) показателей абортов за 1991-2015 гг., %

Таблица 1

Структура видов прерывания беременности в динамике

Аборты	1991	1995	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Медицинские На 1000 ЖФВ На 100 РЖМ	88,0 131,7	69,2 124,7	60,5 127,9	47,9 97,6	37,7 59,3	35,5 59,3	31,7 52,1	32,4 48,8	31,3 45,5	31,0 45,1
Самопроизвольные На 1000 ЖФВ На 100 РЖМ	7,5 11,2	2,7 5,0	4,6 9,8	4,8 9,8	5,1 9	3,8 6,3	5,6 10,4	9,3 13,9	10,1 14,7	10,1 14,2
По соц. показаниям На 1000 ЖФВ На 100 РЖМ	-	-	2,2 4,6	0,75 1,5	0,55 1	0,033 0,06	0,037 0,06	0,01 0,02	0,004 0,006	0,004 0,006
По мед. показаниям На 1000 ЖФВ На 100 РЖМ	1,9 2,9	1,2 2,1	1,9 4,2	2,0 4,2	1,2 2,2	1,3 2,2	0,5 0,9	1,96 2,96	1,9 2,8	1,8 2,7
Неуточненные На 1000 ЖФВ На 100 РЖМ	2,3 3,4	4,5 7,9	3,1 6,5	2,8 5,7	3,5 6,2	2,4 4,1	3,1 5,1	3,7 5,6	3,2 4,6	3,6 5,3
Криминальные На 1000 ЖФВ На 100 РЖМ	0,4 0,6	0,07 0,12	0,03 0,07	0,003 0,007	0,003 0,006	0,003 0,006	0,003 0,006	0,02 0,02	0,01 0,02	- -

беременности, начиная с 2012 г., имеется тенденция в росте прерываний беременности от 12 до 21 нед., количество прерываний до 12 нед. стабильно (табл.2).

Анализ абортов по методу прерывания беременности выявляет, что по-прежнему остается недостаточным использование наиболее безопасного медикаментозного метода прерывания беременности: в 2015 г. 31% от числа медицинских (легальных) абортов.

Анализ абортов по возрастному составу женщин возможен лишь с 1996 г., так как до 1995 г. в статистической форме № 13 женщины 20-34 лет были объединены в одну группу, на которую приходилось свыше 70% абортов.

В структуре возрастных групп наибольшее количество прерванных беременностей приходится на женщин от 20 до 34 лет, и в 2015 г. показатель на 1000 женщин соответствующего возраста составил 71,5 (2011г. – 71,6). Следующую позицию занимает возрастная группа от 35 и старше с показателем в 2015 г. 26,3 (2011 г. – 23,4) и от 15 до 19 лет в 2015 г. – 13,0; 2011 г. – 16,8. В возрастной группе до 15 лет показатель относительно стабилен и составил 0,2.

Изменения возрастной структуры абортов соответствуют изменениям возрастной структуры рожающих женщин («постарение возрастной модели рождаемости»), что вполне закономерно отражает единую тенденцию репродуктивно-сексуальной активности женского населения. Увеличивается доля возрастной группы 25-29 лет (с 22,4 до 28,9%) и 30-34 лет (с 21,1 до 24,5%), как среди прерывающих беременность, как и среди рожениц. Доля возрастной группы 35-39 лет не изменилась (15,3-16,6%).

При сопоставлении возрастных коэффициентов рождаемости (число родившихся детей на 1000 женщин соответствующего возраста) и возрастных коэффициентов абортов (число прерываний беременности на 1000 женщин соответствующего возраста) видно, что при однотипном характере кривых женщины в более молодом возрасте преимущественно рожают, чем прерывают беременность: до 34 лет показатель возрастных коэффициентов рождаемости существенно выше, чем показатель возрастных коэффициентов абортов. Кривая возрастных коэффициентов абортов более пологая, смещена вправо по возрастной оси, т.е. в возрасте старше 35 лет женщины чаще прерывают беременность, чем рожают (рис.3).

В 1991 г. в структуре всех исходов беременностей у 15–19-летних аборты составили 45%, а показатель на 1000 девушек этого возраста составил 52, в 2015 г. этот показатель снизился до 12,7, аборты же стали составлять 27% от всех беременностей (рис.4).

В проведенном корреляционном

Таблица 2

Структура сроков прерывания беременности*,%

Сроки прерывания беременности	1991	1995	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015
До 12 нед.	92,5	93	89,1	94,6	95,2	95,2	95,9	95,2	95,1	95,5
12-21 нед.	5,3	5,2	8,4	3,9	3,1	3,0	4,1	4,8	4,9	4,5
22-27 нед.	2,2	1,8	2,5	1,5	1,7	1,8	-	-	-	-

*С 2012 г. Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687 утверждены медицинские критерии регистрации рождения с 22 нед. и массы тела плода 500 г (согласно перинатальным критериям, рекомендуемым ВОЗ).

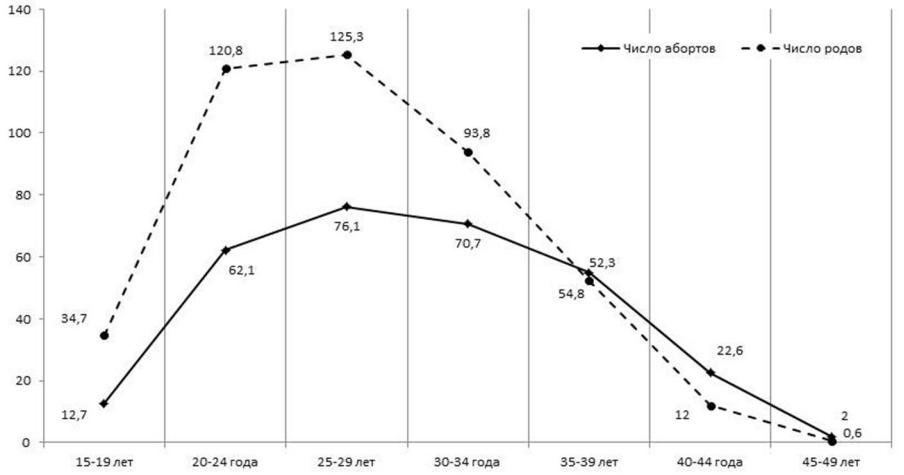


Рис.3. Сопоставление возрастных коэфициентов рождаемости и прерывания беременности в 2015 г. (на 1000 соответствующего населения)

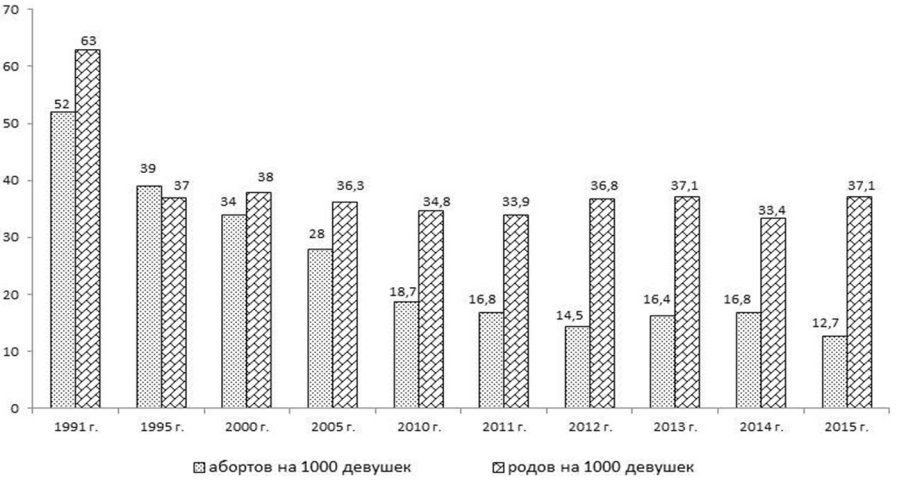


Рис.4. Соотношение распространенности родов и абортов среди подростков в возрасте 15-19 лет в 1991-2015 гг. (на 1000 соответствующего населения)

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между показателями

Показатель	Абортов на 1000 ЖФВ	
	r	p
Общий коэффициент рождаемости, на 1000 населения	-0,816	0,001
Общий коэффициент плодовитости, на 1000 женщин 15-49 лет	-0,818	0,001
Суммарный коэффициент рождаемости	-0,630	0,028
Мертворожденные на 1000 РЖМ	0,640	0,025
Младенческая смертность на 1000 родившихся живыми	0,906	<0,001
Материнская смертность на 100 тыс. родившихся живыми	0,887	<0,001
Естественный прирост на 1000 населения	-0,838	<0,001
Удельный вес нормальных родов от числа принятых родов	-0,660	0,023

Примечание. r – кэффициент корреляции Пирсона; p – достигнутый уровень статистической значимости.

анализе установлено, что с частотой абортов отрицательно коррелировали коэффициенты общей и суммарной рождаемости, общей плодовитости, доля нормальных родов и показатель естественного прироста. Увеличение общего числа абортов статистически значимо сопровождалось увеличением мертворождаемости. Показатели материнской и младенческой смертности, преждевременных родов, кровотечений в последовом и послеродовом периодах положительно коррелировали с частотой абортов (табл.3).

