



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



Том 10 № 4/2019
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 10 № 4 2019
(октябрь–декабрь)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 10 № 4 2019
(october–december)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса
России».

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2019 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Дата выхода в свет 20.12.2019 г. Зак. №1601
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2019

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Астрахань, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)

DSc. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, DSc. Biol., Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ Дарьин Е.В.
НЕСУИЦИДАЛЬНОЕ САМОПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ПОВЕДЕНИЕ У ПОДРОСТКОВ6–14
- ▶ Локтионова А.С., Иловайская И.А.
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО (ГИПОГОНАДОТРОПНОГО)
ЖЕНСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА 15–27
- ▶ Яковленко Ю.Г.
ГЛИОБЛАСТОМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ 28–35

Оригинальные статьи

- ▶ Баранова И.А., Зыкова Т.А., Сергеева О.А.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНОГО
ГИПЕРПАРАТЕРИОЗА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И СКРИНИНГА
НА ГИПЕРКАЛЬЦЕМИЮ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ 36–42
- ▶ Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А.
ЭПИЗИОТОМИЯ КАК ОДНА ИЗ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ ПЕРИНЕОЛОГИИ 43–50
- ▶ Каплунова О.А.
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА 51–58
- ▶ Лебеденко А.А., Афонин А.А., Логинова И.Г., Семерник О.Е., Гулько В.О.,
Аллулуев И.А., Ларичкин А.В.
ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 59–65
- ▶ Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А.
ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ 66–70
- ▶ Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Шлык С.В.
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ
ПОСТПЕРИКАРДИОТРОМНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ 71–79

Обмен опытом

- ▶ Белик С.Н., Жукова Т.В., Харагургиева И.М., Журавлёв П.В., Максимов О.Л.,
Аветисян З.Е., Крючкова В.В.
ОБОСНОВАНИЕ МЕР ОПТИМИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ПОДРОСТКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ
В УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ ИНТЕРНАТНОГО ТИПА 80–86
- ▶ Петрова О.В., Никулина Д.М., Мартиросов М.Ю.
РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ МАГНИЯ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ
В АСТРАХАНИ 87–91
- ▶ Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Карпущенко Г.В., Полонский А.В., Забашта М.В.,
Орехов И.В., Адаменко В.И.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИКСОДОВЫМ
КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ 92–97

Клинический случай

- ▶ Израелян Э.Р., Головатая К.С., Бондаренко О.К., Найда А.В., Пудеева А.Х.
ДЕБЮТ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПОЛИМИАЛГИИ 98–104
- ▶ Пухтинская М.Г., Эстрин В.В., Порутчикова Ю.А., Симонова А.В.
ОТЕЧНАЯ ФОРМА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО 105–110

Юбилей

- ▶ Гребенников В.А., Гребенникова С.В.
ПРОФЕССОР И.И. ПОТОЦКИЙ – 120 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 111–112

CONTENTS:

Reviews

- ▶ Darin E.V.
NON-SUICIDAL SELF-HARMING BEHAVIOR OF ADOLESCENTS6–14
- ▶ Loktionova A.S., Ilovayskaya I.A.
ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF CENTRAL (HYPOGONADOTROPIC) HYPOGONADISM
IN FEMALE 15–27
- ▶ Yakovlenko Y.G.
GLIOBLASTOMA: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM 28–35

Origins

- ▶ Baranova I.A., Zykova T.A., Sergeeva O.A.
COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM BY RESULTS OF HOSPITALIZATIONS AND SCREENING
FOR HYPERCALCAEMIA IN THE ARKHANGELSK REGION..... 36–42
- ▶ Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A.
EPISIOTOMY AS ONE OF THE PROBLEMS OF MODERN PERINIOLOGY..... 43–50
- ▶ Kaplunova O.A.
AGE FEATURES OF ARTERIAL HUMAN KIDNEY VESSELS 51–58
- ▶ Lebedenko A.A., Afonin A.A., Loginova I.G., Semernik O.E., Gunko V.O., Alliluev I.A., Larichkin A.V.
FEATURES OF PROTEOMIC PROFILE OF BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
WHO UNDERWENT PERINATAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE 59–65
- ▶ Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A.
FEATURES OF ADAPTIVE IMMUNITY IN CHILDREN WITH MODERATE ACUTE URTICARIA 66–70
- ▶ Shlyk I.F., Sizyakina L.P., Sidorov R.V., Shlyk S.V.
FUNCTIONAL FEATURES OF INNATE IMMUNITY IN THE DEVELOPMENT OF POSTPERICARDIOTOMY
SYNDROME IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING 71–79

Case report

- ▶ Belik S.N., Zhukova T.V., Kharagurgieva I.M., Zhuravlyov P.V., Maksimov O.L.,
Avetisyan Z.E., Kryuchkova V.V.
THE SUBSTANTIATION OF MEASURES TO OPTIMIZATION OF NUTRITION FOR TEENAGERS
STUDYING AT RESIDENTIAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS..... 80–86
- ▶ Petrova O.V., Nikulina D.M., Martirosov M.U.
REFERENCE INTERVALS OF THE TOTAL MAGNESIUM IN THE HEALTHY INDIVIDUALS,
RESIDENTS OF ASTRAKHAN 87–91
- ▶ Khametova A.P., Pichurina N.L., Karpushchenko G.V., Polonskiy A.V., Zabashta M.V.,
Orekhov I.V., Adamenko V.I.
EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE LYME BORRELIOSIS INCIDENCE IN ROSTOV REGION 92–97

Clinical case

- ▶ Israelyan E.R., Golovataya C.S., Bondarenko O.K., Nayda A.V., Pudeeva A.K.
ONSET OF MULTIPLE MYELOMA WITH RHEUMATIC POLYMYALGIA..... 98–104
- ▶ Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V., Porutchikova Yu.A., Simonova A.V.
EDEMATOUS FORM OF THE HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN105–110

Anniversary

- ▶ Grebennikov V.A., Grebennikova S.V..
PROF. I.I. POTOTSKY – 120TH BIRTH ANNIVERSARY111–112

© Дарьин Е.В., 2019
УДК: 616.89-008.441.45
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-6-14

Несуицидальное самоповреждающее поведение у подростков

Е.В. Дарьин

Специализированная психоневрологическая больница, пос. Заречный, Краснодарский кр., Россия

В статье рассматривается несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП) у подростков, которое в настоящее время является широко распространенной проблемой, как в Российской Федерации, так и во всем мире. Рассмотрены основные виды и формы НССП, причины и механизмы возникновения, отличие от других форм аутодеструктивного поведения.

Ключевые слова: самоповреждающее поведение, аутоагрессивное несуицидальное поведение, самоповреждения, подростки, обзор.

Для цитирования: Дарьин Е.В. Несуицидальное самоповреждающее поведение у подростков. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):6-14. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-6-14

Контактное лицо: Дарьин Евгений Владимирович, darineugene@gmail.com.

Non-suicidal self-harming behavior of adolescents

E.V. Darin

Specialized neuropsychiatric hospital, Zarechny village, Krasnodar region, Russia

The article discusses non-suicidal self-harming behavior (NSPP) in adolescents, which is currently a widespread problem both in the Russian Federation and around the world. The main types and forms of NSPP, the causes and mechanisms of occurrence, the difference from other forms of self-destructive behavior are considered.

Keywords: self-harming behavior, autoaggressive non-suicidal behavior of self-harm, adolescents, review.

For citation: Darin E.V. Non-suicidal self-harming behavior of adolescents. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):6-14. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-6-14

Corresponding author: Evgenij V. Dar'in, darineugene@gmail.com.

Введение

Самоповреждающее поведение (поведение аутоагрессивного характера) в настоящее время широко распространено среди подростков различных групп риска. Исследователями отмечается увеличение числа самоповреждений в последние годы, что зачастую вызывает необратимые последствия, которые негативно влияют и психологическое благополучие и на физическое здоровье подростков. Следует отметить, что масштабных исследований самоповреждений как в нашей стране, так и за рубежом очень мало, несмотря на то что, по данным Hawton et al. [1], в настоящее время средний процент подростков, прибегавших к самоповреждению, составляет 10 – 13 % и имеет тенденцию к увеличению.

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП) у подростков в настоящее время — распространенная проблема как в Российской Федерации, так и во всем мире [2-7 и др.]. Группой исследователей Оксфордского университета на основании национальных данных

о суицидах, данных пяти больниц о самоповреждениях и данных широкомасштабных опросов в школах проведена оценка относительной частоты самоповреждений английских подростков 12 – 17 лет [6].

Полученные результаты были представлены в виде модели айсберга:

- «Верхушка» — летальные самоповреждения (суициды), явное, но не распространенное явление.
- «Тело айсберга» — самоповреждения, которые приводят к обращению в клинические службы, явная и достаточно распространенная проблема.
- «Подводная часть айсберга» — самоповреждения в обществе, в высокой мере скрыты.

Исследователями доказано, что на каждого подростка с суицидом приходится около 370 подростков, попавших в больницу из-за самоповреждений, и 3900 подростков, которые сообщили о самоповреждениях. Уровень скрытых (несуицидальных) самоповреждений в сообществе находился на одном уровне среди подростков 12–14 и 15–17 лет [6].

Согласно данным в российской выборке (N=643), от 10 до 14 % старших школьников и студентов указали на один случай самопорезов, а 3 % отмечали высокую частоту самопорезов, причём у девушек чаще самоповреждения регистрировались, а у юношей они были более тяжёлыми [3].

Chris Nicholson, ссылаясь на данные врачей общей практики Великобритании, указывает, что за период с 2014 по 2017 гг. частота самоповреждений у девочек 13–16 лет возросла на 68 %. Среди девочек в три раза чаще встречались самоповреждения, чем среди мальчиков. Также отмечен более высокий риск суицидов среди тех, кто наносил самоповреждения, они в 50 раз чаще пытались покончить с собой [9].

Канадскими исследователями также показана наибольшая склонность к несуицидальным самоповреждениям у девочек-подростков с симптомами депрессии, диагнозом СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности) и расстройствами настроения. При этом отмечается, что подростки, обратившиеся за помощью в кризисной ситуации, меньше склонны к несуицидальным самоповреждениям [10].

Peter Taylor показал, что для 63 – 78 % лиц, совершивших несуицидальные самоповреждения, они выступали краткосрочной стратегией облегчения эмоционального дистресса, при этом данный способ решения проблем оказывает недолгую помощь, а в долговременной перспективе приводит лишь ухудшению положения [11].

Усугубляют ситуацию расстройства настроения и поведенческие расстройства. Канадские ученые утверждают, что депрессией детей и подростков осложняется процесс совладения со сложными ситуациями, оказывая значительное влияние на способности регулировать эмоции, что ведет к тому, что дети и подростки фокусируются исключительно на негативных аспектах жизни. Исследователями выявлено, что депрессии, расстройства настроения, СДВГ и расстройство социального поведения выступают предикторами несуицидальных самоповреждений [3].

Самоповреждающее поведение явно причиняет вред организму и жизнедеятельности подростка в целом. Данный феномен может быть симптомом некоторых психиатрических заболеваний, а может носить самостоятельный характер. В связи с этим крайне важно понять и разграничить условия проявления самоповреждающего поведения.

В настоящее время НССП является критической проблемой охраны психического здоровья среди подростков. Однако получение точных данных по различным возрастам и выборкам затруднено в силу недостатка оценок проявления НССП в широкомасштабных исследованиях среди населения. Данные по распространенности НССП на территории Российской Федерации и вовсе, по всей видимости, отсутствуют, так как большая часть научных работ ссылается только на показатели, выявленные зарубежными исследователями.

Сделать какие-либо выводы о масштабах распространения НССП в России можно только на основании частных сообщений о столкновении с подобными случаями со стороны практикующих специалистов, особенно ориентированных на работу с подростковыми и молодежными возрастными группами.

Выявление точных показателей по НССП также затруднено и недостатком согласованности в концептуализации этого феномена. Существует ряд ключевых вопросов, важных для правильного понимания и лечения НССП, на которые стоит обратить внимание. Первым из этих вопросов являются соотношения между НССП и суицидальным поведением. НССП как разновидность аутоагрессивного поведения часто может быть ошибочно принято за попытку суицида, например, из-за порезов на запястьях. Как для практикующих специалистов, так и для исследователей важно понимать, как различать НССП и попытки суицида во избежание неправильной диагностики и подбора лечения, которое в последнем случае может включать меры по принудительной госпитализации.

Кроме того, подобное разграничение важно для исследователей при определении распространения, эпидемиологии и биопсихосоциальных коррелятов для указанных феноменов. Несмотря на значительные успехи в понимании разрыва и различий между НССП и суицидальным поведением, соотношения между этими феноменами являются комплексными и требуют дальнейшего изучения.

Вторым ключевым вопросом являются соотношения между НССП и психическими расстройствами. Ранние исследования сообщали о самоповреждениях как о симптоме, встречающемся у людей с серьезными психическими расстройствами, требующими стационарной психиатрической помощи. В четвертой редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders или DSM-IV), принятого Американской Психиатрической Ассоциацией (American Psychiatric Association или APA), феномен НССП упоминается лишь однажды как симптом пограничного расстройства личности (Borderline Personality Disorder или BPD) [12].

Однако последние исследования показали, что НССП может встречаться при различных диагнозах, а также и у людей, совсем не соответствующих критериям какого-либо психиатрического диагноза. Кроме того, следует учитывать различные формы проявления НССП и значительные различия в психологических характеристиках людей с его проявлениями. Это вызывало вопросы о правомерности определения НССП в качестве симптома пограничного расстройства личности, когда оно также может быть выявлено без диагностики этого расстройства.

В связи с вышеизложенным ряд исследователей общался о необходимости признания НССП в качестве отдельного диагноза, и в ходе разработки пятой редакции DSM подобные формальные предложения поступили сразу от двух рабочих групп — Детских и подростковых расстройств и Расстройств настроения. В результате в опубликованном в мае 2013 г. руководстве DSM-V несуицидальные самоповреждения были выделены в качестве отдельной категории в разделе Conditions for Further Study (Положения для будущих исследований).

Недостаток согласованности в терминологии приводит к осложнениям при сравнении показателей в различных исследованиях и определении наилучшей интерпретации для этих показателей. Другой проблемой является тот факт, что не во всех исследованиях приведено рабо-

чье определение рассматриваемого поведения, что затрудняет точное понимание другими исследователями, к каким конкретно актам относятся полученные показатели. Наконец, рабочее определение не всегда в ясном виде доносится до участников исследования, и респондентам сложно распознать, что именно исследователи оценивают. Это может искажать оценку распространенности и другие результаты ввиду того, что исследователи и респонденты имеют разное представление об измеряемом явлении. Однако, несмотря на эти таксономические и методологические проблемы, были предприняты серьезные усилия для измерения показателей по НССП.

Большинство исследований использует показатели lifetime prevalence (LTP — распространенность в течение жизни, число индивидов, которые в определенный момент своей жизни до периода оценки имели опыт проявления поведения, в сравнении с общим числом индивидов в выборке).

Исторически считалось, что самоповреждающее поведение — достаточно редкий феномен, который проявляется у небольшой части населения с различными психическими заболеваниями. После того как НССП привлекло внимание клиницистов, исследователей и медиа, показатели выявили, что оба этих предположения были неверны. Также, многие исследователи предполагают рост показателей НССП, что подтверждается показателями среди более молодых групп населения. Однако следует отметить некоторые факты, которые затрудняют оценку роста показателей. Так, показатели, получаемые в клинических условиях, могут не включать акты, когда индивиды не обращаются за профессиональной помощью; также риск стигматизации может препятствовать участию некоторых индивидов в исследованиях. Кроме того, не существует некоторых базовых показателей, с которыми можно сравнивать последние полученные показатели, так как лишь немногие исследования описывали показатели в 90-х гг. и ранее. Также, некоторая часть данных, говорящих о повышении показателей НССП может быть связана с расширением понимания феномена в эмпирических исследованиях.