Заключение. Таким образом, анализ динамики и структуры, официально зарегистрированных абортов выявил, что наблюдаемое снижение числа абортов сопровождается трансформацией их структуры в 1990-е гг. Высокая распространенность самопроизвольного прерывания беременности определяет значимость этой патологии в снижении репродуктивного потенциала населения.

Результаты проведенного корреляционного анализа подтверждают влияние репродуктивного поведения и здоровья женщин на демографические процессы в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Бурдули Г.М. Причины и технология анализа репродуктивных потерь / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. – М., 2008. – 128 с.

Burduli G.M. Causes and technology of analysis of reproductive losses / G.M. Burduli, O.G. Frolova. – M., 2008. – 128 p.

2. Бушмелева Н.Н. Репродуктивные потери и пути их снижения в регион (на примере Удмуртской Республики) [Электронный ресурс] // Н.Н. Бушмелева // Социальные аспекты здоровья населения». – 2014. – №4 (38). – Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/596/30/lang,ru/.

Bushmeleva N.N. Reproductive losses and ways to reduce them in the region (the Udmurt Republic as an example) [Electronic resource] // N.N. Bushmeleva // Social Aspects of Population Health. – 2014. – №.4 (38). – Access mode: http://vestnik.mednet.ru/content/view/596/30/lang,ru/.

3. Полунина Н.В. Итоги реализации национального проекта «Здоровье» в детских амбулаторно-поликлинических учреждения / Н.В. Полунина, В.В. Полунина, Л.В. Кудряшова, В.Н. Авсаджанишвили] // Педиатрия. – 2012. – №3. – С. 21-26.

Polunina N.V. Results of the national project «Health» implementation in children's outpatient hospitals / N.V. Polunina, V.V. Polunina, L.V. Kudryashova, V.N. Avsadzhanishvili // Pediatrics. – 2012. – №3. – P. 21-26.

4. Стародубов В.И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России [Электронный ресурс] / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова, Ю.Г. Сыченков // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – №4 (38). – Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/.

Starodubov V.I. Reproductive losses as a medical and social problem in the demographic development of Russia [Electronic resource] / V.I. Starodubov, L.P. Sukhanova, Yu.G. Sychenkov // Social Aspects of Population Health. – 2014. – No.4 (38). – Access mode: http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/.

5. Фролова О.Г. Пренатальная диагностика – важнейшая задача региональных программ модернизации здравоохранения / О.Г. Фролова, Л.П. Суханова, В.Ф. Волчина, Т.К. Гребенник // Акушерство и гинекология. – 2012. – №5. – С. 75-78.

Frolova O.G. Prenatal diagnosis as the most important task of regional programs of healthcare modernization / O.G. Frolova, L.P. Suhanova, V.F.Volgina, T.K. Grebennik // Obstetrics and gynecology. – 2012. – №. 5. – P. 75-78.

6. Цыбульская И.С. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей / И.С. Цыбульская. – Тверь: ООО «Тверская городская типография», 2013. – 288 с.

Tsybulskaya I.S. Medical and social aspects of children's health formation / I.S. Tsybulskaya. – Tver: LLC «Tver City Printery», 2013. – 288 p.

М.Б. Куцый, М.С. Карасев, Н.Ю. Владимирова, В.С. Гороховский, И.А. Стадникова, Н.В. Гришина, А.Г. Серебренников

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО ПРОТОКОЛА МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ У ЖЕНЩИН С ВРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.34

УДК: 618.36-007.274: 618.5-089.888.61

В статье отражен опыт трансфузионной терапии массивной акушерской кровопотери при операции кесарево сечение у женщин с вращением плаценты в период с 2016 по 2018 г. Представлен сравнительный анализ применяемых компонентов и препаратов крови по годам. Сравнительный анализ показал, что внедрение Европейского протокола массивной кровопотери позволяет добиться снижения среднего объема кровопотери, сокращения послеоперационных трансфузий, частоты проведения послеоперационной ИВЛ, а также сокращения времени пребывания пациенток в отделении реанимации.

Ключевые слова: массивная кровопотеря, акушерство, инфузионно-трансфузионная терапия.

The article reflects the experience of transfusion therapy in major obstetric bleeding during cesarean section among women with placenta percreta from 2016 to 2018. A comparative analysis of the applied blood components and blood products is presented in the article. The analysis has shown that integration of The European guidelines on management of major bleeding allows decreasing of the average volume of blood loss, reducing postoperative transfusions, reducing the frequency of postoperative mechanical ventilation, as well as reducing the time of stay in the resuscitation department.

Keywords: massive hemorrhage, obstetrics, infusion-transfusion therapy.

КГБУЗ «Перинатальный центр» Хабаровского края: **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., доцент, зав. отд., mkutsyy@gmail.com, **КАРАСЁВ Михаил Сергеевич** – врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ РФ, fishop@mail.ru, **ВЛАДИМИРОВА Наталья Юрьевна** – д.м.н., проф., зам. гл. врача, проф. КГБОУ ДПО ИПКСЗ, **СТАДНИКОВА Ирина Андреевна** – врач трансфузиолог; **ГРИШИНА Нина Викторовна** – врач анестезиолог-реаниматолог, nina.grishina1954@gmail.com, **СЕРЕБРЕННИКОВ Артур Геннадьевич** – врач анестезиолог-реаниматолог; **ГОРОХОВСКИЙ Вадим Семенович** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой ДВГМУ МЗ РФ.

Введение. Несмотря на интенсивное развитие медицинских технологий, материнская смертность в мире продолжает оставаться недопустимо высокой. Ежедневно от осложнений, связанных с беременностью или родами, умирает около 830 женщин в мире [2]. По оценкам ВОЗ, в 2015 г. примерно 303 000 женщин умерли во время и после беременности и родов [3].

Женщины умирают в результате развития осложнений во время и после беременности и родов, большинство из этих осложнений предотвратимы. Основным осложнением, приводящим к материнской смертности, является массивная кровопотеря [4]. Одним из основных факторов риска массивной кровопотери является вращение плаценты [1].

Массивную кровопотерю зачастую невозможно предсказать и зачастую невозможно контролировать, поэтому инфузионно-трансфузионная терапия при массивных кровотечениях во многом определяет успешность лечения пациенток с вращением плаценты.

Цель исследования – снижение количества осложнений, связанных с инфузионно-трансфузионной терапией массивной кровопотери у женщин с вращением плаценты при операции кесарево сечение.

Материалы и методы исследования. В период 2016-2018 гг. в КГБУЗ «Перинатальный центр» Хабаровского края было прооперировано 27 пациенток с вращением плаценты (по 9 пациенток в год). Операция кесарево сечение проводилась на сроке 37 недель беременности. У всех пациенток была выполнена тотальная гистерэктомия. Во время операции всем пациенткам проводилась общая комбинированная анестезия с интубацией трахеи и ИВЛ. Операция у всех пациенток сопровождалась массивной акушерской кровопотерей, превышающей 40% объема циркулирующей крови (ОЦК).

Комплекс предоперационного обследования включал общеклинические анализы, ультразвуковое исследование матки, магнитно-резонансную томографию матки, осмотр специалистов.

Комплекс предоперационной подготовки включал: у женщин с сопутствующей железодефицитной анемией – парентеральное введение железа. При отсутствии противопоказаний осуществлялась заготовка аутоплазмы.

Интраоперационно всем пациенткам проводилась аппаратная реинфузия отмытых аутоэритроцитов (при отсутствии противопоказаний к использованию метода).

Инфузионно-трансфузионная терапия при этом изменялась каждый год. В 2018 г. трансфузионная терапия осуществлялась согласно Европейскому протоколу массивной кровопотери [5]. Основой инфузионно-трансфузионной тактики стали:

1) проведение инфузии в строго рестриктивном режиме – сбалансированные кристаллоиды в объеме до 2000-2400 мл;

2) до достижения хирургического гемостаза использование концепции допустимой гипотензии с целевым уровнем систолического АД 80-90 мм рт.ст., с коррекцией гипотензии (в случае ее развития) ранним использованием норадреналина;

3) упреждающее (уже начиная с момента интраоперационного подтверждения факта вращения плаценты) подключение трансфузии эритроцитов;

4) целеориентированное использование умеренных доз свежемороженной плазмы (СЗП) в сочетании с криопреципитатом как донатором фибриногена;

5) упреждающее подключение концентрата тромбоцитов;

6) широкое и раннее (при кровопотере более 50% ОЦК) применение рекомбинантного фактора VIIa – эптакога альфа;

7) минимизация использования коллоидных растворов вплоть до полного отказа;

8) превентивное введение всем пациенткам транексамовой кислоты в дозе 1000 мг, с повторением дозы при кровопотере свыше 50% ОЦК.

Таблица 1

Частота осложнений массивной кровопотери по годам

	2016	2017	2018
Длительность послеоперационного пребывания в РАО, сут	4,2	3,1	1,3
Послеоперационная ИВЛ, всего (%)	3 (33,3)	1 (11,1)	0
Использование норадреналина во время операции, всего (%)	7 (77,8)	5 (55,6)	2 (22,2)
Использование норадреналина после операции, всего (%)	3 (33,3)	2 (22,2)	0
Послеоперационная ЗПТ, всего (%)	3 (33,3)	1 (11,1)	0
Послеоперационные трансфузии, всего пациенток (%)	5 (55,6)	3 (33,3)	0

Результаты и обсуждение. Внедрение Европейского протокола привело к значительным изменениям интраоперационной и послеоперационной динамики состояния пациенток. Так, в качестве критериев стабильности состояния мы оценивали среднюю длительность послеоперационного пребывания в РАО, частоту послеоперационной ИВЛ, частоту интраоперационного и послеоперационного использования норадреналина для стабилизации гемодинамики, частоту послеоперационной заместительной почечной терапии (ЗПТ). Также крайне важным критерием эффективности используемой тактики стала частота послеоперационной трансфузионной терапии (табл.1).

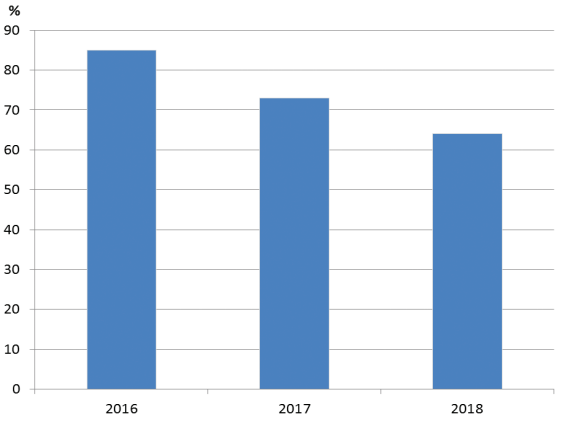
Конечно, в связи с малым объемом наблюдений мы не получили статистической достоверности различий в вышеуказанных показателях, однако имеющаяся динамика говорит сама за себя. Ведение пациенток как во время операции, так и в послеоперационном периоде сопровождается гораздо более высокой стабильностью их состояния, более стабильной гемодинамикой, рано восстанавливающимся после операции сознанием и спонтанным дыханием, отсутствием клинических и лабораторных показателей геморрагического шока.

При внедрении Европейского протокола и начале упреждающей трансфузионной терапии основным возражением стало возможное существенное увеличение объема переливаемых трансфузионных сред, потенциально приводящее к повышению частоты трансфузионных осложнений. Однако при анализе результатов работы нами было установлено, что внедрение Европейского протокола не привело к увеличению объемов переливания эритроцитарных сред и плазмы (табл.2). Таким образом, следует отметить, что при работе по Европейскому протоколу не приходится переливать трансфузионных сред больше обычно-

Таблица 2

Динамика изменений введения компонентов и препаратов крови

	2016	2017	2018
Аутоэритроциты, мл	5361	11307	6025
АутоСЗП, мл	4700	8170	2500
Донорские эритроциты, мл	14708	7409	8772
СЗП, мл	11570	8290	9860
Концентрат тромбоцитов, дозы	4	4	20
Криопреципитат, дозы	0	0	17
Эптаког альфа (РФ VIIa), мг	0	3,6	15,6



Корелляция в 2016-2018 гг. среднего объема кровопотери от объема циркулирующей крови

го, речь идет о более раннем, упреждающем характере трансфузии.

Но главным результатом, полученным нами после включения в трансфузионную терапию концентрата тромбоцитов, криопреципитата, эптакога альфа, стало достоверное снижение среднего объема кровопотери по сравнению с 2016 г. (рисунок).

Заключение. Анализируя проведенную работу, следует отметить, что применение Европейского протокола массивной кровопотери при операции кесарево сечение у женщин с вращением плаценты позволяет снизить общую кровопотерю, сократить число послеоперационных трансфузий, частоту проведения послеоперационной ИВЛ, а также сократить время пребывания пациенток в отделении реанимации. При этом проведение инфузионно-трансфузионной терапии не сопровождается увеличением объема переливаемых основных трансфузионных сред – эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы. Таким образом, на основании полученных результатов мы можем рекомендовать внедрение Европейского протокола массивной кровопотери в акушерских стационарах третьего уровня при операциях у женщин с вращением плаценты.

Литература

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

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

2. Alkema L. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group / L. Alkema, D. Chou, D. Hogan, S. Zhang, A.B. Moller, A. Gemmill [et al.]. - Lancet. 2016; 387 (10017): 462-74.

3. Patton G.C. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data / G.C. Patton, C. Coffey, S.M. Sawyer, R.M. Viner, D.M. Haller, K. Bose, T. Vos, J. Ferguson, C.D. Mathers. - Lancet, 2009, 374:881–892.

4. Say L. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill, Ö. Tunçalp, A.B. Moller, J.D. Daniels [et al.]. - Lancet Global Health. 2014;2(6): e323-e333.

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

О.Н. Иванова, Е.Ф. Аргунова, Т.Г. Дмитриева, Я.А. Мунхалова, В.Б. Егорова, С.Н. Алексеева

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПАПИЛЛОМАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.35

УДК 616.2

С целью изучения особенностей иммунитета у детей с множественными папилломами и эффективности проводимой терапии препаратами гроприносин и ликопид обследованы группа детей с множественными папилломами и группа здоровых детей, сопоставимые по возрасту. У всех детей выявлен положительный ПЦР на ВПЧ, проведено гистологическое исследование папиллом, а также обследование иммунного статуса. Выявлено, что у детей с папилломами снижено содержание IgA, CD19+и CD16+ лимфоцитов. Проведенная терапия препаратами гроприносин и ликопид приводит к нормализации сниженных показателей иммунного статуса, а также к прекращению появления новых папиллом у детей.

Ключевые слова: папилломы, дети, иммунитет, иммунокорректор, иммуноглобулины, лимфоциты.

In order to study the features of immunity in children with multiple papillomas and the effectiveness of therapy with groprinosin and lycopid drugs, a group of children with multiple papillomas and a group of healthy children, comparable in age, were examined. All children showed a positive PCR for HPV, a histological examination of the papillomas, as well as an examination of the immune status were done. It was revealed that in children with papillomas the content of IgA, CD19 + and CD16 + lymphocytes was reduced. The therapy with groprinosin and lycopid medications leads to normalization of the lowered immune status indicators, as well as to the cessation of the appearance of new papillomas in children.

Keywords: papillomas, children, immunity, immunocorrector, immunoglobulins, lymphocytes.

Папилломы – это заболевание, поражающее кожу и клетки слизистых оболочек. Причиной папиллом является вирус папилломы человека (ВПЧ), который относится к семейству Papoviridae, группе Papillomavirus. Способность вируса интегрировать свою ДНК в геном клеток человека является особенностью ВПЧ.

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., olgadoctor@list.ru, **АРГУНОВА Елена Филипповна** – к.м.н., доцент, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф., dtg63@mail.ru, **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент.

При попадании в русло циркулирующей крови на начальном этапе ВПЧ поражает базальные клетки эпителия. Микротравмы, потертости, трещины и другие повреждения кожи способствуют проникновению вируса папилломы в организм. В течение длительного времени вирус может первично размножаться, не проявляясь клинически [1].

Папиллома – новообразование кожи или слизистых и внешне выглядит как сосочковое разрастание, которое выступает над окружающей тканью. При травматизации папилломы возможны кровотечения, так как она состоит из соединительной ткани, покрытой кожей, и содержит в себе сосуды. Новообразование разрастается вверх наружу в виде рассеянных сосочков в различных направлениях и внешне напоминает цветную капусту [2-4].

Цвет кожи может не изменяться, но в большинстве случаев папилломы имеют цвет от белого до грязно-коричневого. Излюбленная локализация папиллом – кожа кистей и рук. У пациентов с иммунодефицитами ВПЧ-инфекция проявляется ввиде множественных папиллом. Концентрация вируса в пораженных участках достигает максимума к 6-му мес. с момента заражения, именно этот период является наиболее заразным.

ПЦР-диагностика позволяет подтвердить наличие вируса папилломы человека в организме и определить его тип и диагностировать, какое ко-

личество вирусов имеется в организме на момент проведения анализа.

Если методом лечения является удаление папиллом, то параллельно с оперативным вмешательством проводят биопсию для проведения цитологического исследования [1,5,6].

Схема лечения папиллом в каждом конкретном случае подбирается индивидуально. Если имеются проявления ВПЧ на коже и слизистых, то в зависимости от локализации и симптоматики прибегают к криодеструкции папиллом, электрокоагуляции или удалению папиллом лазером. Следует учитывать, что удаление папиллом не ведет к полному выздоровлению. Поэтому пациентам с ранее диагностированными папилломами необходимо периодически проходить обследование и проводить курсы противовирусной терапии.Наиболее эффективными являются схемы лечения, включающие противовирусные и иммуномодулирующие препараты.

Цель исследования – изучить особенности иммунитета у детей с множественными папилломами, и эффективность проводимой терапии препаратами гроприносин и ликопид.

Материалы и методы исследования. Была обследована группа детей (n=30) в возрасте от 9 до 12 лет с множественными папилломами. Также была обследована группа здоровых детей (n=20), сравниваемые группы детей сопоставимы по возрасту. У родителей всех детей было взято информированное согласие. У всех детей (n=30) выявлена положительная ДНК ВПЧ. Выявлены типы ВПЧ 1, 2, 3, 4, 10. Всем детям на базе РБ №1-НЦМ РС(Я) проведено обследование иммунного статуса (CD3+,CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, IgG, IgM, IgE). Сравнение средних величин проводили однофакторным дисперсионным анализом с помощью Т-критерия Стьюдента. Связь между параметрами оценивали с помощью коэффициентов линейной и ранговой корреляции, а также с помощью двумерного визуального анализа по всем парам количественных признаков с выделением сравниваемых подгрупп.