В начале 80-х гг. сообщалось о показателях распространенности НССП среди около 400 индивидов из 100 000 [13]; уже в конце 80-х гг. показатели выросли примерно до 750 из 100 000 индивидов [14]. В своей работе, предложившей формальную классификацию НССП, Favazza сообщал о том, что более 1 % населения имеет проявления НССП. Появление его работы привело к повышению интереса к феномену и исследованиям показателей по НССП среди различных возрастных групп.

Несмотря на то что НССП не является распространенным феноменом среди детей относительно других возрастных групп, исследования показали, что проявления НССП могут начинаться в среднем детстве, и, возможно, в возрасте от 4 лет в отдельных случаях [15]. В исследованиях НССП среди студентов примерно 5 % из представленной выборки сообщили о том, что они начали самоповреждаться в возрасте менее 10 лет [16]. Есть также и другие исследования, в которых подростки и молодые взрослые сообщали о том, что начинали самоповреждаться в период от среднего до позднего детства [17].

Исследования, обращенные к проявлениям НССП в детском возрасте, скудны, основаны на ретроспективных сообщениях со стороны взрослых и подростков, таким образом, эта тема остается перспективной для будущей работы в данном направлении.

Большинство самоповреждающихся индивидов начинают проявлять такое поведение в период от раннего до среднего подросткового возраста, средний возраст начала проявлений НССП варьируется от 12 до 16 лет [18-19]. Данные о преобладании НССП среди молодежи привели к увеличению усилий, направленных на понимание распространенности в этой возрастной группе. Показатели проявлений НССП среди молодежи обычно варьируются примерно от 10 до 15 % от общей выборки [19-20], некоторые исследования показывают даже большую распространенность. Так, например, в одном из последних исследований среди подростков почти 47 % опрошенных сообщили о самоповреждении хотя бы раз за последний год [21], хотя если учитывать только наиболее серьезные формы НССП, показатели становятся более близки к оценкам из других исследований.

Начиная с первого эпизода самоповреждения возникает повышенный риск повторного проявления НССП. Хотя до конца непонятно, почему НССП имеет тенденцию проявляться именно в период от раннего до среднего подросткового возраста, есть некоторые доказательства, которые позволяют предположить ряд факторов, усиливающих риск НССП в этом возрасте, включая период полового созревания (чаще всего поздний или заверченный), депрессия, злоупотребление алкоголем и проявление сексуальной активности [22].

В дополнение к общим выборкам среди молодых людей также важно упомянуть о показателях по НССП в выборках среди подростков, которым оказывается клиническая и стационарная помощь. Показатели в таких выборках значительно выше по сравнению с общими, они варьируются от 40 до 61 % [23-24]. Наиболее простое объяснение более высоких показателей заключается в том, что индивиды, представленные в этих выборках, гораздо чаще имеют психиатрические осложнения, а также в том, что серьезные проявления НССП могут, в свою очередь, привести к госпитализации. Другой аспект заключается во влиянии межличностных переменных: возможности так называемого «поведенческого заражения» (behavioral contagion) несуйцидальными самоповреждениями в клинических условиях. Существуют задокументированные подтверждения того, что присутствие одного молодого человека с проявлением НССП в стационарных условиях повышает риск возникновения подобных проявлений у других [21, 25-27].

Несмотря на то что НССП часто начинает проявляться в подростковом возрасте, оно также может хорошо сохраняться в ранней взрослости, в то же время, НССП может впервые проявляться у индивидов, принадлежащих к числу молодых взрослых. Одно из последних исследований НССП среди студентов высших учебных заведений выявило, что среди тех, кто сообщает о проявлении НССП, приблизительно 40 % сообщили о начале этих проявлений в их поздних подростковых годах или периоде ранней взрослости [16]. Таким образом, молодые взрослые представляют собой еще одну возрастную груп-

пу, важную для рассмотрения, некоторые исследователи даже предполагают, что они представляют собой группу с наивысшей степенью риска проявлений НССП [28-29].

Одно из первых исследований, направленных на изучение молодых взрослых, показало, что в выборке из студентов 12 %, по меньшей мере, один раз имели проявления НССП [30]. С тех пор средние показатели распространенности НССП среди молодых взрослых сосредоточены около 17 %, с показателями из различных исследований, варьирующимися от 5 до 35 % [16, 30-31].

Стоит отметить, что исследования показателей по НССП среди молодых взрослых зачастую ограничены небольшими выборками и/или случайными выборками, в которых привлеченные к исследованию люди выбираются по принципу их доступности для исследователя. В крупных, рандомизированных исследованиях НССП среди студентов американских высших учебных заведений Whitlock и его коллеги выявили, что 17 % молодых взрослых имели проявления НССП, по меньшей мере, один раз [16].

Из них приблизительно 75 % сообщили о повторяющихся эпизодах НССП и около 38,6 % отметили, что они впервые самоповреждали себя в позднем подростковом возрасте или возрасте ранней зрелости, что предполагает важность изучения НССП в период от ранней до средней зрелости. НССП широко распространено среди молодых взрослых и поддерживают точку зрения, согласно которой показатели по НССП могут расти; однако, как было отмечено ранее, существует недостаток в данных по более ранним поколениям, с которыми можно было бы производить сравнения. Тем не менее, НССП представляет серьезную проблему охраны психического здоровья для этой возрастной группы.

НССП зачастую может сохраняться многие годы, и в некоторых случаях также переходить в период зрелости. Несмотря на это, показатели по НССП в выборках из взрослых сообщают о не столь большой распространенности в сравнении с остальными возрастными группами (т.е. молодежью и молодыми взрослыми). Результаты исследований, связанные с этой возрастной группой, предполагают, что примерно 4 % из возрастной группы взрослых самоповреждаются [32-33].

Подобно показателям по подросткам, показатели НССП в клинических выборках взрослых выше, чем в выборках из общей популяции. Таким образом, если общие выборки сообщают о показателе в 4 %, показатели для взрослых, находящихся в условиях стационарного лечения, варьируются от 4 до 21 % [32]. К сожалению, показатели по НССП среди взрослых и пожилых взрослых (например, лиц в возрасте старше 60) не так хорошо изучены, или исследования изучали НССП вместе с другими формами аутоагрессивного поведения (например, передозировками и попытками суицида), что делает сложным точную оценку показателей. Однако определенно можно сказать, что показатели по НССП среди более старших взрослых выглядят значительно меньшими по сравнению с показателями среди популяции молодежи и молодых взрослых.

В ранних исследованиях предполагалось, что НССП проявляется преимущественно у представительниц женского пола, — преобладающая на тот момент точка зре-

ния, поддержанная сообщениями из различных исследований среди популяции молодежи и взрослых [23, 34-35].

Более поздние исследования показали, что показатели по мужскому и женскому полу могут отличаться в значительно меньшей степени, чем ранее предполагалось, так как ряд работ совсем не показывает значимых различий по полу в оценках показателей по проявлениям НССП в течение жизни [32-33, 36-37]. Возможно, что половые различия имеют значения лишь в тех случаях, когда речь заходит о частоте проявлений поведения. В последних исследованиях, изучающих НССП, не было выявлено значимых различий по половому признаку в истории проявлений поведения в течении жизни; однако, когда речь заходит о том, как часто поведение проявляется, у представительниц женского пола наблюдается большая частота проявлений НССП [16].

В соответствии с данными, показывающими, что НССП может различаться по частоте проявлений у различных полов, показатели также говорят о различиях в использовании различных методов самоповреждения.

Например, есть некоторые доказательства, позволяющие предположить, что подростки и молодые взрослые женского пола чаще используют нанесение порезов, чем представители мужского пола [16, 29], также представительницы женского пола из числа молодых взрослых могут быть более склонны к повреждению кожи как разновидности НССП, чем представители мужского пола [16].

В отношении представителей мужского пола существуют также доказательства, позволяющие предположить, что они чаще наносят себе повреждения через сильные удары кулаком по различным объектам. Также обнаруживаются схожие характеристики, показывающие, что представители мужского пола используют самоизбиение в качестве метода самоповреждения чаще, чем представительницы женского пола [16].

Различия по половому признаку также могут иметь место относительно частей тела, которым наносятся повреждения. Среди молодых взрослых, представители мужского пола чаще повреждают свои руки, чем представительницы женского пола; тогда как последние повреждают запястья и бедра чаще чем представители мужского пола [16]. Будущие исследования должны выявить как варьируются различные особенности НССП (такие как метод самоповреждения, выбор места и степень повреждения) и частота его проявлений в зависимости от пола.

Исследование проявлений НССП в различных этнических группах представляет собой важную, но неисследованную область. Так, например, существуют некоторые доказательства, которые позволяют предположить, что в Соединенных Штатах Америки мысли и акты, связанные с несуицидальными и суицидальными самоповреждениями, больше распространены среди представителей молодежи из числа коренных народов Америки и испаноязычных жителей по сравнению с белыми и черными подростками [38]. В Великобритании показатели по самоповреждениям, которые включают несуицидальные самоповреждения, но не ограничиваются ими, наиболее высоки для южноазиатских женщин [39-40].

Другие исследования, относящиеся исключительно к НССП, весьма неоднозначны. Результаты этих исследований показывают, что НССП чаще проявляется среди

белых людей [30, 41-43], тогда как другие исследования предполагают, что показатели схожи в сравнении с различными группами меньшинств [16]. Несмотря на то что НССП часто проявляется независимо от пограничного расстройства личности, также частыми являются случаи, когда НССП и пограничное расстройство личности проявляются вместе. Сильная взаимосвязь между пограничным расстройством личности и НССП сохраняется, даже если не учитывать самоповреждение или суицидальное поведение в качестве измерений пограничного расстройства личности [33, 44].

Одна из причин совместного проявления заключается в том, что пограничное расстройство личности и НССП связаны с негативными эмоциями, которые трудно контролировать. Последние исследования предполагают, что эмоциональная дисрегуляция это ключевая особенность, как пограничного расстройства личности, так и НССП [45-46].

Литературные обзоры показывают, что НССП может проявляться совместно с каким-либо (или несколькими) психиатрическими расстройствами. Они включают большее депрессивное расстройство, основные тревожные расстройства, такие как посттравматическое стрессовое расстройство, связанные с употреблением алкоголя или веществ расстройств, и расстройства пищевого поведения [37, 43, 46-48].

Последние исследования абсолютно опровергают точку зрения, согласно которой НССП является не более, чем признаком пограничного расстройства личности. Конкретнее, исследователи рассмотрели особенности NSSI (такие как метод, контекст и причины), используя анализ латентных классов для того, чтобы определить, существуют ли различные клинически значимые подгруппы индивидов, которые имеют проявления НССП [47, 49]. Результаты этих исследований говорят о том, что НССП не указывает на конкретный диагноз и выходят за пределы подобного понимания, чтобы выявить важные группы индивидов, которые самоповреждаются.

В одном из этих исследований [47] были выявлены четыре группы индивидов. Первая группа включает в себя индивидов, которые «экспериментировали» с самоповреждениями и потому только пробовали их в некоторых случаях, имели наименьшее количество актов проявления НССП, по сравнению с остальными группами. Эта группа также имеет наименьшее количество клинически значимых симптомов. Вторая группа показывает более ранний возраст начала проявлений НССП и более частые проявления НССП, по сравнению с первой группой. Индивиды в этой группе также чаще имеют проявления в виде кусания, ущемления, ударов/самоизбиения в качестве используемых методов самоповреждения. Третья и четвертая группы характеризуются наиболее значительными проявлениями психиатрических симптомов.

Третья группа, которая характеризуется наличием тревоги, имеет проявления в виде различных методов самоповреждений, таких как сильные удары/ушибы, порезы, кусание, выдергивание волос, ущемление и расцарапывание. Индивиды в этой группе характеризуются как внутриличностными, так и межличностными причинами поведения. В противоположность этому, индивиды из четвертой группы использовали преимущественно поре-

зы для самоповреждения и делали это наедине, что говорит о преобладании внутриличностных причин НССП. Эти индивиды также отличались меньшей импульсивностью по сравнению с другими; следовательно, они могли совершать более продуманные и взвешенные действия при самоповреждении.

В другом исследовании [49] было выделено три группы. Первая группа состояла преимущественно из женщин, которые предпочитали использовать один метод самоповреждения. Индивиды из этой группы также сообщали о том, что их самоповреждения были умеренны по частоте (менее 11 эпизодов), и нанесенные повреждения, в основном, наносили только поверхностный ущерб тканям. Вторая группа состоит преимущественно из мужчин, которые использовали от двух до трех способов ударов/самоизбиения. Эти повреждения наносили легкий ущерб тканям. Частота проявлений НССП в этой второй группе также была ниже по сравнению с первой (т.е. от 2 до 10 эпизодов).

Наконец, третья группа, также, как и первая, состояла преимущественно из женщин и представлена более серьезной группой индивидов, которые самоповреждаются. В частности, индивиды из этой группы использовали более трех различных методов самоповреждения. Эта группа, в сравнении с остальными двумя, также характеризуется более частыми проявлениями НССП и показывает более тяжелую степень повреждений при нанесении ущерба тканям. Эта третья группа также отличается более частыми случаями проявлений расстройств пищевого поведения, суицидального поведения, пережитого в прошлом плохого обращения, и получения фармакологической и психологической помощи в связи с психическими проблемами.

На основании этих выводов становится очевидно, что индивиды, которые имеют проявления НССП представляют собой неоднородную группу; также ясно, что НССП не связано с каким-то определенным диагнозом (например, с пограничным расстройством личности).

Заключение

Таким образом, подгруппы индивидов, которые самоповреждаются, могут существовать и быть идентифицированы в соответствии с ключевыми особенностями их поведения. Различные группы индивидов, которые самоповреждаются, могут заслуживать отдельных подходов в оценке и лечении. Для будущих исследований важно дальнейшее изучение этих (и, возможно, других) групп, выделяемых по различным критериям проявлений НССП, его функций, а также сопутствующим клиническим осложнениям и психосоциальной истории.

Различные вопросы заслуживают рассмотрения в исследованиях НССП в различных группах. Во-первых, отсутствие согласованности используемых терминов может затуманивать оценку НССП в различных группах; как отмечалось выше, многие исследования не разграничивают мысли и поведение, связанные с несуицидальными самоповреждениями с мыслями и поведением, предполагающими суицидальные самоповреждения.