Результаты исследования. При изучении анамнеза заболевания у детей с папилломами появление новых папиллом отмечалось еженедельно. Удаление папиллом лечебного эффекта не принесло, через 2-3 дня появлялись новые. Поэтому целесообразно применение противовирусной терапии. При анализе иммунного статуса, выявлено, что в группе обследованных

Таблица 1

Иммунный статус у детей в проводимом исследовании

Показатель	Дети с папилломами (n = 30) M ± m	Здоровые дети (n = 20) M ± m
CD3+	27,4 ± 1,0	27,2±1,04
CD4+	20,1 ± 0,2	21,3±0,6
CD8+	10,9 ± 0,5	12,1±2.5
CD16+	6,4 ± 1,4	11,0±1,01*
ИРИ	0,8 ± 0,5	1,08±0,02
IgA	0,6 ± 0,1	2,9±0,6*
IgG	18,1 ± 0,2	17,1±0,09
IgM	2,6 ± 0,02	2,9±0,09
CD19+	11,2 ± 1,6*	24,6±0,7*
ЦИК	75,1 ± 1,5	70±0,07

В табл.1-2 *p < 0,05 между нормативами и полученными показателями в каждой группе.

Таблица 2

Иммунный статус у детей с множественными папилломами до и после терапии гроприносином и ликопидом

Показатель	Дети с папилломами до терапии (n=30) M ± m	Дети с папилломами после терапии (n=30) M ± m
CD3+	27,4 ± 1,0	27,8±0,76
CD4+	20,1 ± 0,2	22,1±0,7
CD8+	10,9 ± 0,5	11,1±0,5
CD16+	6,4 ± 1,4	12,2±0,81*
ИРИ	0,8 ± 0,5	1,32±0,2
IgA	0,6 ± 0,1	2,8±0,4*
IgG	18,1 ± 0,2	19,2±0,1
IgM	2,6 ± 0,02	2,8±0,12
CD19+	11,2 ± 1,6*	22,3±0,8*
ЦИК	75,1 ± 1,5	67±0,09

детей с папиломами отмечен сниженный уровень IgA (табл.1) .

Также отмечено снижение содержания CD19+ и CD16+ лимфоцитов, то есть нормальных киллеров, обеспечивающих противовирусную защиту.

Поскольку возбудитель инфекции при электронной микроскопии гистологических биоптатов обнаруживается в виде провирусов в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочках в местах локализации предыдущих рецидивов, включение в комплекс терапии противовирусного средства гроприносин представляется обоснованным и необходимым [3]. Ликопид не менее значим, поскольку наряду с системным иммунным дефицитом при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых оболочек и ослабление локальных иммунных реакций, противодействующих развитию инфекции [1].

В лечении детей с папилломами применялся курс комбинации 2 препаратов: противовирусного препарата гроприносин в дозе 250 мг ½ таблетки 3 раза в день в течение 10 дней и далее иммуномодулятора ликопид в дозе 1 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки 10 дней. Курс терапии через 1 мес. повторялся ещё 1 раз. По окончании второго курса терапии клинических проявлений папиллом не было отмечено ни у одного из детей. Через 3 мес. после второго курса проводились иммунологические исследования всем пролеченным детям (табл.2).

Терапия препаратами гроприносин и ликопид привела к нормализации ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета: отмечалось повышение содержания CD19+, CD16+, увеличение концентрации IgA, а также отсутствие появления новых папиллом на коже.

Таким образом, использование комбинированного лечения препаратами гроприносин и ликопид при множественных папилломах у детей является своевременным и необходимым компонентом лечения. Вместе с иммуномодулирующим действием, направленным на активацию естественного иммунитета (активация натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов), гроприносин и ликопид оказывают опосредованный противовирусный эффект за счет подавления внутриклеточной репродукции возбудителей.

Заключение. У всех детей с папилломами выявлена иммунная дисфункция или недостаточность, затрагивающая клеточный и гуморальный иммунитет (снижение IgA, снижение CD16+ лимфоцитов, уменьшение CD19+).

Терапия гроприносином и ликопидом больных с папилломами приводит к нормализации сниженных показателей иммунного статуса: повышению содержания CD19+ и CD16+, увеличению концентрации IgA, а также отсутствию появления новых папиллом.

Литература

1. Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции / Костава М.Н., Прилепская В.Н. // Рус. мед. журн. - 2009; - 17 (1). - С. 9–16.

Kostava M.N. Possibilities of therapy of papillomavirus infection / M.N. Kostava, V.N. Prilepskaya // Rus. med. journal. - 2009. - 17 (1). - P. 9-16.

2. Мынбаев О.А. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология пи принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции / Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. -2009. -8 (3). - С.69–79.

Mynbayev O.A. Epidemiology, molecular biol ogy, pathophysiology, principles of immunothe-

rapy of papillomavirus infection / O.A. Mynbayev, M. Yu. Eliseeva, J. Doorbar, I.B. Manukhin // Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. - 2009. - 8 (3). - P.69-79.

3. Нестерова И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом / Нестерова И.В. // Вестник МЕДСИ. - 2009. – 3. – С. 24–32.

Nesterova I.V. Strategy and tactics of immunotherapy of secondary immunodeficiencies with an infectious syndrome / I.V. Nesterova // Herald of the MEDSI. - 2009. - 3. - P. 24-32.

4. Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. / Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. - М.: МЕДпресс-информ, 2007.

Prilepskaya V.N. Papillomavirus infection: diagnosis, treatment and prevention/ V.N. Prilepskaya, S.I. Rogovskaya, N.I. Kondrikov, G.T. Sukhikh. – M.: MEDpress-inform, 2007.

5. Determinants of cervical human papillomavirus infection: Differences between high- and low-oncogenic risk types / Chan P. K., Chang A. R., Cheung J. L. [et al.] // J Infect Dis. - 2002. -185. – С.28–35.

Determinants of cervical human papillomavirus infection: Differences between high- and low-oncogenic risk types / Chan P. K., Chang A. R., Cheung J. L. [et al.] // J Infect Dis. - 2002. - 185. - P.28-35.

Е.Н. Сазонова, Д.В. Яковенко, О.А. Лебедько, А.Ю. Марочко, С.Л. Жарский, В.А. Добрых, М.Ф. Рзянкина, Т.В. Чепель

БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КАРДИОМИОЦИТАХ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ БИОФЛАВОНОИДА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.36

УДК 615.017

Исследовали влияние биофлавоноида дигидрокверцетина (ДГК) в дозе 50 мг/кг на синтез ДНК и состояние нуклео-нуклеолярного аппарата кардиомиоцитов белых крыс на интактном фоне и в условиях окислительного стресса. Выявлено корректирующее влияние ДГК на биосинтетические процессы в миокарде белых крыс при наличии окислительного стресса. Воздействие ДГК на интактном фоне угнетает ДНК-синтетические процессы в миокарде новорожденных животных и уменьшает размер ядер и ядрышек в кардиомиоцитах половозрелых животных. Полученные данные позволяют рекомендовать применение антиоксидантов в кардиологии только при наличии выраженного окислительного стресса.

Ключевые слова: кардиомиоциты, антиоксиданты, синтез ДНК, ядрышки, свободнорадикальное окисление.

The effect of dihydroquercetin (DHA) bioflavonoid in a dose of 50 mg/kg on DNA synthesis and the state of the nucleo-nucleolar apparatus of white rat cardiomyocytes on an intact background and under conditions of oxidative stress was studied. The corrective effect of DHA on biosynthetic processes in the myocardium of white rats in the presence of oxidative stress was revealed. The effect of DHA on an intact background inhibits DNA synthetic processes in the myocardium of newborn animals and reduces the size of nuclei and nucleoli in cardiomyocytes of sexually mature animals. The obtained data make it possible to recommend the use of antioxidants in cardiology only in the presence of pronounced oxidative stress.

Keywords: cardiomyocytes, antioxidants, DNA synthesis, nucleoli, free radical oxidation.

Введение. Антиоксиданты нередко рекомендуют для профилактики кардиальной патологии [2]. Растительный биофлавоноид дигидрокверцетин (ДГК) считают эталонным антиоксидантом [6] и используют для профилактики и лечения кардиоваскулярных расстройств [8]. ДГК и его аналог кверцетин оказывают позитивное влияние при ишемически-реперфузионных [12], посттравматических [11], диабетических [13] и других поражениях миокарда. ДГК снижает содержание ангиотензина II в миокарде, уменьшает образование активированных кислородных метаболитов (АКМ) за счет ингибирования NADPH-оксидазной активности кардиомиоцитов (КМЦ) [13].

Целью данного исследования было провести экспериментальную оценку влияния ДГК на ДНК-синтетические и белок-синтетические процессы в миокарде, проанализировать роль изменений биосинтетических процессов в кардиопротекции в условиях окислительного стресса.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали новорожденных и половозрелых белых крыс Wistar. Животных содержали в условиях вивария, при естественно-световом режиме, доступе к пище (стандартный гранулированный корм для лабораторных животных) и воде ad libitum. На проведение экспериментов было получено разрешение этического комитета Дальневосточного государственного медицинского университета.

На первом этапе исследования использовали новорожденное потомство интактных крыс-самок и крыс-самок, подвергавшихся во время беременности гипобарической гипоксии. Для моделирования гипоксии беременных крыс-самок помещали в гипобарическую камеру на 4 ч ежесуточно с 14 по 19 сут гестации. В камере создавали парциальное давление кислорода 47 мм рт. ст. Новорожденное потомство делили на 4 экспериментальные группы: 1-я, «Контроль», – новорожденные животные, не подвергавшиеся антенатальному гипоксическому воздействию и получавшие со 2-х по 6-е сут жизни внутрибрюшинно изотонический раствор хлорида натрия; 2-я, «ДГК», – новорожденные животные, не подвергавшиеся антенатальному гипоксическому воздействию и получавшие со 2-х по 6-е сут жизни внутрибрюшинно дигидрокверцетин («Аметис», Россия) в дозе 50 мг/кг; 3-я, «Антенатальная гипоксия», – новорожденные животные, подвергнутые антенатальной гипоксии и получавшие со 2-х по 6-е сут жизни внутрибрюшинно изотонический раствор хлорида натрия; 4-я группа, «Антенатальная гипоксия+ДГК», – новорожденные животные, подвергнутые антенатальной гипоксии и получавшие

ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава РФ: **САЗОНОВА Елена Николаевна** – д.м.н., доцент, проректор по науч. работе, зав. кафедрой, гл.н.с. Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства, naukapro@mail.fesmu.ru, sazen@mail.ru, **ЯКОВЕНКО Дарья Валерьевна** – препод., **ЛЕБЕДЬКО Ольга Антоновна** – д.м.н., в.н.с. ЦНИЛ, директор Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства, iomid@yandex.ru, **МАРОЧКО Андрей Юрьеевич** – д.м.н., проф., **ЖАРСКИЙ Сергей Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **ДОБРЫХ Вячеслав Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **РЗЯНКИНА Марина Федоровна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **ЧЕПЕЛЬ Татьяна Владимировна** – д.м.н., доцент, проректор по учебно-воспит. работе.

со 2-х по 6-е сут жизни внутрибрюшинно дигидрокверцетин («Аметис», Россия) в дозе 50 мг/кг.

В возрасте 7 сут, через 24 ч после заключительного воздействия, животных взвешивали и выводили из эксперимента путем быстрой декапитации под наркозом. За 1 ч до эвтаназии 7-суточным животным внутрибрюшинно вводили 3Н-тимидин в дозе 1 мкКи на грамм веса для оценки ДНК-синтезирующей активности КМЦ методом авторадиографии.

На втором этапе исследования использовали половозрелых (60-суточных) крыс-самцов. Формировали 4 экспериментальные группы: 1-я, «Контроль», – крысы-самцы, получавшие ежесуточно в течение 5 сут внутрибрюшинно 0,1 мл изотонический раствор хлорида натрия; 2-я, «ДГК», – крысы-самцы, получавшие ежесуточно в течение 5 сут внутрибрюшинно дигидрокверцетин («Аметис», Россия) в дозе 50 мг/кг; 3-я, «Гипоксия», – крысы-самцы, подвергнутые гипобарической гипоксии (парциальное давление кислорода 47 мм рт.ст.) 4 ч ежесуточно в течение 5 сут и с предварительным (за 60 мин до начала гипоксического воздействия) внутрибрюшинным введением изотонического раствора хлорида натрия; 4-я группа, «ДГК+гипоксия», – крысы-самцы, подвергнутые гипобарической гипоксии (парциальное давление кислорода 47 мм рт. ст.) 4 ч ежесуточно в течение 5 сут и с предварительным (за 60 мин до начала гипоксического воздействия) внутрибрюшинным введением дигидрокверцетина («Аметис», Россия) в дозе 50 мг/кг. Выведение животных из эксперимента осуществляли через 24 ч после заключительного воздействия путем быстрой декапитации под раушнаркозом парами хлороформа.

Тотчас после эвтаназии сердца взвешивали, фрагмент ткани помещали в фиксатор Карнуа с последующей стандартной гистологической процедурой. Приготовление радиоавтографов миокарда 7-суточных животных осуществляли по принятой в лаборатории методике [1]. Индекс меченых ядер (ИМЯ) определяли путем просмотра не менее 2000 ядер КМЦ в каждой исследуемой зоне миокарда и выражали в процентах. Показатель интенсивности метки (ИМ), косвенно характеризующий скорость синтеза ДНК, оценивали как среднее число треков над ядром на основании просмотра 50 ядер.

Для оценки белок-синтезирующей активности КМЦ осуществляли анализ количества ядрышек в ядрах КМЦ на гистологических срезах, окрашенных азотнокислым серебром [4]. Подсчитывали среднее количество ядрышек на основании просмотра не менее 100 ядер в субэндокардиальных зонах левого и правого желудочков миокарда. Морфометрические исследования (измерение размеров ядер КМЦ и суммарной площади ядрышек в ядре КМЦ) осуществляли на анализаторе изображений МЕКОС-Ц.

Для анализа процессов свободнорадикального окисления и уровня антиоксидантной защиты был проведен хемилюминесцентный анализ гомогенатов миокарда половозрелых животных исследуемых групп. Хемилюминесцентный анализ проводили принятым в лаборатории методом [1]. Определяли следующие показатели: Ssp – коррелирующий с интенсивностью генерации активных кислородных метаболитов; H1 – указывающий на содержание в тканях перекисных радикалов; Sind-1 – отражающий темп генерации перекисных радикалов; H2 – характеризующий интенсивность образование радикалов в реакциях, сходных с реакцией Фентона; Sind-2 – зависящий от активности антиоксидантных антирадикальных систем.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью стандартной программы Statistica 6.0. Определяли средние показатели, стандартную ошибку средней и различия выборок по критерию Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Всего в экспериментах было использовано 126 белых крыс Wistar.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования мы изучали влияние ДГК на состояние миокарда новорожденных белых крыс. Выявлено, что пятикратное введение ДГК новорожденным животным не влияет на массу тела и массу сердца 7-суточных крыс (табл. 1). При анализе ДНК-синтетических процессов в миокарде было выявлено уменьшение количества КМЦ в S-фазе клеточного цикла (ИМЯ) в миокарде левого предсердия – на 31,4%, в миокарде правого предсердия – на 35,1%. Также у подопытных животных было зарегистрировано снижение показателя интенсивности метки КМЦ правого желудочка на 12,6% (табл. 2). В ядрах КМЦ правого желудочка животных подопытной группы мы регистрировали увеличение количества ядрышек на 9,5% [9]. Таким образом, воздействие ДГК индуцировало угнетение пролиферативной и активацию белок-синтетической активности КМЦ, что может свидетельствовать о стимуляции процессов дифференцирования в миокарде новорожденных животных под действием антиоксиданта. Известно, что АКМ в развивающихся КМЦ предотвращают дифференцирование, а фармакологическое снижение уровня АКМ во время кардиогенеза стимулирует дифференцирование клеток миокарда [10].

Далее мы проанализировали влияние ДГК на биосинтетическую активность КМЦ новорожденных животных,

Таблица 1

Гравиметрические показатели 7-суточных белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии и введению дигидрокверцетина (ДГК)

Показатель	Контроль	ДГК	Антенатальная гипоксия	Антенатальная гипоксия + ДГК
Масса тела, г	14,40±0,36	14,26±0,47	10,83±0,41*	11,08±0,45*
Масса сердца, мг	95,20 ± 6,43	89,67 ± 8,23	70,86 ± 5,50*	78,64 ± 6,29

Примечание. В табл.1-5 * $p<0,05$ по отношению к показателю группы «Контроль».

Таблица 2

Показатели пролиферативной и анаболической активности кардиомиоцитов (КМЦ) 7-суточных белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии и введению дигидрокверцетина (ДГК)

Показатель	Контроль	ДГК	Антенатальная гипоксия	Антенатальная гипоксия +ДГК
ИМЯ КМЦ левого предсердия	5,76±0,67	3,95±0,25*	3,87±0,29*	4,65±0,17
ИМЯ КМЦ левого желудочка	8,33 ± 0,67	7,78±0,35	5,60 ± 0,21*	7,60 ± 0,28
ИМ КМЦ левого желудочка	21,90 ±0,93	19,95±0,62	17,44 ± 1,70*	19,74 ± 0,47
Количество ядрышек в КМЦ левого желудочка	2,19±0,05	2,41±0,11	2,24±0,07	2,97±0,07*
ИМЯ КМЦ правого предсердия	5,49±0,67	3,56±0,21*	3,80±0,29*	4,58±0,33
ИМЯ КМЦ правого желудочка	6,56 ± 0,64	5,97±0,26	4,33 ± 0,17*	6,10 ± 0,21
ИМ КМЦ правого желудочка	21,54 ± 0,71	18,83±0,20*	16,09 ± 1,57*	19,65 ± 0,53
Количество ядрышек в КМЦ правого желудочка	2,10±0,05	2,30±0,07*	2,25±0,05	2,84±0,06*

перенесших антенатальную гипоксию. Воздействие антенатальной гипоксии уменьшало массу тела (на 24,8%) и массу сердца (на 25,6%) 7-суточных крыс (табл. 1), а также вызывало угнетение (на 30,8-34%) ДНК-синтетической активности КМЦ исследованных отделов сердца (табл. 2). Это согласуется с полученными нами ранее данными о кардиальных последствиях антенатальной гипоксии [1]. Введение ДГК в дозе 50 мг/кг со 2-х по 6-е сут жизни животным, перенесшим антенатальную гипоксию, корректировало ряд показателей: у 7-суточных крыс группы «Антенатальная гипоксия+ДГК» масса сердца не отличалась от контрольного показателя (табл. 1), наблюдалась нормализация синтеза ДНК в миокарде (табл. 2). По данным Петрук Н.С. и соавт., у новорожденных крыс, перенесших антенатальную гипоксию, на 3-и сутки постнатального развития имеет место острая ишемия миокарда в результате сочетания постгипоксических изменений и воздействия окислительного стресса [7]. Введение ДГК на этом фоне способно снизить выраженность окислительного стресса и нормализовать пролиферативные процессы в миокарде. Кроме того, у 7-суточных животных этой экспериментальной группы мы регистрировали увеличение количества ядрышек в ядрах КМЦ левого (на 35,6%) и правого (на 35,2%) желудочков (табл. 2).