Во-вторых, культурный контекст гарантирует расхождения относительно понимания НССП, так как в определении НССП содержится указание на то, что под

него попадают самоповреждения, которые не приняты в обществе или культуре

В целом, в данной области необходимо проведение дальнейших исследований для определения, каким образом различаются показатели по поведению и различным характеристикам (таким, как методы и тяжесть) несуйцидальных самоповреждений среди индивидов. Отдельно стоит отметить, что подобные показатели,

представленные лишь небольшим числом исследований для западных стран, совершенно отсутствуют для населения Российской Федерации ввиду общей неизученности феномена на территории страны.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hawton K., Saunders K., O'Connor R.C. Self-harm and suicide in adolescents. // *Lancet*. – 2012. – V.379(9834). – P. 2373–2382. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60322-5
2. Банников Г.С., Федунина Н.Ю., Павлова Т.С., Вихристюк О.В., Летова А.В., Баженова М.Д. Ведущие механизмы самоповреждающего поведения у подростков: по материалам мониторинга в образовательных организациях // *Консультативная психология и психотерапия*. – 2016. – Том 24. № 3. – С. 42–68. doi:10.17759/cpp.2016240304
3. Польская Н.А. *Психология самоповреждающего поведения*. – М.: Ленанд; 2017.
4. Berger E., Hasking P., Martin G. Adolescents' perspectives of youth non-suicidal self-injury prevention. // *Youth & Society*. – 2017. – V.49(1). – P.3–22. doi: 10.1177/0044118X13520561
5. Crisp S. Explainer: what is self-harm and why do people do it? // *The Conversation*. Available from: <https://theconversation.com/profiles/simon-crisp-6225> Accessed on September 12, 2019.
6. Geulayov G., Casey D., McDonald K.C., Foster P., Pritchard K., et al. Incidence of suicide, hospital-presenting non-fatal self-harm, and community-occurring non-fatal self-harm in adolescents in England (the iceberg model of self-harm): a retrospective study. // *The Lancet Psychiatry*. – 2018. – V.5(2). – P.167–174. doi:10.1016/S2215-0366(17)30478-9.
7. Gratz K.L., Chapman A.L. The role of emotional responding and childhood maltreatment in the development and maintenance of deliberate self-harm among male undergraduates. // *Psychology of Men and Masculinity*. – 2007. – V.8(1). – P.1–14. doi: 10.1037/1524-9220.8.1.1
8. Geulayov G., Casey D., McDonald K.C., Foster P., Pritchard K., et al. Incidence of suicide, hospital-presenting non-fatal self-harm, and community-occurring non-fatal self-harm in adolescents in England (the iceberg model of self-harm): a retrospective study. // *The Lancet Psychiatry*. – 2018. – V.5(2). – P.167–174. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30478-9.
9. Nicholson C. More teenage girls are self harming than ever before – here's why. // *The Conversation*. Available from: <https://theconversation.com/more-teenage-girls-are-self-harming-than-ever-before-heres-why-86010> Accessed on September 12, 2019.
10. Baiden P., Stewart S.L., Fallon B. The role of adverse childhood experiences as determinants of non-suicidal self-injury among children and adolescents referred to community and inpatient mental health settings // *Child Abuse & Neglect*. – 2017. – V.69. – P.163–176. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.04.011
11. Taylor P.J., Jomar K., Dhingra K., Forrester R., Shahmalak U., Dickson J.M. A metaanalysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury. // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – V.227. – P.759–769. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.073
12. Zetterquist M. The DSM-5 diagnosis of nonsuicidal self-injury disorder: a review of the empirical literature. // *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. – 2015. – V.9(31). – P.1–13. doi: 10.1186/s13034-015-0062-7

REFERENCES

1. Hawton K., Saunders K., O'Connor R.C. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet*. 2012;379(9834):2373–2382.
2. Bannikov GS, Fedunina NY, Pavlova TS, Vikhristyuk OV, Letova AV, Bazhenova MD. Mechanisms of self-harm behavior in non-clinical adolescent population: the results of monitoring in Moscow schools. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya [Counseling Psychology and Psychotherapy]*. 2016;24(3):42–68. doi: 10.17759/cpp.2016240304. (In Russ.)
3. Pol'skaja NA. *Psikhologiya samopovrezhdajushhego povedenija*. Moscow: Lenand; 2017. (In Russ.)
4. Berger E, Hasking P, Martin G. Adolescents' perspectives of youth non-suicidal self-injury prevention. *Youth & Society*. 2017;49(1):3–22. doi: 10.1177/0044118X13520561
5. Crisp S. Explainer: what is self-harm and why do people do it? *The Conversation*. Available from: <https://theconversation.com/profiles/simon-crisp-6225> Accessed on September 12, 2019.
6. Geulayov G, Casey D, McDonald KC, Foster P, Pritchard K, et al. Incidence of suicide, hospital-presenting non-fatal self-harm, and community-occurring non-fatal self-harm in adolescents in England (the iceberg model of self-harm): a retrospective study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(2):167–174. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30478-9.
7. Gratz KL, Chapman AL. The role of emotional responding and childhood maltreatment in the development and maintenance of deliberate self-harm among male undergraduates. *Psychology of Men and Masculinity*. 2007;8(1):1–14. doi: 10.1037/1524-9220.8.1.1
8. Geulayov G, Casey D, McDonald KC, Foster P, Pritchard K, et al. Incidence of suicide, hospital-presenting non-fatal self-harm, and community-occurring non-fatal self-harm in adolescents in England (the iceberg model of self-harm): a retrospective study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(2):167–174. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30478-9.
9. Nicholson C. More teenage girls are self harming than ever before – here's why. *The Conversation*. Available from: <https://theconversation.com/more-teenage-girls-are-self-harming-than-ever-before-heres-why-86010> Accessed on September 12, 2019.
10. Baiden P, Stewart SL, Fallon B. The role of adverse childhood experiences as determinants of non-suicidal self-injury among children and adolescents referred to community and inpatient mental health settings. *Child Abuse & Neglect*. 2017;69:163–176. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.04.011
11. Taylor PJ, Jomar K, Dhingra K, Forrester R, Shahmalak U, Dickson JM. A metaanalysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury. *Journal of Affective Disorders*. 2018;227:759–769. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.073
12. Zetterquist M. The DSM-5 diagnosis of nonsuicidal self-injury disorder: a review of the empirical literature. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2015;9(31):1–13. doi: 10.1186/s13034-015-0062-7
13. Pattison E, Kahan M. The deliberate self-harm syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 1983;140(7):867–872. doi: 10.1176/ajp.140.7.867

13. Pattison E., Kahan M. The deliberate self-harm syndrome. // *American Journal of Psychiatry*. – 1983. – V.140(7). – P.867-872. doi: 10.1176/ajp.140.7.867
14. Favazza A.R., Conterio K. The plight of chronic self-mutilators. // *Community Mental Health*. – 1988. – V.24(1). – P.22-30. doi: 10.1007/bf00755050
15. Yates T.M., Carlson E.A., Egeland B. A prospective study of child maltreatment and self-injurious behavior in a community sample. // *Development and Psychopathology*. – 2008. – V.20(2). – P.651-672. doi: 10.1017/S0954579408000321
16. Whitlock J., Eckenrode J., Silverman D. Self-injurious behaviors in a college population. // *Pediatrics*. – 2006. – V.117(6). – P.1939-1948. doi: 10.1542/peds.2005-2543
17. Lewis S.P., Santor D.A. Development and validation of the self-harm reasons questionnaire. // *Suicide and Life-threatening Behavior*. – 2008. – V.38(1). – P.104-115. doi: 10.1521/suli.2008.38.1.104.
18. Nock M.K., Prinstein M.J. A functional approach to the assessment of selfmutilative behavior. // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2004. – V.72(5). – P.885-890. doi: 10.1037/0022-006X.72.5.885
19. Ross S., Heath N. A Study of the Frequency of Self-Mutilation in a Community Sample of Adolescents. // *Journal of Youth and Adolescence*. – 2002. – V.31. – P.67-77. doi: 10.1023/A:1014089117419
20. Laye-Gindhu A., Schonert-Reichl K.A. Nonsuicidal self-harm among community adolescents: understanding the “whats” and “whys” of selfharm. // *Journal of Youth and Adolescence*. – 2005. – V.34. – P.447-457. doi: 10.1007/s10964-005-7262-z
21. Lloyd-Richardson E.E., Perrine N., Dierker L., Kelley M.L. Characteristics and functions of non-suicidal self-injury in a community sample of adolescents. // *Psychological Medicine*. – 2007. – V.37(8). – P.1183-1192. doi: 10.1017/S003329170700027X
22. Patton G.C., Hemphill S.A., Beyers J.M., Bond L., Toumbourou J.W., et al. Pubertal stage and deliberate self-harm in adolescents. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2007. – V.46(4). – P.508-514. doi: 10.1097/chi.0b013e31803065c7
23. Darche M.A. Psychological factors differentiating self-mutilating and nonself-mutilating adolescent inpatient females. // *Psychiatric Hospital*. – 1990. – V.21. – P.31-35.
24. DiClemente R.J., Ponton L.E., Hartley D. Prevalence and correlates of cutting behavior: Risk for HIV transmission. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1991. – V.30(5). – P.735-739.
25. Ghaziuddin M., Tsai L., Naylor M., Ghaziuddin N. Mood disorder in a group of self-cutting adolescents. // *Acta Paedopsychiatrica*. – 1992. – V.55(2). – P.103-105.
26. Taiminen T.J., Kallio-Soukainen K., Nokso-Kovisto H., Kaljonen A., Helenius H. Contagion of deliberate self-harm among adolescent inpatients. // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1998. – V.37. – P.211-217. doi: 10.1097/00004583-199802000-00014
27. Walsh B.W. *Treating self-injury: A practical guide*. - New York: Guilford Press; 2006.
28. White V.E., Trepal-Wollenzier H., Nolan J.M. College students and self injury: Intervention strategies for counselors. // *Journal of College Counseling*. – 2002. – V.5(2). – P.105-113. doi: 10.1002/j.2161-1882.2002.tb00212.x
29. Rodham K., Hawton K., Evans E. Reasons for deliberate self-harm: comparison of self-poisoners and self-cutters in a community sample of adolescents. // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2004. – V.43(1). – P.80-87. doi: 10.1097/00004583-200401000-00017
30. Gratz K.L. Measurement of deliberate self-harm: preliminary data on the Deliberate Self-Harm Inventory. // *Journal of*
14. Favazza AR, Conterio K. The plight of chronic self-mutilators. *Community Mental Health*. 1988;24(1):22-30. doi: 10.1007/bf00755050
15. Yates TM, Carlson EA, Egeland B. A prospective study of child maltreatment and self-injurious behavior in a community sample. *Development and Psychopathology*. 2008;20(2):651-672. doi: 10.1017/S0954579408000321
16. Whitlock J, Eckenrode J, Silverman D. Self-injurious behaviors in a college population. *Pediatrics*. 2006;117(6):1939-1948. doi: 10.1542/peds.2005-2543
17. Lewis SP, Santor DA. Development and validation of the self-harm reasons questionnaire. *Suicide and Life-threatening Behavior*. 2008;38(1):104-115. doi: 10.1521/suli.2008.38.1.104.
18. Nock MK, Prinstein MJ. A functional approach to the assessment of selfmutilative behavior. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2004;72(5):885-890. doi: 10.1037/0022-006X.72.5.885
19. Ross S, Heath N. A Study of the Frequency of Self-Mutilation in a Community Sample of Adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*. 2002;31:67-77. doi: 10.1023/A:1014089117419
20. Laye-Gindhu A, Schonert-Reichl KA. Nonsuicidal self-harm among community adolescents: understanding the “whats” and “whys” of selfharm. *Journal of Youth and Adolescence*. 2005;34:447-457. doi: 10.1007/s10964-005-7262-z
21. Lloyd-Richardson EE, Perrine N, Dierker L, Kelley ML. Characteristics and functions of non-suicidal self-injury in a community sample of adolescents. *Psychological Medicine*. 2007;37(8):1183-1192. doi: 10.1017/S003329170700027X
22. Patton GC, Hemphill SA, Beyers JM, Bond L, Toumbourou JW, et al. Pubertal stage and deliberate self-harm in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(4):508-514. doi: 10.1097/chi.0b013e31803065c7
23. Darche MA. Psychological factors differentiating self-mutilating and nonself-mutilating adolescent inpatient females. *Psychiatric Hospital*. 1990;21:31-35.
24. DiClemente RJ, Ponton LE, Hartley D. Prevalence and correlates of cutting behavior: Risk for HIV transmission. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1991;30(5):735-739.
25. Ghaziuddin M, Tsai L, Naylor M, Ghaziuddin N. Mood disorder in a group of self-cutting adolescents. *Acta Paedopsychiatrica*. 1992;55(2):103-105.
26. Taiminen TJ, Kallio-Soukainen K, Nokso-Kovisto H, Kaljonen A, Helenius H. Contagion of deliberate self-harm among adolescent inpatients. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1998. – V.37. – P.211-217. doi: 10.1097/00004583-199802000-00014
27. Walsh BW. *Treating self-injury: A practical guide*. New York: Guilford Press; 2006.
28. White VE, Trepal-Wollenzier H, Nolan JM. College students and self injury: Intervention strategies for counselors. *Journal of College Counseling*. 2002;5(2):105-113. doi: 10.1002/j.2161-1882.2002.tb00212.x
29. Rodham K, Hawton K, Evans E. Reasons for deliberate self-harm: comparison of self-poisoners and self-cutters in a community sample of adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(1):80-87. doi: 10.1097/00004583-200401000-00017
30. Gratz KL. Measurement of deliberate self-harm: preliminary data on the Deliberate Self-Harm Inventory. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2001;23:253-263. doi: 10.1023/A:1012779403943
31. Nada-Raja S, Morrison D, Skegg K. A population-based study of helpseeking for self-harm in young adults. *Australia*

- Psychopathology and Behavioral Assessment*. – 2001. – V.23. – P.253-263. doi: 10.1023/A:1012779403943
31. Nada-Raja S., Morrison D., Skegg K. A population-based study of helpseeking for self-harm in young adults. // *Australia New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2003. – V.37(5). – P.600-605. doi: 10.1046/j.1440-1614.2003.01252.x
 32. Briere J, Gil E. Self-mutilation in a clinical and general population samples: Prevalence, correlates and functions. // *American Journal of Orthopsychiatry*. 1998;68(4):609-620. doi: 10.1037/h0080369
 33. Klonsky E.D., Oltmanns T.F., Turkheimer E. Deliberate self-harm in a nonclinical population: Prevalence and psychological correlates. // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – V.160(8). – P.1501-1508. doi: 10.1176/appi.ajp.160.8.1501
 34. Suyemoto K.L., Macdonald M.L. Self-cutting in female adolescents. // *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*. – 1995. – V.32(1). – P.162-171. doi: 10.1037/0033-3204.32.1.162
 35. Zlotnick C., Mattia J.I., Zimmerman M. Clinical correlates of self-mutilation in a sample of general psychiatric patients. // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1999. – V.187(5). – P.296-301. doi: 10.1097/00005053-199905000-00005
 36. Gratz K.L., Chapman A.L. The role of emotional responding and childhood maltreatment in the development and maintenance of deliberate self-harm among male undergraduates. // *Psychology of Men and Masculinity*. – 2007. – V.8(1). – P.1-14. doi: 10.1037/1524-9220.8.1.1
 37. Skegg K. Self-harm. // *Lancet*. – 2005. – V.366. – P.1471-1483. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67600-3
 38. Evans J, Evans M, Morgan H.G., Hayward A., Gunnell D. Crisis card following self-harm: 12-month follow-up of a randomised controlled trial. // *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(2):186-187. doi: 10.1192/bjp.187.2.186
 39. Bhugra D., Baldwin D.S., Desai M. Attempted Suicide in West London, I. Rates across ethnic communities. // *Psychological Medicine*. – 1999. – V.29(5). – P.1125-1130. doi: 10.1017/s0033291799008910
 40. Cooper J., Kapur N., Webb R., Lawlor M., Guthrie E., et al. Suicide after deliberate self-harm: a 4-year cohort study. // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – V.162. – P.297-303. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.297
 41. Jones A. Self-mutilation in prison: A comparison of mutilators and nonmutilators. // *Criminal Justice and Behavior*. – 1986. – V.13. – P.286-296.
 42. Maden A, Chamberlain S, Gunn J. Deliberate self-harm in sentenced male prisoners in England and Wales: Some ethnic factors. // *Criminal Behavior in Mental Health*. – 2000. – V.10(3). – P.199-204. doi: 10.1002/cbm.357
 43. Guertin T, Lloyd-Richardson E, Spirito A., Donaldson D., Boergers J. Selfmutilative behavior in adolescents who attempt suicide by overdose. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2001. – V.40(9). – P.1062-1069. doi: 10.1097/00004583-200109000-00015
 44. Польская Н.А. Эмоциональная регуляция у подростков с суицидальными попытками и самоповреждениями // *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. – 2017. – Т. 17, №S2. – С. 191-193.
 45. Glenn C.R., Klonsky E.D. Social context during non-suicidal self-injury indicates suicide risk. // *Personality and Individual Differences*. – 2009. – V.46(1). – P.25-29. doi: 10.1016/j.paid.2008.08.020
 46. Klonsky E.D. The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. // *Clinical Psychology Review*. – 2007. – V.27(2). – P.226-239. doi: 10.1016/j.cpr.2006.08.002
 47. Klonsky E.D., Olino T.M. Identifying clinically distinct subgroups of self-injurers among young adults: A latent class analysis. // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2008;76(1):22-27. doi: 10.1037/0022-006X.76.1.22.
 48. Nock MK, Joiner TE, Gordon KH, Lloyd-Richardson E, Prinstein MJ. Nonsuicidal self-injury among adolescents: Diagnostic correlates and relation to suicide attempts. // *New Zealand Journal of Psychiatry*. 2003;37(5):600-605. doi: 10.1046/j.1440-1614.2003.01252.x

- analysis. // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2008. – V.76(1). – P.22-27. doi: 10.1037/0022-006X.76.1.22.
48. Nock M.K., Joiner T.E., Gordon K.H., Lloyd-Richardson E., Prinstein M.J. Nonsuicidal self-injury among adolescents: Diagnostic correlates and relation to suicide attempts. // *Psychiatry Research*. – 2006. – V.144(1). – P.65-72. doi: 10.1016/j.psychres.2006.05.010
49. Whitlock J.L., Muehlenkamp J., Eckenrode J. Variation in non-suicidal self-injury: identification of latent classes in a community population of young adults. // *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. – 2008. – V.37. – P.725-735. doi: 10.1080/15374410802359734.
- Psychiatry Research. 2006;144(1):65-72. doi: 10.1016/j.psychres.2006.05.010
49. Whitlock J.L., Muehlenkamp J., Eckenrode J. Variation in non-suicidal self-injury: identification of latent classes in a community population of young adults. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2008;37(4):725-735. doi: 10.1080/15374410802359734.