На следующем этапе исследования мы изучали эффекты пятикратного введения ДГК у половозрелых крыс-самцов. У половозрелых животных введение ДГК не приводило к изменению массы тела, массы сердца (табл. 3) и количества ядрышек в ядрах КМЦ (табл. 4). Морфометрические исследования выявили уменьшение размеров ядер КМЦ (на 14 и 33,3%) и суммарной площади ядрышек в ядрах КМЦ (на 31,2 и 13,4%) левого и правого желудочков соответственно (табл. 4). В литературе описано антигипертрофическое влияние ДГК на миокард: ДГК ингибирует гипертрофические изменения и активацию белок-синтетических процессов в КМЦ, индуцированные ангиотензином II и постнагрузкой при повышенном давлении. Причем показано, что фактором, непосредственно индуцирующим гипертрофию КМЦ, является избыток АКМ [14]. Роль АКМ в поддержании структурно-функциональных показателей КМЦ описана в литературе [3]. Введение ДГК существенно понижало активность свободнорадикальных процессов и увеличивало антиоксидантную защиту тканей

Таблица 3

Гравиметрические показатели 60-суточных белых крыс, подвергнутых гипоксии на фоне воздействия дигидрокверцетина (ДГК)

Показатель	Контроль	ДГК	Гипоксия	Гипоксия + ДГК
Масса тела, г	236,25±25,6	241,88±20,34	242,5±8,86	232,22±13,02
Масса сердца, ?г	0,894±0,097	0,919±0,084	1,03±0,075*	0,932±0,068

Таблица 4

Показатели нуклео-нуклеолярного аппарата кардиомиоцитов (КМЦ) 60-суточных белых крыс, подвергнутых гипоксии на фоне действия дигидрокверцетина (ДГК)

Показатель	Контроль	ДГК	Гипоксия	Гипоксия + ДГК
Площадь ядер КМЦ левого желудочка	48,80±1,16	41,99±1,44*	43,97±1,23*	36,67±0,92*
Суммарная площадь ядрышек КМЦ левого желудочка	3,69±0,14	2,54±0,12*	3,18±0,12*	3,00±0,11*
Количество ядрышек КМЦ левого желудочка	1,97±0,07	1,91±0,05	2,04±0,14	1,88±0,06
Площадь ядер КМЦ правого желудочка	50,44±1,53	33,67±1,29*	39,95±1,21*	28,8±1,01*
Суммарная площадь ядрышек КМЦ правого желудочка	2,75±0,10	2,38±0,094*	2,02±0,10*	2,94±0,12
Количество ядрышек КМЦ правого желудочка	1,93±0,03	2,01±0,07	2,00±0,05	1,89±0,03

Таблица 5

Показатели хемилюминесценции гомогенатов сердца половозрелых крыс-самцов исследуемых групп

	Контроль	ДГК	Гипоксия	Гипоксия+ДГК
Ssp	0,10±0,009	0,071±0,007*	0,301±0,024*	0,138±0,012
Sind-1	0,699±0,053	0,527±0,047*	1,177±0,091*	0,857±0,078
H1	0,465±0,038	0,350±0,024*	1,314±0,063*	0,731±0,066*
Sind-2	4,288±0,277	3,377±0,250*	10,222±0,828*	6,115±0,436*
H2	3,248±0,248	2,017±0,131*	8,538±0,689*	4,467±0,488

миокарда (табл. 5). Соответственно, антиоксидантное действие ДГК могло обусловить снижение показателей нуклео-нуклеолярного аппарата КМЦ и, соответственно, уменьшить активность белок-синтетических процессов в миокарде.

Далее мы проанализировали влияние предварительного введения ДГК на показатели КМЦ половозрелых крыс-самцов, подвергнутых гипобарической гипоксии. Пятикратная гипобарическая гипоксия индуцировала у половозрелых крыс-самцов увеличение массы сердца на 15,2% (табл.3), уменьшение размеров ядер КМЦ левого и правого желудочков (на 9,9 и 20,8% соответственно) и снижение суммарной площади ядрышек в ядрах КМЦ левого и правого желудочков (на 13,8 и 26,5% соответственно) (табл. 4). Также в тканях сердца у животных этой экспериментальной группы наблюдались выраженная стимуляция свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной активности (табл. 5). Предварительное (до гипоксического воздействия) введение ДГК частично корректировало изменения в миокарде: в группе «ДГК+гипоксия» мы не регистрировали достоверного отличия массы сердца животных (табл. 3); произошла нормализация суммарной площади ядрышек в КМЦ правого желудочка (табл. 4), был выявлен выраженный антиоксидантный эффект по данным хемилюминесценции (табл. 5).

Таким образом, воздействие ДГК приводит к значительному снижению морфометрических показателей КМЦ половозрелых животных, что косвенно свидетельствует об угнетении биосинтетических процессов в клетках сердца под воздействием антиоксиданта. Вместе с тем предварительное введение ДГК перед гипоксическим воздействием частично нивелирует негативное влияние гипоксии.

Влияние ДГК на сердце белых крыс имеет некоторые онтогенетические особенности: у половозрелых животных, в отличие от новорожденных, ДГК индуцировал более выраженные отклонения состояния КМЦ на интактном фоне и в меньшей степени нивелировал негативные последствия окислительного стресса. Возможно, причиной отличия является низкая структурная зрелость (малодифференцированность) КМЦ и большая доля анаэробных процессов в метаболическом

профиле миокарда новорожденных животных [5].

Заключение. Введение дигидрокверцетина оказывает положительное корректирующее воздействие на биосинтетические процессы в миокарде белых крыс при наличии окислительного стресса. Воздействие дигидрокверцетина на интактном фоне приводит, скорее, к неблагоприятным последствиям, поскольку угнетает ДНК-синтетические процессы в миокарде новорожденных животных и значительно снижает морфометрические нуклео-нуклеолярные показатели кардиомиоцитов половозрелых животных. Полученные данные позволяют рекомендовать применение антиоксидантов в кардиологии только при наличии выраженного окислительного стресса.

Литература

1. Влияние антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс: ранние и отдаленные последствия / С.И. Зубенко, Лю Янь, М.О. Жульков [и др.] //Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2014. – 157(3). – С. 294-297.

The influence of antenatal hypoxia on tissue homeostasis of albino rats myocardium: early and long-term consequences / S.I. Zubenko, Lyu Yan`, M.O. Zhul`kov [et al.] // Bul. Exp. Biol. Med. – 2014. – 157(3). – P. 294-297.

2. Кардиопротекторный эффект антиоксиданта гистохрома в кардиологической и кардиохирургической клинике /С.А. Афанасьев, Ю.Ю. Вечерский, И.В. Максимов. – Томск, 2010. – 150 с.

Cardioprotective effect of antioxidant histochrome in cardiology and cardiosurgery practice / S.A. Afanas`ev, Yu.Yu. Vecherskij, I.V. Maksimov [et al.]. – Tomsk, 2010. – 150 p.

3. Капелько В.И. Участие активных форм кислорода в саморегуляции сократительной функции сердца / В.И. Капелько // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – № 3(109). – С. 156-159.

Kapel`ko V.I. [Participation of reactive oxygen species in self-regulation of the contractile function of the heart / V.I. Kapel`ko // Byulleten` VSNCz SO RAMN. – 2016. – № 3(109). – P. 156-159.

4. Мамаев Н.Н. Структура и функция ЯОР хромосом: молекулярные, цитологические, клинические аспекты / Н.Н. Мамаев, С.Е. Мамаева // Цитология. – 1992. – № 10. – С. 3-12.

Mamaev N.N. Structure and function of NOR of chromosome: molecular, cytology and clinical aspects / N.N. Mamaev, S.E. Mamaeva // Cytology. – 1992. – № 10. – P. 3-12.

5. Морфология развивающегося сердца: структура, ультраструктура, метаболизм / В.А. Козлов, И.В. Твердохлеб, И.С. Шпонька, В.Д. Мишалов – Днепропетровск, 1995. – 220 с.

Morphology of the developing heart: structure, ultrastructure, metabolism / V.A. Kozlov, I.V. Tverdoxleb, I.S. Shpon`ka, V.D. Mishalov. – Dnepropetrovsk. – 1995. – 220 p.

6. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

Oxidative stress. Prooxidant and antioxidant / E.B. Men`shhikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov [et al.]. – M.: Firma «Slovo», 2006. – 556 p.

7. Петрук Н.С. Взаимосвязь реакций митохондриального аппарата и распределения нексусов сократительных кардиомиоцитов в постнатальном онтогенезе в ответ на воздействие хронической внутриутробной гипоксии в эксперименте / Н.С. Петрук, М.В. Иванченко, И.В. Твердохлеб // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – 2(50). – С. 97-100.