Информация об авторе

Дарьин Евгений Владимирович – Врач психиатр, Специализированная психоневрологическая больница, пос. Заречный, Выселковский район, Краснодарский край, Россия. ORCID: 0000-0003-3486-3886. E-mail: darineugene@gmail.com

Information about the author

Evgeny V. Darin – psychiatrist in Specialized neuro-psychiatric hospital, pos. Zarechny, Vyselkovsky District, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-3486-3886. E-mail: darineugene@gmail.com

Получено / Received: 14.10.2019

Принято к печати / Accepted: 18.10.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.433;618.17

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27

Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма

А.С. Локтионова, И.А. Иловайская

*Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Центральный гипогонадизм (ЦГ) – редкое заболевание, причиной которого является нарушение продукции, секреции или биологического действия гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), являющегося главным гормональным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у человека. ЦГ у женщин является важной медицинской и социальной проблемой ввиду большого количества бесплодных браков. Этиология данного состояния гетерогенна, и является различной для врожденных и приобретенных форм гипогонадизма. Врожденные формы гипогонадизма имеют генетические причины; на сегодняшний день известно около 50 генов, мутации в которых ассоциированы с ЦГ. В то же время, всего в половине случаев ЦГ удается выявить генетическую основу. Что касается приобретенных форм, их причины разнятся в зависимости от состояния хиазмально-селлярной области (ХСО): при интактном состоянии ХСО можно диагностировать функциональную форму ЦГ, наличие структурных нарушений в этой области говорит в пользу органической причины ЦГ. В данном обзоре изложены современные представления об этиологии и патогенезе центрального гипогонадизма у женщин.

Ключевые слова: обзор, центральный гипогонадизм, врожденный гипогонадотропный гипогонадизм, гонадотропин-рилизинг гормон, аменорея, женское бесплодие.

Для цитирования: Локтионова А.С., Иловайская И.А. Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):15-27. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27

Контактное лицо: Анна Сергеевна Локтионова, ann-lok@yandex.ru.

Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in female

A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya

MF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Central hypogonadism (CH) is a rare endocrine disorder caused by the dysfunction of production, secretion and/or biological action of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which is the main hormonal regulator of hypothalamo-pituitary-gonadal axis in human. Female CH is important medical and social concern due to large amount of infertile couples. Etiological structure of this condition is heterogeneous and differs between congenital and acquired forms. Congenital forms have a genetic predisposition: currently about 50 genes associated with CH have been found. However, genetic basis can be identified just in half of CH cases. Speaking about acquired forms of CH, important to pay attention on hypothalamo-pituitary area condition. In case of intact state the functional form of CH can be diagnosed, the presence of structural disorders in this area speaks in favor of the organic cause of CH. In this review are summarized current knowledge in the field of etiology and pathogenesis of female central hypogonadism.

Key words: review, central hypogonadism, congenital hypogonadotropic hypogonadism, gonadotropin-releasing hormone, amenorrhea, female infertility.

For citation: Loktionova A.S., Ilovayskaya I.A. Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in female. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):15-27. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27

Corresponding author: Anna S. Loktionova, ann-lok@yandex.ru

Введение

Одной из приоритетных медицинских проблем на сегодняшний день является сохранение репродуктивного потенциала мужчин и женщин. К сожалению, частота бесплодных браков в России составляет, по данным разных исследований, 17,2 – 24 %¹. Каждый четвертый случай бесплодного брака обусловлен эндокринным фактором, а именно отсутствием овуляции у женщин репродуктивного возраста [1,2].

За становление и поддержание репродуктивной и менструальной функций у женщин отвечает пульсирующий паттерн секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Благодаря нормальной частоте и амплитуде пиков секреции ГнРГ в разные периоды менструального цикла секретируется различное количество гонадотропинов, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Они же, в свою очередь, руководят фолликулогенезом и стероидогенезом в яичниках [3]. Дисрегуляция работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) выражается различными нарушениями менструального цикла, вплоть до аменореи. Распространенность нефизиологической аменореи (т.е. не связанной с беременностью или грудным вскармливанием) составляет около 3 – 5% среди женщин репродуктивного возраста [4,5], и расстройствами работы центральных звеньев ГГЯО (гипоталамуса и гипофиза) обусловлено более трети случаев вторичной аменореи [6,7]. В литературе для обозначения аменореи центрального генеза на фоне гипогонадотропии и при отсутствии других причин используются термины «изолированная недостаточность гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)» (Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency (IGD)); «гипогонадотропный гипогонадизм», ГГ (hypogonadotropic hypogonadism, HH); «центральный гипогонадизм», ЦГ (central hypogonadism, CH). Учитывая тот факт, что при дисфункции гипоталамуса и гипофиза могут быть выявлены референсные уровни гонадотропинов при наличии дефекта их импульсной секреции, термин «центральный гипогонадизм» наиболее полно описывает патогенез данного состояния.

Целью данного обзора является освещение этиологии и патогенеза центрального гипогонадизма у женщин.

Определение и классификация

ЦГ у женщин — это синдром, основным клиническим проявлением которого является аменорея на фоне гипогонадотропии вследствие снижения адекватной (центральной, или гипоталамо-гипофизарной) регуляции работы яичников, при исключении других причин аменореи. Иными словами, при этом состоянии отсутствует нормальная реакция гипофиза в виде повышения уровня гонадотропинов в ответ на снижение концентраций эстрадиола в сыворотке крови. Аменорея при этом может быть как первичной, так и вторичной [8].

Существует два основных этиологических варианта ЦГ: генетически обусловленный и возникший вследствие

структурного поражения хиазмально-селлярной области (ХСО). Характеристики указанных вариантов ЦГ представлены в табл. 1.

Врожденные формы центрального гипогонадизма

Как уже было упомянуто, при центральном гипогонадизме у женщин отмечается аменорея на фоне гипогонадотропии и низких (либо нормальных) уровней гонадотропинов. В классическом варианте этот синдром характеризуется, во-первых, полным или частичным отсутствием секреции ЛГ, которую в норме индуцирует ГнРГ; во-вторых, нормализацией функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой в ответ на экзогенное введение ГнРГ; в-третьих, нормальным состоянием хиазмально-селлярной области по данным радиологических исследований и нормальным функционированием других гипоталамо-гипофизарных осей [9]. Врожденный ЦГ может быть представлен исключительно недостаточностью ГнРГ и, как следствие, бесплодием, а может быть сопряжен с другими аномалиями развития, такими как расщелины губы и/или неба, дентальная агенезия, аномалии строения уха, врожденные нарушения слуха, агенезия почек, бимануальная синкенезия и скелетные аномалии [10]. В случае ассоциации ЦГ с гипосмией/аносмией диагностируется т.н. синдром Каллмана (СК), который является результатом нарушения миграции ГнРГ-нейронов из назальной плакоды (места их закладки) в гипоталамус (место их функционирования) [11,12]. Врожденные формы ЦГ среди женщин встречаются с частотой примерно 1:125 000, что в 4 раза реже, чем у мужчин [13], при этом нормосмические формы (нЦГ) составляют примерно 2/3 от этого количества. Распространенность СК среди мужчин также выше и составляет примерно 1:8000-10000 (у женщин, опять же, в 3 – 5 раз реже) [14]. Таким образом, заболевание является редким и в РФ относится к орфанным.

Считается, что врожденные формы ЦГ обусловлены генетическими причинами. В течение последних 10 лет выявлено более 30 генов, мутации в которых приводят к фенотипическим проявлениям ЦГ [15]. Всего насчитывается около 50 генов, альтерации в которых ассоциированы с развитием ЦГ [16]. В то же время, мутации в тех или иных репродуктивно заинтересованных известных генах обнаруживаются только в 40 – 50 % случаев данного синдрома [13,17]. Тот факт, что генетическую причину удастся выявить не в каждом случае ЦГ, может быть объяснен двояко. Во-первых, несмотря на динамичные темпы открытий в этой области, еще не все гены, обуславливающие дисфункцию репродуктивной оси, нам известны. А во-вторых, есть вероятность наличия эпигенетической регуляции функций уже известных генов. На данный момент проводятся исследования мРНК нейроразвивающих генов, участвующих в нормальном формировании ГГЯО, и по предварительным данным у пациентов с ЦГ при отсутствии мутаций в этих генах отмечаются отклонения в их экспрессии [18].

С момента обнаружения в 1991 г. первой генной аберрации, ассоциированной с СК (мутация гена *KAL1* (ANOS)) [19], ЦГ считался заболеванием с моногенным типом наследования. Но данные последних двух десятилетий, отмеченных повышенным интересом к поиску

¹ Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. Москва, 2019 г.

Таблица / Table 1

Этиологическая структура форм центрального гипогонадизма у женщин
Etiology of female central hypogonadism

Характеристики <i>Characteristics</i>	Генетически обусловленные <i>Genetically determined</i>		Органически обусловленные <i>Structurally determined</i>	
	Врожденные (СК, нЦГ) <i>Inherited (KS, nCH)</i>	Приобретенные (ФГА) <i>Acquired (FHA)</i>	Манифест до пубертата <i>Start before puberty</i>	Манифест после пубертата <i>Start after puberty</i>
Спонтанное менархе <i>Spontaneous menarche</i>	Отсутствует <i>Absence</i>	Присутствует, в старшем возрасте по сравнению со здоровыми добровольцами [8] <i>Present at an older age compared to healthy women [8]</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	Присутствует <i>Present</i>
Картина ХСО по дан- ным визуализирующих методов исследования <i>CSR in radiologic investi- gation methods</i>	Интактное состояние ХСО <i>Intact CSR</i>	Интактное состояние ХСО <i>Intact CSR</i>	Органическое поражение ХСО <i>Organic damage of CSR</i>	Органическое поражение ХСО <i>Organic damage of CSR</i>

Примечание: СК — синдром Каллмана, нЦГ — нормосмическая форма центрального гипогонадизма, ФГА — функциональная гипоталамическая аменорея, ХСО — хиазмально-селлярная область.

Note: KS — Kallmann syndrome, nCH — normosmic central hypogonadism, FHA — functional hypothalamic amenorrhea, CSR — chiasmosellar region.

причин ЦГ, привели к тому, что представление о моногенном наследовании меняется в пользу так называемого «олигогенного», когда у одного пациента можно выявить мутации сразу нескольких ответственных за развитие ЦГ генов [20]; олигогенная этиология выявляется примерно в каждом пятом случае врожденного ЦГ [16]. При этом гены проявляют некоторую специфичность: в то время как альтерации в одних приводят к СК, мутации в других фенотипически выражаются как нЦГ, и есть группа генов, мутации в которых обнаруживают и при СК, и при нЦГ [13]. Учитывая особенности онтогенеза ГнРГ-нейронов, некоторые исследователи предлагают дифференцировать так называемые «нейроразвивающие» гены, отвечающие за нормальное развитие и миграцию этих нейронов, и «нейроэндокринные», влияющие на выработку ГнРГ и оказание им биологического эффекта на гонадотрофы гипофиза. Очевидно, что нейроразвивающие гены большей частью ответственны за развитие фенотипа СК.

Нейроразвивающие гены

Итак, слаженную работу репродуктивной оси координирует ГнРГ, который вырабатывается нейронами аркуатного ядра гипоталамуса. Всего в гипоталамусе примерно 1500 ГнРГ-нейронов [13]. Во время эмбриогенеза эти нейроны зарождаются в медиальной обонятельной плакоде, затем мигрируют сквозь пластинку решетчатой кости, через развивающиеся обонятельные луковичи, и затем, после прохождения через полушария переднего мозга, заканчивают путь в гипоталамусе, где в течение жизни и выполняют свою функцию [11]. Уже упомянутый *KAL1* (*ANOS1*) как раз играет очень важную роль в

этой миграции: продукт этого гена, белок аносмин, ассоциирован с нейрональной клеточной адгезией и аксональной миграцией. Результатом мутаций в этом гене является дисфункция аносмина, вследствие которой нарушается процесс миграции ГнРГ-нейронов в гипоталамус. Аносмин экспрессируется не только в центральной нервной системе, но также и в пищеварительной, дыхательной, мочеполовой, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системах [21]. Именно этой широтой экспрессии гена *KAL1* в различных органах и тканях можно объяснить наличие внепродуктивных фенотипических признаков СК, таких как агенезия почек или синкинезии (патологические зеркальные движения конечностей).

Примерно через 10 лет после открытия гена *KAL1* количество генов-кандидатов на роль причины ЦГ стало постепенно расти. При изучении генотипов пациентов, страдающих недостаточностью ГнРГ, выявлены новые нейроразвивающие гены. Одним из первых был ген рецептора 1 фактора роста фибробластов, *FGFR1*. После открытия роли этого гена в патогенезе ЦГ, было описано множество мутаций его экзонов [22]. Несмотря на наличие 23 известных лигандов этого рецептора (белков ФРФ, факторов роста фибробластов), только ФРФ-8 был описан как лиганд, ответственный за нейрональную миграцию; мутации гена *FGF8* также были найдены у пациентов с ЦГ [23]. Таким образом, продукты генов *FGF8* и *FGFR1* также имеют важное значение для нормальной миграции ГнРГ-нейронов. Чуть позже, при изучении белок-белковых взаимодействий, был выявлен еще ряд генов, продукты которых необходимы для развития ГнРГ-нейронов: *FGF17*, *IL17RD*, *DUSP6*, *SPRY4*, *GLCE*, и *FLRT3*, а также лиганды рецептора *IL17RD* [24].