Petruk N.S. The relationship between the mitochondrial reactions and the distribution of contractile cardiomyocyte nexus in postnatal ontogenesis in response to chronic intrauterine hypoxia in the experiment / N.S. Petruk, M.V. Ivanchenko, I.V. Tverdoxleb // Vestnik VolgGMU. – 2014. – 2(50). – P. 97-100.

8. Применение дигидрокверцетина в комплексной медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца на госпитальном и амбулаторно-поликлинических этапах / А.В. Шакула, А.М. Щегольков, В.В. Климко [и др.] // Consilium Medicum. – 2008. – 12. – С. 44-48.

The use of dihydroquercetin in the complex medical rehabilitation of patients with ischemic heart disease at the hospital and outpatient-polyclinic stages / A.V.Shakula, A.M.Shhegol`kov, V.V.Klimko [et al.] // Consilium Medicum. – 2008. – 12. – P. 44-48.

9. Штейн Г.И. Изменение морфометрических параметров окрашенных серебром ядрышек гепатоцитов крыс при циррозе печени и в процессе ее реабилитации / Г. И. Штейн, М. В. Кудрявцева, Б. Н. Кудрявцев // Цитология. – 1999. – Т. 41, № 7. – С. 574-579.

Shtejn G.I. Changes of morphometric parameters of silver-colored nucleoli of rat hepatocytes in liver cirrhosis and in the process of its rehabilitation / G.I. Shtejn, M.V. Kudryavceva, B.N. Kudryavcev // Cytology. – 1999. – V. 41, № 7. – P. 574-579.

10. Drenckhahn J.D. Heart development: mitochondria in command of cardiomyocyte differentiation / J.D. Drenckhahn // Dev Cell. – 2011. – 21(3). – P. 392-393.

11. Protective effect of quercetin on posttraumatic cardiac injury / Z. Jing, Z. Wang, X. Li [et al.] // Sci Rep. – 2016. – 6. – P. 30812.

12. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways / C. Li, T. Wang, C. Zhang [et al.] // Gene. – 2016. – 577(2). – P. 275-280.

13. Taxifolin prevents diabetic cardiomyopathy in vivo and in vitro by inhibition of oxidative stress and cell apoptosis / X. Sun, R.S. Chen, Z.H. Yang [et al.] // Food Chem Toxicol. – 2014. – 63. – P. 221-232.

14. Taxifolin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis during biomechanical stress of pressure overload / H. Guo, X. Zhang, Y. Cui [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2015. – 287(2). – P. 168-177.

ИЗ ХРОНИКИ СОБЫТИЙ

КОНФЕРЕНЦИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА (EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS) 16-19 июня 2018 г.

Сотрудники лаборатории молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП) приняли участие в работе конференции Европейского общества по генетике человека – ESHG 2018 https://2018.eshg.org/.

Конференция ESHG 2018 проходила с 16 по 19 июня 2018 г. в г. Милан (Италия). В ходе пленарных заседаний, симпозиумов и рабочих совещаний конференции были рассмотрены такие вопросы генетики человека, как популяционная и эволюционная генетика, орфанные синдромы, эпигенетика, молекулярная эпидемиология, генетика мультифакториальных заболеваний, генетика онкологических, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний,

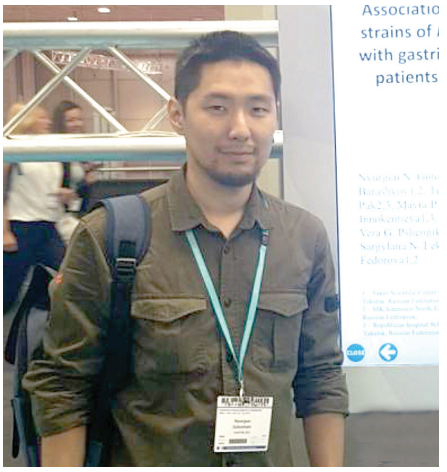
Сотрудники лаборатории молекулярной генетики ЯНЦ КМП (слева направо): н.с. Готовцев Н.Н., к.б.н., с.н.с. Кононова С.К., к.б.н., руковод. лаб. Барашков Н.А.

биоинформатика, диагностика NGS, экзомное секвенирование, открытые базы данных, работа с большими данными (big data), лечение различных заболеваний и многие другие. На сателлитной Европейской конференции по психосоциальным аспектам генетики (EMPAG) большое внимание было уделено организационным, социальным, правовым и этическим проблемам медико-генетического консультирования, генетического тестирования и скрининга. В целом на 51-ю по счету конференцию ESHG 2018 в Милане было приглашено более 3000 участников и заявлено более 250 устных выступлений, 20 семинаров и 8 учебных занятий. Сотрудники ЯНЦ КМП представили электронные постерные доклады на секциях:

Сенсорные болезни (Sensory disorders) Nikolay A. Barashkov, Georgii P. Romanov, Fedor M. Teryutin, Vera G. Pshennikova, Aisen V. Solovyev, Nyurgun N. Gotovtsev, Alena A. Nikanorova, Lilya U. Dzhemileva, Elza K. Khusnutdinova, Olga L. Posukh and Sardana A. Fedorova.

Progressive post-lingual sensorineural hearing loss with unknown etiology in subarctic part of Russia (Sakha Republic) – Прогрессирующая постлингвальная сенсоневральная потеря слуха с неизвестной этиологией в субарктической части России (Республика Саха).

Внутренние болезни (Internal diseases) Nyurgun N. Gotovtsev, Nikolay A. Barashkov, Tuyara V. Borisova, Maria



V. Pak, Mavra P. Alekseeva, Natalya N. Innokentieva, Kiunniai S. Loskutova, Vera G. Pshennikova, Adyum M. Rafailov, Sargylana N. Lekhanova, Sardana A. Fedorova. Association of cagA positive strains of Helicobacter pylori with gastric erosions in Yakut patients (Eastern Siberia, Russia) – Ассоциация cagA-положительных штаммов Helicobacter pylori у пациентов якутов с эрозиями желудка (Восточная Сибирь, Россия), а также постерный доклад на **сателлитной конференции (EMPAG 2018)** S.K. Kononova, O.G. Sidorova, M.A.

Varlamova, K.A. Kurtanov, F.A. Platonov, V.L. Izhevskaya, E.K. Khusnutdinova, S.A. Fedorova. The issue of the fate of a fetus with a mutation after a prenatal diagnosis of spinocerebellar ataxia type I in comparison with myotonic dystrophy in the Yakutia (Sakha Republic) - Вопрос о судьбе плода с мутацией по спиноцеребеллярной атаксии I типа по сравнению с миотонической дистрофией после пренатальной ДНК-диагностики в Якутии.

Конференция ESHG 2018 в очередной раз продемонстрировала, как стремительно продвигаются современные исследования, и позволила получить представление об основных научных трендах в области генетики человека, а также оценить уровень собственных исследований.

Участники конференции выражают искреннюю признательность организаторам ESHG 2018. Поездка на конференцию была поддержана грантами РФФИ (18-015-00212_А, 18-013-00738_А).

Руководитель лаборатории молекулярной генетики ЯНЦ КМП, к.б.н. ***Барашков Н.А.***

НАШИ ЮБИЛЯРЫ

ПОЗДРАВЛЕНИЕ ЮБИЛЯРА НИКИТИНА ЮРИЯ ПЕТРОВИЧА С 90-ЛЕТИЕМ

23 августа 2018 г. отметил свой 90-летний юбилей академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Юрий Петрович Никитин.

Юрий Петрович – крупный российский ученый с мировым именем. Ему присущи целеустремленность, настойчивость, верность принципам, умение видеть новое и воплощать в жизнь задуманное. Его научные труды посвящены изучению и решению широкого круга фундаментальных проблем в области молекулярно-биологических, организменных и популяционных закономерностей формирования основных терапевтических заболеваний у населения Сибири и Крайнего Севера, а также разработке основ их диагностики, профилактики и лечения. Юрий Петрович внес значительный вклад практически во все области медицины: гематология, кардиология, клиническая биохимия, медицинская генетика, геронтология, эндокринология, функциональная диагностика, организация здравоохранения.

Ю.П. Никитин - крупный клиницист и опытный организатор практического здравоохранения. По его инициативе создана областная кардиологическая служба в Новосибирске, впервые в стране открыты специализированные кабинеты для больных ИБС, создан научно-клинический центр липидологии. Им создана одна из ведущих научных школ в Сибирском регионе и России по проблемам атеросклероза, сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, нарушений липидного обмена. В этой школе объединены усилия и творческий потенциал нескольких поколений его учеников. Юрий Петрович внес огромный вклад в подготовку врачебных кадров и повышение их профессиональной квалификации. Его научные достижения в кардиологии, геронтологии, северной медицине, эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известны и у нас в стране, и за рубежом.