Еще одна важная пара лиганд-рецептор — это *PROK2* и *PROKR2*. Ген *PROKR2* (он же *KAL3*) кодирует рецептор, связанный с G-белком, рецептор-2 прокинетина; ген *PROK2* (он же *KAL4*) кодирует белок прокинетин 2 (PK2). При взаимодействии этой пары запускается сигнальный киназный каскад, необходимый для нейрогенеза и миграции олифакторных и ГнРГ-нейронов [25]. Также работа этой лиганд-рецепторной пары участвует в высвобождении ГнРГ нейронами гипоталамуса.

В сумме, порядка 30 генов, известных на данный момент в качестве причины ЦГ, можно отнести к нейроразвивающим. Среди них, кроме уже перечисленных, гены, участвующие в процессах межклеточного взаимодействия, ответственные за аксональный рост и за миграцию клеток нервного гребня, а также различные транскрипционные факторы [13].

Нейроэндокринные гены

Ген самого ГнРГ (*GNRH1*) и рецептора к нему (*GNRHR*) являются, пожалуй, самыми очевидными кандидатами на роль причины ЦГ. Действительно, у ряда пациентов с врожденным ЦГ были выявлены мутации в гене *GNRHR* с различными паттернами наследования — аутосомно-рецессивным моногенным и олигогенным [26]. Вариации *GNRH1*, также приводящие к фенотипу нЦГ, встречаются намного реже; впервые мутации этого гена были обнаружены в крупном исследовании с участием более чем 300 пациентов с нормосмической формой врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [27].

В 2003 г. две независимые группы ученых одновременно выявили аутосомно-рецессивный тип наследования мутации гена *KISS1R* (ранее известного как *GPR54*), которые приводят к развитию нЦГ [28,29]. Белок *KISS1R* — рецептор, основным лигандом которого является кисспептин-1 (ранее также известный как кисспептин-54). Ген кисспептина-1 (*KISS1*) — также является исключительно важным в работе репродуктивной оси, и мутации в нем описаны как одна из причин нЦГ [30]. Белок кисспептин был открыт в 1996 г. как супрессор метастазирования меланомы: его мРНК была выделена из тканей неметастазирующей меланомы, в то время как в тканях метастазирующей опухоли её выявлено не было. В связи с этим белок получил свое первое название «метастатин» [31]. В последующем было показано, что кисспептин секретируется KISS-нейронами гипоталамуса, и было изучено его прямое и опосредованное стимулирующее влияние на секрецию ГнРГ. На данный момент эта лиганд-рецепторная пара является, без преувеличения, самым мощным известным регулятором работы ГнРГ-нейронов. В ходе научных работ эта исключительная роль кисспептина в репродуктивной функции млекопитающих была подтверждена и у животных [32], и у человека: в исследовании на контрольной группе здоровых добровольцев-мужчин было продемонстрировано дозо-зависимое увеличение уровня ЛГ при введении им кисспептина-10, и, в меньшей степени, прирост уровней ФСГ и тестостерона [33]. Измерение ГнРГ в крови напрямую является технически сложным ввиду его малого содержания в периферической крови, поэтому влияние кисспептина на выработку ГнРГ оценивалось опосредованно через повы-

шение уровней гонадотропинов. Помимо всего прочего, увеличение импульсной секреции кисспептина инициирует начало полового созревания у человека [34].

Еще одной важной для работы ГГЯО парой лиганд-рецептор является пара лептина (ген *LEP*) и его рецептора (ген *LEPR*). Мутации в генах этой пары, как правило, идентифицируют у пациентов с ожирением и нЦГ [35]. После синтеза лептина в жировой ткани и секреции его в кровотока он, по данным исследований, действует на уровне гипоталамуса тремя способами: 1) подавляет активность NPY-нейронов (секретирующих нейропептид-Y), таким образом уменьшая тягу к приему пищи и снижая ингибирование KISS-нейронов нейропептидом Y; 2) активизирует синтез меланоцит-стимулирующего гормона (МСТГ), чьей функцией является подавление аппетита; и 3) прямо воздействует на субпопуляцию KISS-нейронов для дальнейшего усиления стимулирующего воздействия на высвобождение ГнРГ и секрецию гонадотропинов гипофизом [13]. Любые изменения энергетического баланса влияют на секрецию лептина, что отражается на секреции ГнРГ. Лептин рассматривается как посредник между энергетическим обменом и кисспептином, на который и возложены основные регуляторные функции. И хотя в исследованиях было показано, что введение лептина приводит к повышению уровня экспрессии гена *KISS1* в гипоталамусе [36], селективная делеция рецептора лептина в KISS-нейронах у мышей не оказала значимого влияния на способность животных достигать половой зрелости и реализовывать репродуктивную функцию [37]. Этот факт подтверждает наличие других путей влияния лептина на репродукцию — в том числе и через нейропептид Y.

Заметный прогресс в области идентификации генов, сопряженных с различными заболеваниями, был достигнут благодаря широким исследованиям GWAS (genome-wide association study, полногеномный поиск ассоциаций). Например, при проведении подобного исследования по определению генетических предикторов возраста наступления менархе и менопаузы, были выявлены гены, локусы которых находятся в непосредственной близости от локусов генов, сопряженных с ЦГ [38,39]. С учетом того, что на данный момент лишь не более чем в половине случаев ЦГ удается выявить генетическую причину, в ближайшее время стоит ожидать появления новых генов-кандидатов на роль причины ЦГ.

Известные на сегодняшний день гены, мутации которых выявлены у пациентов с ЦГ, перечислены в табл. 2.

Функциональные формы центрального гипогонадизма

Кроме упомянутых выше синдрома Каллмана и нормосмической формы врожденного ЦГ, которые представляют собой наиболее «яркие» фенотипические проявления недостаточности ГнРГ, существует целая когорта «мягких» проявлений данного состояния. К ним относятся: гипоталамическая аменорея [40], конституциональная задержка полового созревания [41], а также тип центрального гипогонадизма, возникающий во взрослом возрасте, т.н. adult-onset hypogonadotropic hypogonadism, АНН: частным вариантом данного типа ЦГ у женщин и является функциональная гипоталамическая аменорея

Таблица / Table 2.

Гены, ответственные за развитие ЦГ и их характеристики ([13], адаптировано)
Genes responsible for CH development and their characteristics ([13], adapt.)

Ген Gene	Продукт гена Gene product	Хромосома Chromosome	Фенотип Phenotype
1	2	3	4
Нейроразвивающие гены <i>Neurodevelopmental genes</i>			
<i>KAL1</i>	Аносмин-1 <i>Anosmin-1</i>	chrXp22.31	СК KS
<i>NSMF</i>	NMDA-рецептор синаптонуклеарной передачи сигналов и фактор миграции нейронов <i>NMDA receptor synaptonuclear signaling and neuronal migration factor</i>	chr9q34.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>FGFR1</i>	Рецептор-1 фактора роста фибробластов <i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>	chr8p11.23	СК, нЦГ KS, nCH
<i>FGF8</i>	Фактор роста фибробластов 8 <i>Fibroblast growth factor 8</i>	chr10q24.32	СК, нЦГ, ФГА KS, nCH, FHA
<i>FGF17</i>	Фактор роста фибробластов 17 <i>Fibroblast growth factor 17</i>	chr8p21.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>IL17RD</i>	Рецептор D интерлейкина 17 <i>Interleukin 17 receptor D</i>	chr3p14.3	СК KS
<i>DUSP6</i>	Фосфатаза двойной специфичности-6 <i>Dual specificity phosphate 6</i>	chr12q21.33	СК KS
<i>SPRY4</i>	<i>Sprouty drosophila homolog of 4</i>	chr5q31.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>GLCE</i>	Эпимераза глюкуроновой кислоты <i>Glucuronic acid epierase</i>	chr15q23	СК, нЦГ KS, nCH
<i>FLRT3</i>	Фибронектиноподобный домен, содержащий богатый лейцином трансмембранный белок 3 <i>Fibronectin like domain containing leucine rich transmembrane protein 3</i>	chr20p12.1	СК и нЦГ KS, nCH
<i>PROK2</i>	Прокинетицин 2 <i>Prokineticin 2</i>	chr3p13	СК, нЦГ KS, nCH
<i>PROKR2</i>	Рецептор прокинетицина 2 <i>Prokineticin receptor 2</i>	chr20p12.3	СК, нЦГ, ФГА KS, nCH, FHA
<i>HS6ST1</i>	Гепарансульфат-6-О сульфотрансфераза <i>Heparin sulfate 6 O sulfutransferase</i>	chr2q14.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>CHD7</i>	Хромодомен-хеликаза ДНК-связывающий белок 7 <i>Chromodomain helicase DNA binding protein 7</i>	chr8q12.2	СК, нЦГ KS, nCH
<i>WDR11</i>	Белок 11 содержащий WD-повторы <i>WD Repeat-Containing protein 11</i>	chr10q26.12	СК, нЦГ KS, nCH
<i>SEMA3A</i>	Семафорин 3А <i>Semaphorin 3A</i>	chr7q21.11	СК KS
<i>SEMA3E</i>	Семафорин 3Е <i>Semaphorin 3E</i>	chr7q21.11	СК, нЦГ KS, nCH
<i>TUBB3</i>	Тубулин бета 3 <i>Tubulin beta 3</i>	chr16q24.3	СК KS
<i>SOX10</i>	SRY box 10	chr22q13.1	СК KS
<i>OTUD4</i>	Белок 4 содержащий OUT-домен <i>OUT domain containing protein 4</i>	chr4q31.21	нЦГ и атаксия nCH and ataxia
<i>FEZF1</i>	Fez family zinc finger protein 1	chr7q31.32	СК KS
<i>RNF216</i>	Ring finger protein 216	chr7p22.1	нЦГ и атаксия nCH and ataxia

1	2	3	4
<i>POLR3A</i>	Субъединица А РНК-полимеразы III <i>Polymerase III RNA subunit A</i>	chr10q22.3	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
<i>POLR3B</i>	Субъединица В РНК-полимеразы III <i>Polymerase III RNA subunit B</i>	chr12q23.3	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
<i>PNPLA6</i>	Белок 6 содержащий пататин-подобный фосфолипаз- ный домен <i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 6</i>	chr19p13.2	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
<i>STUB1</i>	Stip1 homologous and U box containing protein 1	chr16p13.3	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
Нейроэндокринные гены <i>Neuroendocrine genes</i>			
<i>DMXL2</i>	DMX -подобный белок 2 <i>DMX like 2</i>	chr15q21.2	нЦГ <i>nCH</i>
<i>GNRH1</i>	ГнРГ <i>GnRH</i>	chr8p21.2	нЦГ <i>nCH</i>
<i>GNRHR1</i>	Рецептор ГнРГ <i>GnRH receptor</i>	chr4q13.2	нЦГ и ФГА <i>nCH and FHA</i>
<i>KISS1</i>	Кисспептин-1 <i>Kisspeptin-1</i>	chr1q32.1	нЦГ <i>nCH</i>
<i>KISSR1</i>	Рецептор кисспептина-1 <i>Kisspeptin - receptor</i>	chr19p13.3	нЦГ <i>nCH</i>
<i>TAC3</i>	Тахикинин-3 <i>Tachykinin-3</i>	chr12q13.3	нЦГ <i>nCH</i>
<i>TACR3</i>	Рецептор тахикинина-3 <i>Tachykinin receptor 3</i>	chr4q24	нЦГ <i>nCH</i>
<i>LEP</i>	Лептин <i>Leptin</i>	chr7q32.1	нЦГ и ожирение <i>nCH and obesity</i>
<i>LEPR</i>	Рецептор лептина <i>Leptin receptor</i>	chr1p31.3	нЦГ и ожирение <i>nCH and obesity</i>
<i>NROB1</i>	Член 1 группы В субсемейства 0 ядерных рецепторов <i>Nuclear receptor subfamily 0, group B, member 1</i>	chrXp21.2	нЦГ <i>nCH</i>

(ФГА) [42]. В случае вышеперечисленных состояний так же, как и при СК и нЦГ, радиологическими методами исследования регистрируется нормальное состояние хиазмально-селлярной области.

Функциональная гипоталамическая аменорея — весьма важная и нередко недооцениваемая медицинская проблема. Наличие центрального гипогонадизма у женщины не только приводит к бесплодию; отсутствие в организме физиологического уровня периферических половых стероидов отрицательно сказывается на состоянии липидного обмена, сердечно-сосудистой системы, костной ткани, эмоциональном состоянии и в итоге выражено снижает качество жизни женщины [5,8].

По одному из определений, ФГА представляет собой форму хронической ановуляции при отсутствии органических причин [43]. Более широкое определение описывает ФГА как форму гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленную абберациями пульсирующего паттерна секреции ГнРГ гипоталамусом [44]. На первый взгляд, эти определения совпадают с определением врожденной формы ЦГ. Почему же эти понятия разделяют и как отличить одно от другого?

С одной стороны, врожденные формы ЦГ логично рассматривать как необратимые, и это могло быть отличительной чертой между врожденными и приобретенными формами ЦГ. Но в течение последних примерно 10 лет

появляются сведения о том, что около 10 – 20 % случаев врожденного гипогонадизма могут регрессировать под действием терапии, даже у пациентов с обнаруженными мутациями репродуктивно заинтересованных генов, а также пациентов с синдромом Каллмана и неопределяемыми обонятельными луковицами [45,46]. В указанных исследованиях применялась терапия половыми стероидами, аналогами гонадотропинов и ГнРГ.

Для того, чтобы дифференцировать ФГА и врожденную форму ЦГ у женщин, исследователи предлагают проведение стимуляционного теста с введением ГнРГ или его аналога [5]. В случае повышения уровней гонадотропинов в ответ на введение ГнРГ диагностируется гипоталамический уровень поражения ГГЯО, и далее необходимо лишь, используя современные визуализирующие методы, исключить органические поражения гипоталамической области. Дополнительным критерием в пользу ФГА будет являться наличие в анамнезе женщины таких факторов риска, как снижение массы тела, расстройства пищевого поведения, интенсивные физические нагрузки (более 5 часов в неделю), психологический стресс [40], а также вторичный характер аменореи, так как ФГА обнаруживаются примерно в 20 – 35 % случаев вторичной аменореи и всего в 3 % случаев первичной [5].

В патогенезе ФГА важную роль играют нейропептиды и нейромедиаторы, регулирующие выработку ГнРГ.

Особенное внимание стоит уделить таким субстанциям, как кассепептин, нейропептид Y, лептин, а также грелин, кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), бета-эндорфин и аллопрегненолон.

Кассепептин, лептин и нейропептид Y физиологически связаны между собой, и, как уже было упомянуто, составляют комплекс, активирующий секрецию ГнРГ [13,47]. Грелин в пределах репродуктивной оси проявляет себя как ингибитор: область его ответственности – это поддержание аменореи в случае недостаточной массы тела женщины до тех пор, пока ее масса тела не нормализуется; у женщин с ФГА регистрируются высокие уровни грелина по сравнению со здоровыми женщинами [48].

КРГ регулирует не только гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, но и ГГЯО. Физический или эмоциональный стресс приводит к стойкому повышению КРГ в пределах центральной нервной системы; КРГ, в свою очередь, стимулирует гипофизарную секрецию АКГГ и других про-опиомеланокортин-ассоциированных пептидов, таких как бета-эндорфин и бета-липотропный гормон, и, в завершение, АКГГ активирует надпочечники. Повышенный уровень глюкокортикостероидов ингибирует выработку ГнРГ и, как следствие, гонадотропинов. Этот путь описывает стресс-ассоциированный механизм развития ФГА [49]. Описанный механизм схож с развитием ФГА на фоне интенсивных физических нагрузок: каждый из этих патофизиологических путей характеризуется повышенной опиоидергической активностью [50].