Под руководством Ю.П. Никитина проводилось изучение распространенности основных терапевтических заболеваний и их факторов риска в различных регионах Сибири и Дальнего Востока. Отличительной особенностью этих исследований было использование строгих стандартизованных методов, а также работа в рамках всесоюзных и крупномасштабных международных программ. В ходе исследований получил развитие целый спектр новых современных научных направлений, в которых эпидемиологический подход сочетается с углубленными биохимическими, функциональными, молекулярно-генетическими исследованиями. Особое внимание Юрий Петрович уделяет проблеме атеросклероза: роли наследственности в его возникновении, липидно-метаболическим нарушениям, ранней диагностике, различным клиническим проявлениям, профилактике. Им были организованы широкомасштабные популяционные исследования не только в Новосибирске, но и на Чукотке, в Горном Алтае, Бурятии, Якутии. Под его руководством осуществляется межинститутское сотрудничество с научными учреждениями США, Канады, Японии, Швеции, Финляндии, Дании, Нидерландов, Кореи, Великобритании, Бельгии. Он активно участвовал в организации Международного союза по приполярной медицине, был членом Правления этого союза, представляя в нем Россию. Под его руководством многие годы выполняются крупные международные программы, в том числе программы ВОЗ «MONIKA», «Регистр инфаркта миокарда», «Мозговой инсульт». Полученные данные используются не только для характеристики ситуации в России, но и для выполнения новых исследований – молекулярно-генетических, психосоциальных, а также когортных для оценки риска кардиоваскулярных событий при разных значениях факторов риска.

Юрий Петрович является автором многочисленных статей, ряда монографий, сборников научных трудов. Под его научным руководством подготовлено 33 доктора и 97 кандидатов медицинских наук. Юрий Петрович Никитин избран почетным профессором Университета штата Аляски, Новосибирского медицинского института, национального общества кардиологов и почетным членом Российского научного медицинского общества терапевтов. Имеет правительственные награды (ордена, медали), почетные отечественные и иностранные грамоты и благодарности.

Широко известна его общественно-организационная деятельность. Юрий Петрович — вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, вице-президент Геронтологического общества РАН, член правления Российского общества кардиологов СНГ, российских обществ кардиологов, геронтологов, президент Общества полярной медицины, член Международных обществ ангиологии, артериальной гипертонии, Американского общества химии липидов, Американской кардиологической ассоциации, Европейского общества кардиологов и его рабочей группы «Эпидемиология и профилактика», член межведомственного совета по комплексной проблеме сердечно-сосудистых заболеваний, секции по кардиологии Ученого совета Минздрава РФ. Много лет был членом экспертного совета ВАК. Избран почетным профессором Университета Аляски (США), почетным членом Российского научного общества терапевтов, почетным кардиологом России, почетным профессором Новосибирской государственной медицинской академии.

В настоящее время Юрий Петрович продолжает трудиться в рядах своего родного института - НИИ терапии и профилактической медицины, приумножая свои успехи и достижения в научном поприще.

Коллектив ЯНЦ КМП сердечно поздравляет Юрия Петровича со славным юбилеем, желает крепкого здоровья, счастья, активного долголетия, дальнейшей плодотворной работы во благо российской и сибирской медицинской науки.

Коллектив ЯНЦ КМП

ПЕТР МИХАЙЛОВИЧ ИВАНОВ
(к 80-летию со дня рождения)

Доктор медицинских наук, профессор Иванов Петр Михайлович — один из самых видных и значимых ученых Сибири и Дальнего Востока в области онкологии и эпидемиологии, организатор практического здравоохранения, хирург высшей квалификационной категории, внес огромный вклад в формирование и развитие онкологической службы Республики Саха (Якутия), подготовку высококвалифицированных кадров.

П.М. Иванов родился 10 сентября 1938 г. в Хоринском наслеге Сунтарского района. После окончания средней школы служил в рядах Советской армии (1957–1960), трудовую деятельность начал еще студентом медицинского факультета Якутского госуниверситета в должности лаборанта радиологического отделения ЯРОД (1965). По окончании ЯГУ с 1966 по 1971 г. работал хирургом-ординатором Якутской городской клинической больницы. В 1971–1974 гг. учился в аспирантуре Томского мединститута. В 1975 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Острый холецистит при холедохолитиазе – хирургическая тактика и лечение». В 1974–1975 гг. заведовал хирургическим кабинетом поликлиники № 1 и одновременно (1974–1976) вел курс хирургических болезней в Якутском медицинском училище, а в 1977 г. был приглашен заведовать курсом онкологии кафедры терапии. В 1983 г. ему присвоено ученое звание доцента. Петр Михайлович – участник более сорока комплексных медико-биологических экспедиций, проведенных ПНИЛ, ЦНИЛ ЯГУ (1977–1999).

В 1993 г. ему была поручена организация Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) вновь создаваемого Медицинского института ЯГУ. Научные исследования по проблемам кардиологии, гастроэнтерологии, онкологии получили новый импульс, а тематика НИР Мединститута была значительно расширена. В первую очередь с целью привлечения ведущих ученых республики для решения насущных вопросов регионального здравоохранения были организованы кафедральные учебно-научные лаборатории под научным руководством заведующих кафедрами и ведущих ученых из числа преподавателей института. Были созданы группы по изучению патофизиологических, патоморфологических основ предболезни, болезни. За 1994–1998 гг. по инициативе П.М. Иванова были организованы семь экспедиций, в которые привлекались студенты, члены СНО, практические врачи республиканской и ведомственных больниц.

П.М. Иванов является первым из числа коренного населения Якутии доктором медицинских наук, профессором по специальности «Онкология 14.01.12».

И сам он вырастил целую плеяду онкологов-ученых. За период его заведования курсом онкологии для РС(Я) подготовлены 4 доктора и 10 кандидатов медицинских наук по специальности «Онкология», в том числе 5 кандидатских диссертаций защищены под его непосредственным научным руководством. В 2002 г. ему было поручено создание лаборатории преканцерогенеза и злокачественных опухолей при ЯНЦ КМП. Иванов П.М. – ответственный исполнитель основных НИР ЯНЦ КМП: «Эпидемиология и профилактика некоторых злокачественных новообразований. Разработка принципиально новых и совершенствование существующих методов диагностики и комплексного лечения злокачественных новообразований» (2002–2006); «Распространенность онкопатологии и выявление риска ее развития в Республике Саха (Якутия), установление патогенетических основ индивидуальной чувствительности к противоопухолевым препаратам у больных в зависимости от этнической принадлежности» (2007–2012); «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования» (с 2013).

Петр Михайлович является участником трех всесоюзных съездов онкологов, многих международных форумов, симпозиумов стран содружества. По его инициативе проведена 21 научно-практическая конференция онкологов республиканского и межрегионального уровня с международным участием, посвященные актуальным вопросам клинической онкологии и преканцерогенеза.

Его научные труды посвящены изучению эпидемиологии злокачественных новообразований в Якутии, разработке основ их диагностики, профилактики и лечения. Его работы известны и признаны за рубежом. Им опубликовано более 500 научных работ, в т.ч.: монографий, научно-популярных книг – 24, сборников научных трудов практических врачей и материалов конференций – 17, методических разработок и учебных пособий – 30, статей в иностранных журналах и в изданиях, вошедших в перечень ВАК – 107. Имеет авторские свидетельства (3) и рационализаторские (3) предложения.

Иванов П.М. был членом проблемной комиссии «Онкология» СО РАМН, создателем и первым председателем научно-практического общества онкологов Якутии. Является членом ученого совета ЯНЦ КМП и редакционных советов «Якутского медицинского журнала» и «Сибирского онкологического журнала». Петр Михайлович является примером успешного ученого, профессионала своего дела, человека с большим добрым сердцем и активной, позитивной жизненной позицией.

Иванов Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, чья кипучая деятельность посвящена главному делу его жизни – науке, уже сегодня является легендой якутского медицинского сообщества ученых. За заслуги в развитии медицинской науки и подготовке врачебных кадров он удостоен звания «Заслуженный врач ЯАССР» (1990), за научные достижения в области здравоохранения и медицины – звания лауреата Государ-

ственной премии РС(Я) им. П.А. Петрова (2005), награжден медалью АН РС(Я) (2011), нагрудным знаком «За развитие профессионального образования» (2017), юбилейной медалью «100 лет профсоюзному движению медиков Якутии» (2018). Его имя в 2006 г. внесено во второй том мемориального сериала «Трудовая слава Якутии». За заслуги в области образования награжден почетными знаками «За долголетнюю добросовестную работу» (2006), «Почетный работник высшего профессионального образования РФ» (2007), Почетными грамотами, знаками Министерства науки, профессионального образования РС(Я) и Якутского госуниверситета.

Ученики Петра Михайловича признательны и благодарны своему Учителю и Наставнику. Он обладает редким искусством видеть и ценить в учениках сильные стороны, относиться к ним, как к равноправным творческим личностям. И что самое главное и ценное в Иванове П.М. как в научном руководителе, это то, что своей целью он ставит помочь человеку осуществить свои возможности. Многие специалисты в нашей республике и за ее пределами защитили ученые степени благодаря его опыту и знаниям. С большим энтузиазмом и желанием он берется помочь любому желающему в научных изысканиях. Во многом благодаря инициативе, поистине неиссякаемой творческой энергии и целеустремленности профессора Иванова Петра Михайловича сегодня создана научная платформа для развития онкологической службы республики.

Коллектив редакции «Якутского медицинского журнала», коллеги, ученики горячо поздравляют Петра Михайловича с юбилеем, желают крепкого здоровья и творческого долголетия!

Выход в свет 28.09.2018. Формат 60x84 1/8. Печать офсетная. Физ. л. 14,5.
Тираж 200 экз. Заказ №

Отпечатано