Аллопрегненолон является нейростероидом, действующим как эндогенный модулятор возбудимости ЦНС. У пациенток с ФГА были продемонстрированы значительные пики секреции аллопрегненолона. Этот специфический пульсирующий паттерн секреции схож по частоте с таковым у здоровых женщин; но, в то же время, у пациенток с ФГА амплитуда пульсов является более высокой. Аналогично, в случае аменореи отмечаются более высокие уровни аллопрегненолона плазмы крови по сравнению с контрольной группой в плазме [51].

В 2011 г. в крупном исследовании было показано наличие у пациенток с ФГА мутаций в генах, ответственных за развитие врожденной формы ЦГ [40]. В этой работе была освещена общность генетических причин врожденных форм ЦГ и ФГА, а также показано, что даже при наличии такого фактора риска, как интенсивная физическая нагрузка, аменорея возникает только при наличии генетической предрасположенности (табл. 3). Этот факт позволяет считать ФГА частным случаем врожденного центрального гипогонадизма, который может быть скорректирован нормализацией массы тела и пищевого поведения, либо даже психотерапией [52].

Органические причины центрального гипогонадизма

Органические формы ЦГ развиваются вследствие анатомо-функциональных расстройств хиазмально-селлярной области (табл. 4).

Большинство органических причин центрального гипогонадизма могут быть отнесены к поражениям гипофиза и гипоталамуса, но также существуют другие структурные причины. К ним можно отнести инфильтративные заболевания, включая саркоидоз и гемохроматоз, травму головы, облучение черепа [54]. Органические причины ЦГ могут влиять как на нейрональную передачу сигнала от гипоталамуса к гипофизу, так и напрямую на клетки аденогипофиза.

Аденомы гипофиза занимают особое место среди органических причин ЦГ. В силу того, что некоторые из них являются гормонально активными, нарушение ритма секреции ГнРГ происходит под влиянием не только самой массы опухоли, но и продуцируемых ею гормонов.

Наиболее частая форма гормонально активных аденом гипофиза — пролактинома [55]. У женщин с опухолевой гиперпролактинемией наблюдаются различные нарушения менструального цикла. При введении ГнРГ в

Таблица / Table 3

Частота мутаций у женщин исследованных групп ([40], адаптировано)
Mutation frequency in females of investigated groups ([40], adapt.)

Мутации <i>Mutations</i>	Пациентки с ФГА (n=55) <i>Patients with FHA (n=55)</i>	Пациентки с нЦГ (n=160) <i>Patients with nCH (n=160)</i>	Контроль 1* (n=375) <i>Control group 1* (n=375)</i>	Контроль 2* (n=47) <i>Control group 2* (n=47)</i>
FGFR1				
- R756H	1	0	0	0
- G260E	1	0	0	0
PROKR2				
- R85H	1	0	0	0
- L173R	1	5	0	0
GNRHR				
- R262Q	2	3	0	0
KAL1				
- V371I	1	0	0	0

Примечание: * — женщины с нормальным менструальным циклом, не занимающиеся физическими упражнениями; ** — женщины с нормальным менструальным циклом, занимающиеся физическими упражнениями более 5 часов в неделю.

Note: * — *menstruating but not exercising*, ** — *menstruating and exercising more than 5 hr/week*.

Таблица / Table 4

Характеристика органических причин приобретенной формы ЦГ [53]
Characterization of CH organic causes [53]

Органические причины приобретенного центрального гипогонадизма <i>Organic causes of acquired central hypogonadism</i>	
Органические гипоталамические нарушения <i>Organic hypothalamic disorders</i>	Органические гипофизарные нарушения <i>Organic pituitary disorders</i>
- Разрушение ножки гипофиза <i>Pituitary stalk destruction</i> - Последствия облучения области гипоталамуса (телегамма- и рентгенотерапия) <i>Consequences of radiation exposure on the hypothalamus</i> - Последствия нейрохирургического вмешательства <i>Neurosurgery consequences</i> - Опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитомы, краниофарингиомы, менингиомы и др.) <i>CNS-tumors of hypothalamic region (astrocytoma, craniopharyngioma, meningioma, etc.)</i> - Поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и др. генеза <i>Hypothalamic damages due to the toxic, infiltrative, infectious and other causes</i>	- Опухоли хиазмально-селлярной области <i>Tumors of the chiasmosellar region</i> - Ишемический или геморрагический некроз гипофиза <i>Ischemic or hemorrhagic pituitary necrosis</i> - Последствия облучения области гипофиза (телегамма- и рентгенотерапия, протонотерапия) <i>Consequences of radiation exposure on the pituitary</i> - Последствия нейрохирургического вмешательства <i>Neurosurgery consequences</i> - Лимфоцитарный гипофизит <i>Lymphocytic hypophysitis</i> - Синдром «пустого» турецкого седла <i>Empty sella turcica syndrome</i> - Тромбоз кавернозного синуса <i>Cavernous sinus thrombosis</i> - Прочие (гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.) <i>Other (hemosiderosis, infectious and infiltrative diseases, etc.)</i>

пульсирующем режиме таким пациенткам наблюдается нормализация менструального цикла, и это указывает на нарушение импульсной секреции ГнРГ как на причину гиперпролактинемического гипогонадизма [56]. Более того, макропролактинемы за счет масс-эффекта могут нарушать функционирование гонадотрофов, либо затруднять передачу ГнРГ в аденогипофиз при сдавлении ножки гипофиза.

Более чем у половины женщин, страдающих акромегалией, отмечаются нарушения менструального цикла и ановуляция [57]. В случае соматотропиномы причины ЦГ следующие: гипопитуитаризм вследствие сдавления или разрушения гонадотрофов массой опухоли; гиперпролактинемия при наличии смешанной соматопролактинемы, выступающая в роли нарушителя ритма секреции ГнРГ; сдавление ножки гипофиза.

Кортикотропиномы также вносят вклад в этиологическую структуру органических причин ЦГ. Помимо уже описанного выше АКТГ-зависимого пути нарушения секреции ГнРГ (в ключе стресс-ассоциированного механизма развития ФГА), повышенный уровень кортизола при наличии кортикотропиномы функционально влияет на ГнРГ-нейроны. Вследствие гиперкортицизма при сопутствующем ему ожирении происходит дисрегуляция экстрагонадной конверсии андрогенов в эстрадиол в жировой ткани и, таким образом, нарушается механизм отрицательной обратной связи в системе яичники – гипофиз [58]. Таким образом, можно сказать, что кортикотропиномы являются и структурной, и функциональной причиной ЦГ.

Отдельно нужно упомянуть другие интракраниальные опухоли, являющиеся причиной ЦГ исключительно вследствие физического воздействия образования на

ХСО, и обычно приводящие к дефициту не только гонадотропинов, но и других гормонов гипофиза. К ним можно отнести краниофарингиомы, менингиомы, эпендимомы и другие опухоли центральной нервной системы [59].

Инфильтративные и системные заболевания являются редкими причинами дефицита ГнРГ. Тем не менее, не стоит забывать о возможности развития центральной формы гипогонадизма при наличии лимфопротрофических заболеваний, гистиоцитоза Х, эозинофильной гранулемы, а также гранулематозных расстройств: саркоидоза, гранулематоза Вегенера, туберкулеза [55]. Различные формы гипофизитов, включая аутоиммунные, лимфоцитарный гипофизит, могут также быть причислены к органическим причинам ЦГ [60].

Закключение

Репродуктивная, или гипоталамо-гипофизарно-яичниковая, ось у женщин является сложно устроенной системой, в которой важен каждый элемент. Большое количество функциональных и структурных расстройств может нарушить тонкое равновесие этого механизма. В каждом конкретном случае центрального женского гипогонадизма необходим индивидуальный подход для выявления этиологии данного состояния, с целью подбора наиболее эффективного метода терапии для улучшения качества жизни женщины, снижения риска осложнений гипогонадизма и восстановления репродуктивной функции.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Назаренко Т.А. *Стимуляция функции яичников*. – Москва: МЕДпресс-информ; 2008.
2. Norton W. Fertility. // *Nursing Management of Women's Health* – 2019. – P. 103–125. DOI:10.1007/978-3-030-16115-6_6
3. Stamatiades G.A., Kaiser U.B. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2018. – V.463. – P.131–141. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.015
4. Pettersson F, Fries H, Nillius S.J. Epidemiology of secondary amenorrhea: I. Incidence and prevalence rates. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1973. – V.117(1). – P. 80–86. DOI:10.1016/s0002-9378(16)33686-9
5. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2014. – V.37(11). – P.1049–1056. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3
6. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Патологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. // *Гинекология*. – 2018. – Vol.20(1). DOI:10.26442/2079-5696_20.1.16-22
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea // *Fertility and sterility*. – 2004. – V.82. – P.33–39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.013
8. Иловайская И.А., Зекцер В.Ю., Михайлова Д.С., Дониная Е.Ю., Гончаров Н.П., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2008. – V.7(5) – P.22–28.
9. Seminara S.B., Hayes F.J., Crowley Jr W.F. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. // *Endocr. Rev.* – 1998. – V.19(5). – P.521–539. DOI:10.1210/edrv.19.5.0344
10. Boehm U., Bouloux P.-M., Dattani M.T., de Roux N., Dodé C., Dunkel L. et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – V.11(9). – P. 547–564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
11. Wray S., Grant P., Gainer H. Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1989. – V.86(20). – P.8132–8136. DOI:10.1073/pnas.86.20.8132
12. Shin S.-J., Sul Y., Kim J.H., Cho J.H., Kim G.-H., Kim J.H., et al. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – V.20(1). – P.27. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.27
13. Stamou M.I., Georgopoulos N.A. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. // *Metabolism* – 2018. – V.86. – P.124–134. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.012
14. Dye A.M., Nelson G.B., Diaz-Thomas A. Delayed puberty. // *Pediatr. Ann.* – 2018. – V.47(1). – P.e16–e22. DOI: 10.3928/19382359-20171215-01
15. Stamou M.I., Cox K.H., Crowley Jr W.F. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the
1. Nazarenko T.A. *Stimulation of ovarian function*. Moscow. MEDpress-inform; 2008 (In Russ).
2. Norton W. Fertility. In: *Nursing Management of Women's Health*; 2019. p. 103–25. DOI:10.1007/978-3-030-16115-6_6
3. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:131–41. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.015
4. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea: I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;117(1):80–6. DOI:10.1016/s0002-9378(16)33686-9
5. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049–56. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3
6. Chernukha GE, Gusev DV, Tabeeva GI, Prilutskaia VY. Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa. *Gynecology.* 2018;20(1). (In Russ) DOI:10.26442/2079-5696_20.1.16-22
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006;86(5):S148–55. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.013
8. Ilovayskaya IA, Zektser VYu, Mikhaylova DS, Donina EYu, Goncharov NP, Mel'nichenko GA. The functional state of the hypothalamic-hypophyseal-ovarian system in central hypogonadism in women. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii.* 2008;7(5):22–8. (In Russ).
9. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley Jr WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998;19(5):521–39. DOI:10.1210/edrv.19.5.0344
10. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547–64. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
11. Wray S, Grant P, Gainer H. Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(20):8132–6. DOI:10.1073/pnas.86.20.8132
12. Shin S-J, Sul Y, Kim JH, Cho JH, Kim G-H, Kim JH, et al. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(1):27. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.27
13. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism.* 2018;86:124–34. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.012
14. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e16–22. DOI: 10.3928/19382359-20171215-01
15. Stamou MI, Cox KH, Crowley Jr WF. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the
16. Topaloglu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):113–22. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.s010

- “-omics” era. // *Endocr. Rev.* – 2015. – V.2016(1). – P.4–22. DOI: 10.1210/er.2015-1045
16. Topaloglu A.K. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2017. – V.9(Suppl 2). – P. 113–122. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.s010
 17. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):377–88. DOI: 10.1530/eje-17-0568
 18. Енева Н.Г., Неведова Л.Н., Локтионова А.С., Хусниyarova К.А., Иловайская И.А., Ким А.И. Проблема женского бесплодия: поиск генетических маркеров. // *Журнал общей биологии* – 2017. – V.78(2). – P.3–13. DOI: 10.1134/s2079086418030040
 19. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann’s syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. // *Nature* – 1991. – V.353(6344). – P.529. DOI: 10.1038/353529a0
 20. Sykiotis G.P., Plummer L., Hughes V.A., Au M., Durrani S., Nayak-Young S, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2010. – V.107(34). – P.15140–15144. DOI: 10.1073/pnas.1009622107
 21. Hardelin J, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. // *Dev. Dyn. an Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* – 1999. – V.215(1). – P.26–44. DOI: 10.1002/(sici)1097-0177(199905)215:1<26::aid-dvdy4>3.3.co;2-4
 22. Pitteloud N., Meysing A., Quinton R., Acierno J.S., Dwyer A.A., Plummer L. et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – V.254. – P. 60–69. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.021
 23. Falardeau J., Chung W.C.J., Beenken A., Raivio T., Plummer L., Sidis Y. et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. // *J. Clin. Invest. Am Soc Clin Investig* – 2008. – V.118 (8). – P. 2822–2831. DOI: 10.1172/jci34538
 24. Miraoui H. Dwyer A.A., Sykiotis G.P., Plummer L., Chung W., Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – V. 92(5). – P. 725–743. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.008
 25. Prosser H.M., Bradley A., Caldwell M.A. Olfactory bulb hypoplasia in Prokr2 null mice stems from defective neuronal progenitor migration and differentiation. // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – V. 26(12). – P. 3339–3344. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05958.x
 26. Cerrato F, Shagoury J, Kralickova M., Dwyer A., Falardeau J., Ozata M. et al. Coding sequence analysis of GNRHR and GPR54 in patients with congenital and adult-onset forms of hypogonadotropic hypogonadism // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – V. 155(suppl_1). – P. S3–S10. DOI: 10.1530/eje.1.02235
 27. Chan Y.-M., de Guillebon A., Lang-Muritano M., Plummer L., Cerrato F, Tsiaras S., et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2009. – V.106 (28). – P. 11703–11708. DOI: 10.1073/pnas.0903449106
 28. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):377–88. DOI: 10.1530/eje-17-0568
 29. Eneva NG, Nefedova LN, Loktionova AS, Khusniyarova KA, Ilovaiskaya IA, Kim AI. On the problem of female infertility: a search for genetic markers. *Biology Bulletin Reviews.* (In Russ) 2018;8(3):256–65. DOI: 10.1134/s2079086418030040
 30. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann’s syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature.* 1991;353(6344):529. DOI: 10.1038/353529a0
 31. Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, Au M, Durrani S, Nayak-Young S, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(34):15140–4. DOI: 10.1073/pnas.1009622107
 32. Hardelin J, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn an Off Publ Am Assoc Anat.* 1999;215(1):26–44. DOI: 10.1002/(sici)1097-0177(199905)215:1<26::aid-dvdy4>3.3.co;2-4
 33. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno Jr JS, Dwyer AA, Plummer L, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254:60–9. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.021
 34. Falardeau J, Chung WCJ, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest.* 2008;118(8):2822–31. DOI: 10.1172/jci34538
 35. Miraoui H, Dwyer AA, Sykiotis GP, Plummer L, Chung W, Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):725–43. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.008
 36. Prosser HM, Bradley A, Caldwell MA. Olfactory bulb hypoplasia in Prokr2 null mice stems from defective neuronal progenitor migration and differentiation. *Eur J Neurosci.* 2007;26(12):3339–44. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05958.x
 37. Cerrato F, Shagoury J, Kralickova M, Dwyer A, Falardeau J, Ozata M, et al. Coding sequence analysis of GNRHR and GPR54 in patients with congenital and adult-onset forms of hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(suppl_1):S3–10. DOI: 10.1530/eje.1.02235
 38. Chan Y-M, de Guillebon A, Lang-Muritano M, Plummer L, Cerrato F, Tsiaras S, et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(28):11703–8. DOI: 10.1073/pnas.0903449106
 39. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1614–27. DOI: 10.1056/nejmoa035322
 40. de Roux N, Genin E, Carel J-C, Matsuda F, Chaussain J-L, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(19):10972–6. DOI: 10.1073/pnas.1834399100
 41. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KiSS1 mutation and hypogo-

28. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E., Thresher R.R., Acierno J.S., Shagoury J.K., et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 349 (17). – P. 1614–1627. DOI: 10.1056/nejmoa035322
29. de Roux N., Genin E., Carel J.-C., Matsuda F., Chaussain J.-L., Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003. – V. 100(19). – P. 10972–10976. DOI: 10.1073/pnas.1834399100
30. Topaloglu A.K., Tello J.A., Kotan L.D., Ozbek M.N., Yilmaz M.B., Erdogan S. et al. Inactivating KiSS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366(7). – P.629–635. DOI: 10.1097/ogx.0b013e31825bc1be
31. Murphy K.G. Kisspeptins: regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. // *J. Neuroendocrinol.* – 2005. – V. 17(8). – P. 519–525. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01328.x
32. Navarro V.M., Gottsch M.L., Chavkin C., Okamura H., Clifton D.K., Steiner R.A. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. // *J. Neurosci.* – 2009. – V.29(38). – P. 11859–11866. DOI: 10.1523/jneurosci.1569-09.2009
33. George J.T., Veldhuis J.D., Tena-Sempere M., Millar R.P., Anderson R.A. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. // *Clin. Endocrinol.* – 2013. – V. 79(1). – P. 100–104. DOI: 10.1111/cen.12103
34. Cortés M.E., Carrera B., Riosco H., Pablo del Río J., Vigil P. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2015. – V.28(5). – P. 286–291. DOI: 10.1016/j.jpjag.2014.09.017
35. Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg A.D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. // *Nature Genetics* – 1998. – V. 18 (3). – P. 213. DOI: 10.1038/ng0398-213
36. Cravo R.M., Margatho L.O., Osborne-Lawrence S., Donato J., Atkin S., Bookout A.L. et al. Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. // *Neuroscience* – 2011. – V. 173. – P. 37–56. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.022
37. Donato Jr J., Cravo R.M., Frazão R., Elias C.F. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. // *Neuroendocrinology*. – 2011. – V. 93 (1). – P. 9–18. DOI: 10.1159/000322472
38. Perry J.R.B., Day F., Elks C.E., Sulem P., Thompson D.J., Ferreira T. et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. // *Nature*. – 2014. – V. 514(7520). – P. 92. DOI: 10.1038/nature13545
39. Perry J.R.B., Corre T., Esko T., Chasman D.I., Fischer K., Franceschini N. et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants // *Hum. Mol. Genet.* – 2013. – V.22(7). – P. 1465–1472. DOI: 10.1093/hmg/dd551
40. Caronia L.M., Martin C., Welt C.K., Sykiotis G.P., Quinton R., Thambundit A. et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 364(3). – P. 215–225. DOI: 10.1056/nejmoa0911064
41. Zhu J., Choa RE-Y., Guo M.H., Plummer L., Buck C., Palmert M.R. et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – V. 100(4). – P. E646–E654. DOI: 10.1210/jc.2015-1080
42. Dwyer A.A., Hayes F.J., Plummer L., Pitteloud N., Crowley W.F. The long-term clinical follow-up and natural history of nadotropic hypogonadism. // *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):629–35. DOI: 10.1097/ogx.0b013e31825bc1be
31. Murphy K.G. Kisspeptins: regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. // *J. Neuroendocrinol.* 2005;17(8):519–25. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01328.x
32. Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. // *J. Neurosci.* 2009;29(38):11859–66. DOI: 10.1523/jneurosci.1569-09.2009
33. George JT, Veldhuis JD, Tena-Sempere M, Millar RP, Anderson RA. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):100–4. DOI: 10.1111/cen.12103
34. Cortés ME, Carrera B, Riosco H, del Río JP, Vigil P. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review. // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):286–91. DOI: 10.1016/j.jpjag.2014.09.017
35. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. // *Nat Genet*. 1998;18(3):213. DOI: 10.1038/ng0398-213
36. Cravo RM, Margatho LO, Osborne-Lawrence S, Donato Jr J, Atkin S, Bookout AL, et al. Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. // *Neuroscience*. 2011;173:37–56. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.022
37. Donato Jr J, Cravo RM, Frazão R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. // *Neuroendocrinology*. – 2011. – V. 93 (1). – P. 9–18. DOI: 10.1159/000322472
38. Perry JRB, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. // *Nature*. 2014;514(7520):92. DOI: 10.1038/nature13545
39. Perry JRB, Corre T, Esko T, Chasman DI, Fischer K, Franceschini N, et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. // *Hum Mol Genet*. 2013;22(7):1465–72. DOI: 10.1093/hmg/dd551
40. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med*. 2011;364(3):215–25. DOI: 10.1056/nejmoa0911064
41. Zhu J, Choa RE-Y, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E646–54. DOI: 10.1210/jc.2015-1080
42. Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud N, Crowley Jr WF. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4235–43. DOI: 10.1016/s0022-5347(11)60183-3
43. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–39. DOI: 10.1210/jc.2017-00131
44. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med*. 2010;363(4):365–71. DOI: 10.1056/nejmcp0912024
45. Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott ME, Balasubramanian R, Quinton R, Plummer L, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the re-

- men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 95(9). – P. 4235–4243. DOI: 10.1016/s0022-5347(11)60183-3
43. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M. et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – V. 102(5). – P. 1413–1439. DOI: 10.1210/jc.2017-00131
44. Gordon C.M. Functional hypothalamic amenorrhea. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 363(4). – P. 365–371. DOI: 10.1056/nejmcp0912024
45. Sidhoum V.F., Chan Y-M., Lippincott M.F., Balasubramanian R., Quinton R., Plummer L. et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 99(3). – P. 861–870. DOI: 10.1210/jc.2013-2809
46. Dwyer A.A., Raivio T., Pitteloud N. Management of endocrine disease: reversible hypogonadotropic hypogonadism. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – V. 174(6). – P. R267–R274. DOI: 10.1530/eje-15-1033
47. Meczekalski B., Genazzani A.R., Genazzani A.D., Warenik-Szymankiewicz A., Luisi M. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2006. – V. 22(5). – P. 239–243. DOI: 10.1080/14767050600761992
48. Tolle V., Kadem M., Bluet-Pajot M-T, Frere D., Foulon C., Bossu C., et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88(1). – P. 109–116. DOI: 10.1210/jc.2002-020645
49. Rivier C., Brownstein M., Spiess J., Rivier J., Vale W. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin, β -endorphin, and corticosterone. // *Endocrinology.* – 1982. – V. 110(1). – P. 272–278. DOI: 10.1210/endo-110-1-272
50. Remorgida V., Venturini P.L., Anserini P., Salerno E., De Cocco L. Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – V. 76(6). – P. 1115–1120. Доступно по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122343>. Ссылка активна на 4.11.2019
51. Genazzani A.D., Luisi M., Malavasi B., Strucchi C., Luisi S., Casarosa E. et al. Pulsatile secretory characteristics of allopregnanolone, a neuroactive steroid, during the menstrual cycle and in amenorrheic subjects. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – V. 146(3). – P. 347–356. DOI: 10.1530/eje.0.1460347
52. Michopoulos V., Mancini F., Loucks T.L., Berga S.L. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. // *Fertil. Steril.* – 2013. – V. 99(7). – P. 2084–2091. DOI: 10.3410/f.717995501.793475957
53. Иловайская И.А. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система. // *Acta Biomed. Sci.* – 2012. – №3 (85), часть I. Доступно по ссылке: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/871>. Ссылка активна на 4.11.2019
54. Warren M.P., Vu C. Central causes of hypogonadism-functional and organic. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2003. – V. 32(3). – P. 593–612. DOI: 10.1016/s0889-8529(03)00042-2
55. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 25(6). – P. 861–873. DOI: 10.1016/j.beem.2011.08.001
56. Bergh T., Skarin G., Nillius S.J., Wide L. Pulsatile GnRH therapy—an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. // *Eur J Endocrinol.* 1985;110(4):440–4. DOI: 10.1530/acta.0.1100440
57. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2731–5. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5858
58. Newell-Price J, Grossman AB. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. // *Arch Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1199–206. DOI: 10.1590/s0004-27302007000800005
59. Ferreira L, Silveira G, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781–8. DOI: 10.1210/jc.2012-3550
60. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. // *Clin diabetes Endocrinol.* 2016;2(1):15. DOI: 10.1186/s40842-016-0034-8
- productive neuroendocrine system. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):861–70. DOI: 10.1210/jc.2013-2809
46. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: reversible hypogonadotropic hypogonadism. // *J Endocrinol.* 2016;174(6):R267–74. DOI: 10.1530/eje-15-1033
47. Meczekalski B, Genazzani AR, Genazzani AD, Warenik-Szymankiewicz A, Luisi M. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. // *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(5):239–43. DOI: 10.1080/14767050600761992
48. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot M-T, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):109–16. DOI: 10.1210/jc.2002-020645
49. Rivier C, Brownstein M, Spiess J, Rivier J, Vale W. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin, β -endorphin, and corticosterone. // *Endocrinology.* 1982;110(1):272–8. DOI: 10.1210/endo-110-1-272
50. Remorgida V, Venturini PL, Anserini P, Salerno E, De LC. Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. // *Obstet Gynecol.* 1990;76(6):1115–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122343>. Accessed on November 4, 2019.
51. Genazzani AD, Luisi M, Malavasi B, Strucchi C, Luisi S, Casarosa E, et al. Pulsatile secretory characteristics of allopregnanolone, a neuroactive steroid, during the menstrual cycle and in amenorrheic subjects. // *Eur J Endocrinol.* 2002;146(3):347–56. DOI: 10.1530/eje.0.1460347
52. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, Berga SL. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. // *Fertil Steril.* 2013;99(7):2084–91. DOI: 10.3410/f.717995501.793475957
53. Иловайская ИА. Туморал и не туморал питуитари лезиони и репродуктивна система. // *Acta Biomed. Sci.* 2012; (3–1). (In Russ.) Available from: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/871>. Accessed on November 4, 2019.
54. Warren MP, Vu C. Central causes of hypogonadism-functional and organic. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(3):593–612. DOI: 10.1016/s0889-8529(03)00042-2
55. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):861–73. DOI: 10.1016/j.beem.2011.08.001
56. Bergh T, Skarin G, Nillius SJ, Wide L. Pulsatile GnRH therapy—an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. // *Eur J Endocrinol.* 1985;110(4):440–4. DOI: 10.1530/acta.0.1100440
57. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2731–5. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5858
58. Newell-Price J, Grossman AB. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. // *Arch Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1199–206. DOI: 10.1590/s0004-27302007000800005
59. Ferreira L, Silveira G, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781–8. DOI: 10.1210/jc.2012-3550
60. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. // *Clin diabetes Endocrinol.* 2016;2(1):15. DOI: 10.1186/s40842-016-0034-8

- of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. // *Eur. J. Endocrinol.* – 1985. – V. 110(4). – P. 440–444. DOI: 10.1530/acta.0.1100440
57. Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Satta M.A., Islam N., Monson J.P. et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – V. 84(8). – P. 2731–2735. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5858
58. Newell-Price J., Grossman A.B. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2007. – V. 51(8). – P. 1199–1206. DOI: 10.1590/s0004-27302007000800005
59. Ferreira L., Silveira G., Latronico A.C. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – V. 98(5). – P. 1781–1788. DOI: 10.1210/jc.2012-3550
60. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. // *Clin. diabetes Endocrinol.* – 2016. – V. 2(1). – P. 15. DOI: 10.1186/s40842-016-0034-8

Информация об авторах

Локтионова Анна Сергеевна, ассистент курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-6836-6592. Email: ann-lok@yandex.ru.

Иловайская Ирэна Адольфовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, доцент курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-3261-7366. Email: irena.ilov@yandex.ru.

Information about the authors

Anna S. Loktionova, assistant of Particular endocrinology course, Department of Endocrinology, MF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-6836-6592. E-mail: ann-lok@yandex.ru.

Irena A. Ilvayskaya, Cand. Sci. (Med.), heading researcher of the Therapeutic Endocrinology Department, Associate Professor of Particular endocrinology course, Endocrinology Department, MF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-3261-7366. E-mail: irena.ilov@yandex.ru.

Получено / Received: 5.11.2019

Принято к печати / Accepted: 30.11.2019

© Яковленко Ю.Г., 2019
УДК: 616-006.484.04
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35

Глиобластомы: современное состояние проблемы

Ю.Г. Яковленко^{1,2}

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

Представлен краткий литературный обзор современных научных данных о биологии наиболее злокачественных нейроэпителиальных опухолей — глиобластом центральной нервной системы. В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, классификации, молекулярно-генетической и рентгенологической диагностики, а также комплексного лечения данного вида опухолей у взрослых (> 20 лет) пациентов. Подробно освещены генетические и биохимические факторы развития глиобластом, описаны основные прогностические критерии эффективности химиотерапии. В заключительной части статьи представлен обзор основных трендов разработки экспериментальных методов лечения.

Ключевые слова: глиобластома, классификация, генетика, биохимия, лечение.

Для цитирования: Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):28-35. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35

Контактное лицо: Юрий Георгиевич Яковленко, Yuyakovlenko@gmail.com.

Glioblastoma: the current state of the problem

Y.G. Yakovlenko^{1,2}

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

A brief literature review of modern scientific data on the biology of the most malignant neuroepithelial tumors — glioblastomas of the central nervous system is presented. The article discusses the issues of epidemiology, classification, molecular genetic and radiological diagnostics, as well as the complex treatment of this type of tumor in adult (> 20 years old) patients. Genetic and biochemical factors of glioblastoma development are described in detail, the main prognostic criteria for the effectiveness of chemotherapy are presented. The article concludes with an overview of the main trends in the development of experimental treatment methods.

Key words: glioblastoma, classification, genetics, biochemistry, treatment.

For citation: Yakovlenko Y.G. Glioblastoma: the current state of the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):28-35. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35

Corresponding author: Yuriy G. Yakovlenko, Yuyakovlenko@gmail.com.

Введение

Глиобластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью головного мозга с преимущественно астроцитарной дифференцировкой и характеризующиеся крайне неблагоприятным прогнозом. Частота встречаемости данной патологии составляет от 3,5 до 5,26 случая на 100 000 населения, ежегодно в США выявляется около 17000 новых случаев [1,2,3,4]. По данным Американского регистра опухолей нервной системы CBTRUS, обобщающим статистику за 2011 – 2015 гг., частота встречаемости глиобластом составляет 14,7 % среди всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и 47,7 % среди всех

злокачественных опухолей головного мозга. Данные новообразования чаще встречаются у пожилых больных мужского (1,6:1) пола, медиана возраста составляет 65 лет, пик заболеваемости приходится на интервал 75-84 года [1,4,5,6]. Примерно в 5 % случаев злокачественные глиомы возникают у пациентов с редкими наследственными синдромами, такими как нейрофиброматозы 1 и 2 типов и синдром Ли-Фраумени [4].

Несмотря на совершенствование методов диагностики, хирургического и химиолучевого лечения пациентов с глиобластомами, медиана общей выживаемости составляет около 15 мес. (от 12 до 17,1 мес.). В большинстве случаев длительной выживаемостью считают 36 мес. и более, считая от первого хирургического

лечения. Количество больных с глиобластомой, переживших 3 года, составляет не более 15 % (от 2,2 до 21 %), а 5 лет — до 5 % пациентов. После внедрения в клиническую практику темозоломида общую двухлетнюю выживаемость удалось повысить в 2,5 раза — с 11 до 27 % [1,2,4,6,7].

Вопросы классификации

В нейроонкологии принято классифицировать опухоли по Grade. Градация основана на выявлении в микроскопической картине морфологического препарата одного из следующих признаков: ядерный атипизм, митозы, пролиферация эндотелия сосудов, некрозы. Для Grade I не характерно ни одного из указанных признаков, при Grade II выявляется атипия ядер, но могут визуализироваться единичные митозы, Grade III характеризуется наличием митотических фигур, а Grade IV — выраженной пролиферацией эндотелия сосудов и наличием некрозов [8,9]. Глиобластомы являются опухолями grade IV.

В классификации опухолей ЦНС WHO 2016 включены метилирование MGMT (метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) и мутации в генах IDH1/IDH2 (ген изоцитратдегидрогеназы) [2]. Глиобластома классифицируется в трех вариантах: 1) глиобластома IDH-wt (ген дикого типа), составляющая около 90 % от всех впервые выявленных глиобластом («первичная глиобластома») и встречающаяся в возрасте от 55 лет и более; 2) глиобластома IDH-mut (ген мутированного типа), встречающаяся в 10 % всех случаев впервые выявленных глиобластом («вторичная глиобластома») и выявляющаяся в более молодом возрасте у пациентов с менее агрессивными астроцитомами WHO Grade II—III; 3) глиобластома NOS (not otherwise specified), т.е. случаи, когда исследования мутаций генов IDH1 и IDH2 не проводились [8,9]. Мутация гена IDH может встречаться в первичных глиобластомах [2].

Помимо гигантоклеточной глиобластомы и глиосаркомы, в IDH-wt глиобластомах добавлен новый вариант — «эпителиоидная глиобластома», встречающаяся преимущественно у детей и молодых взрослых. Опухоль чаще локализуется в конвекситальных отделах больших полушарий и в диэнцефальной области. В половине случаев в этой опухоли выявляется мутация BRAF V600E (мутация V600E в гене BRAF) [8,9].

Генетика и биохимия

Гены IDH1 (кодон 132) и IDH2 (кодон 172) — это гены, кодирующие фермент изоцитратдегидрогеназу, который участвует в метаболическом цикле Кребса. Данный фермент катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата с образованием NADPH, необходимого для регенерации восстановленного глутатиона, основного клеточного антиоксиданта. Немутированный тип белка IDH1 локализуется в цитоплазме, пероксисомах и эндоплазматиче-

ческой сети, а IDH2 — только в митохондриях [2,8].

Мутации гена IDH1 являются гетерозиготными. В результате замены аминокислоты аргинина в позиции 132 на гистидин возникает замена пары оснований гуанина на аденин [2,10]. Полномка гена IDH1 приводит к нарушению окислительного декарбоксилирования изоцитрата ферментом IDH1. В итоге α -кетоглутарат восстанавливается до 2-гидроксиглутарата с потреблением NADPH и образованием NADP⁺. Уровень 2-гидроксиглутарата в клетках с мутированным IDH1 значительно выше, чем в клетках с немутированным геном IDH1. В связи с этим 2-гидроксиглутарат называют «онкометаболитом». Механизм участия 2-гидроксиглутарата в процессах онкогенеза изучен недостаточно [2,8,10].

По некоторым данным, 2-гидроксиглутарат ингибирует активность α -кетоглутарат-зависимых диоксигеназ, необходимых для процессов деметилирования гистонов. Следовательно, мутация гена IDH1, провоцируя окислительный стресс, способствует генетическим перестройкам и может являться причиной развития глиальных опухолей. С другой стороны, клетки IDH1-mut, становятся более восприимчивыми к противоопухолевой терапии, в основе которой лежит образование активных форм кислорода [11].

Ген MGMT локализован в хромосоме 10q26 и кодирует фермент репарации ДНК, удаляющий мутагенный алкилированный Об-метилгуанин и восстанавливающий остатки гуанина до их нативного состояния [12,13]. Метилирование гена происходит с потерей экспрессии MGMT часто (от 45 до 75 %) присутствует в глиобластомах и делает алкилирующий агент (например, темозоломид) более эффективным, в связи с отсутствием способности ДНК к репарации алкилированных гуаниновых оснований [14].

В ряде исследований показано, что в IDH1/2-мутантных глиобластомах, в отличие от глиом II и III степени злокачественности, реже встречается гиперметилированный статус гена MGMT, что делает такие опухоли менее чувствительными к действию алкилирующих химиопрепаратов, таких как темозоломид [11].

Мутация гена TERT (telomerase reverse transcriptase) не имеет самостоятельного прогностического значения, но в сочетании с наличием или отсутствием мутации IDH-1 выявлены следующие варианты:

1. Сочетание TERT-mut/IDH1 mut характеризуется наилучшим прогнозом (олигодендроглиальные опухоли);
2. TERT-mut/IDH1 wt характеризуется наихудшим прогнозом (первичная глиобластома);
3. TERT-wt/IDH1 mut характеризуется высокими показателями выживаемости (диффузные астроцитомы Grade II—III);
4. TERT-wt/IDH1 wt характеризуется относительно благоприятным прогнозом (астроцитомы) [8,15].

Ген ATRX расположен на хромосоме 10 (10q13) и кодирует белок, участвующий в метилировании ДНК, регулируя экспрессию ряда других генов. Наличие мутации ATRX в глиобластоме может обусловить

микросателлитную нестабильность состоянием ДНК с высокой способностью к дальнейшим мутациям и устойчивостью к алкилирующим агентам. Потеря гена ATRX в диффузных астроцитах ассоциируется с более благоприятным прогнозом.

Молекулярные основы развития злокачественных глиальных опухолей можно охарактеризовать тремя путями:

1. Дисрегуляция сигнального пути, реализуемого посредством факторов роста, в основе которой лежит амплификация и мутация рецепторов тирозинкиназы. Рецепторы тирозинкиназы — это гетерогенная группа мембранных белков, взаимодействующих с фактором роста эпителия (EGF), фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF). Также рецепторы тирозинкиназы могут взаимодействовать с цитокинами, гормонами и другими сигнальными системами.
2. Активация внутриклеточного сигнального пути фосфотидилинозитол-3-ОН-киназы (PI3K)/AKT/mTOR, при определенных условиях обеспечивающего выживаемость клетки.
3. Инактивация белка Р 53 и путей супрессии ретинобластомы [16].

Первичной глиобластомой (большинство глиобластом) называют впервые выявленную опухоль без каких-либо клинических и рентгенологических доказательств предшествовавшей глиальной опухоли меньшей степени злокачественности. В большинстве случаев опухоль возникает у пациентов со средним возрастом 55 лет, при этом анамнез заболевания составляет около 3 месяцев. Первичные глиобластомы характеризуются амплификацией (40 %) и/или избыточной экспрессией (60 %), мутацией PTEN (phosphatase and tensin homologue) в 30 % случаев, делецией гена p16INK4a, регулирующего нормальный клеточный цикл (30 – 40 %), амплификацией (< 10 %) и/или избыточной экспрессией (50 %) MDM2 (ингибитор белка P53) и потерей гетерозиготности в хромосоме 10 [17].

Вторичная глиобластома развивается на фоне предшествующей глиальной опухоли меньшей степени злокачественности (астроцитомы WHO grade II или III). Средний возраст пациентов составляет около 40 лет. Данный вид опухолей характеризуется мутацией белка P53 (60 %), чаще (90 %) встречающейся в предшествующих менее злокачественных опухолях. Также характерна потеря аллелей в хромосомах 19q и 10q. Метилированный статус MGMT чаще встречается при вторичных глиобластомах, чем при первичных [18,19]. По данным секвенирования 200 глиобластом показано, что мутации генов IDH1 и IDH2 выявлены в 5 % случаев при первичных и около 60 – 90 % при вторичных опухолях [15,20].

Рентгенологическая диагностика

Глиобластомы гипоинтенсивны при спиральной компьютерной томографии (СКТ) и гиперинтенсивны

в режиме T2 при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Опухоль окружена инфильтративным отеком, распространяющимся на белое и серое вещество головного мозга, и характеризуется значительным объемным воздействием. На момент диагностики, как правило, выявляется смещение срединных структур и компрессия бокового желудочка. При контрастном усилении на МРТ можно увидеть кольцевидную тень, представляющую собой клетки опухоли, в центре кольца чаще находится зона некроза, реже — киста. В режиме МРТ T2* можно увидеть выпадение сигнала от продуктов крови, хотя выявление гематомы в ткани опухоли является довольно редким явлением. Солидные части опухоли характеризуются низкой диффузией с уменьшенными значениями ADC (индекс коэффициента диффузии), в то время как некротические области демонстрируют высокий сигнал на диффузии. При МР-спектроскопии отмечается повышение пика холина, уменьшение NAA (N-ацетил-аспартат) и увеличение пика лактат/липиды. При исследовании перфузии отмечается значительное увеличение относительных значений объема крови в солидных частях опухоли по сравнению с паренхимой головного мозга. В 10 % случаев глиобластомы представлены множественными очагами при нейровизуализации [21, 22]. Известно, что клетки глиобластомы могут распространяться за пределы накапливающей контраст части опухоли примерно на 15 мм [14].

Дифференциальную диагностику глиобластом проводят с абсцессом характеризующимся снижением индекса коэффициента диффузии, а также метастатическими поражениями, обычно локализующимися на границе серого и белого вещества и сопровождающимися более выраженным перифокальным отеком [22].

Диффузионно-тензорная томография (трактография) позволяет оценить топографическое соотношение опухоли и основных проводящих путей, что является важным для хирургического планирования и позволяет дифференцировать послеоперационное васкулярное повреждение и резидуальную опухоль [23,24].

Для определения распространенности опухолевого процесса, планирования лучевой терапии и дифференциальной диагностики продолженного роста и постлучевого некроза используются следующие методы нейровизуализации: позитронно-эмиссионная томография с аминокислотами (¹¹C-метионином, ¹⁸F-фторэтилтирозином, ¹⁸F-холином, ¹⁸F-допамином), однофотонная эмиссионная компьютерная томография, СКТ-перфузия, МРТ-ASL-перфузия и МР-спектроскопия [1,2].

Лечение

«Золотым стандартом» в первой линии лечения пациентов с глиобластомами является максимально возможное удаление опухоли с последующим проведением комбинированной химиолучевой терапии с темозоломидом и последующей адъювантной химиотерапией темозоломидом в течение года. При таком подходе в те-

чение первого года у трети пациентов не выявляется прогрессия опухоли [25].

В работе Brown T.J. et al. (2016) опубликованы результаты мета-анализа 41117 пациентов с глиобlastомами и доказана прямая корреляция между радикальностью удаления опухолей и улучшением показателей выживаемости. При максимально радикальной резекции опухоли 1-летняя выживаемость повышается на 61 %, а 2-летняя — на 19 %, по сравнению с частичным удалением или биопсией. Подобная тенденция сохраняется и в отношении 1-летней безрецидивной выживаемости (51 %) [26]. Кроме того, частичное удаление опухоли может повлечь за собой послеоперационное кровоизлияние и сохранение перифокального отека с риском развития дислокации [14].

При хирургическом лечении используются микрохирургическая техника, операционный микроскоп, электрофизиологический мониторинг, оптическая и метаболическая навигация. Суть метаболической навигации заключается в предоперационном введении препарата 5-аминолевулиновой кислоты (20 мг/кг), которая метаболизируется во флуоресцирующие в ультрафиолетовом спектре порфирины, активно накапливающиеся в опухолевых клетках. Такая методика позволяет увеличить вероятность максимально радикальной резекции опухолевой ткани с 36 до 65 % ($P < 0,0001$) с уменьшением вероятности прогрессии глиобlastомы в течение 6 месяцев после хирургического лечения с 41 до 21,1 % ($p < 0,0003$) [27].

В неоперабельных случаях (высокий риск развития грубого неврологического дефицита, соматические противопоказания к общей анестезии) для гистологической верификации диагноза можно выполнить стереотаксическую биопсию, однако риск ложноотрицательного результата в силу разных причин составляет 25% [14].

Лучевая терапия проводится на область опухоли (захватывая 2 – 3 см вокруг нее) до суммарной дозы 60 Гр при разовой дозе 2 Гр, на фоне приема темодала (в дозе 75 мг/м²). Через 28 дней после завершения данного этапа начинается проведение химиотерапии темодалом в разовой дозе 200 мг/м² (в течение 5 дней, затем 23 дня перерыв). Данный режим впервые описан R. Stupp et al. (2005), которые показали, что добавление в схему лечения темодала в указанном режиме увеличивает медиану времени до прогрессирования с 5 до 6,9 мес., а общую выживаемость — с 12,1 до 14,6 мес., в сравнении с группой пациентов, получавших только лучевую терапию. По данным исследования M. Gilbert et al. (2013), медиана времени до прогрессирования опухоли при применении этого режима составила 8,8 мес., а общая выживаемость — 18,9 мес. [25, 28].

Продолжительность жизни пациентов с неоперабельными глиобlastомами составляет около 3 мес. при проведении исключительно симптоматической терапии и 6 – 7 мес. при проведении лучевой терапии. При распространенной диффузной глиобlastоме в качестве основного вида лечения может быть рекомендована химиотерапия в режимах: темозоломид+цисплатин и

темозоломид+карбоплатин [25].

Терапия второй линии включает лечение антиангиогенными соединениями, такими как бевацизумаб, представляющий собой антитела эндотелиального фактора роста (анти-VEGF), а также повторное облучение или хирургическое вмешательство. Бевацизумаб одобрен для использования в США и России в 2009 г. Согласно современным данным, целесообразно использование препарата в качестве второй линии терапии прогрессирующих глиобlastом. Бевацизумаб вводится в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до появления явных признаков дальнейшего прогрессирования заболевания. По данным литературы, на фоне лечения этим препаратом 6-месячная безрецидивная выживаемость составляет 36 %, а медиана общей выживаемости — 9,3 мес. [4,14,29]. Время до возникновения рецидива увеличивается с 6,2 до 10,6 мес. [1].

Роль бевацизумаба в первичном и вторичном лечении глиобlastом в настоящее время исследуется как отдельно, так и в сочетании с однофракционной адьювантной радиохирургией или повторной радиотерапией. Повторное облучение дозами от 30 до 42 Гр (кумулятивные дозы >100 Гр) может продлить безрецидивную выживаемость у половины пациентов. Очевидной проблемой повторной лучевой терапии является риск развития радиационного некроза [4].

Иринотекан является ингибитором топоизомеразы 1 и обладает некоторой активностью у пациентов с рецидивирующими глиобlastомами, при этом вероятность ответа на лечение составляет до 17 %. Предварительные данные о результатах лечения пациентов со злокачественными глиомами комбинацией бевацизумаба и иринотекана продемонстрировали наличие ответа в 43 % случаев [30].

Оценка эффективности лечения

С 2010 г. для оценки эффективности лечения используются критерии RANO (Response Assessment in NeuroOncology) [31]. В критериях RANO оценивается динамика размеров опухоли по MPT в режиме T1 с контрастным усилением и зоны гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, также учитывается неврологический статус и использование дексаметазона [25].

Псевдопрогрессией называют подострые изменения, развивающиеся в течение 12 нед. после лучевой терапии, рентгенологически выражающиеся в увеличении контрастируемых очагов более чем на 25 %. Частота псевдопрогрессии составляет в среднем 20–30 %. Несмотря на МР-признаки прогрессирования болезни, у части таких пациентов в последующем наблюдается спонтанный регресс как клинических симптомов, так и контрастируемых очагов на МРТ. Показано, что развитие псевдопрогрессии коррелирует с метилированным геном MGMT в опухоли [25].

Химиолучевую терапию рекомендовано проводить через 3 – 6 недель после операции [23]. В работе С.В. Золотовой и соавт. показано статистически значимое

($p=0,0008$) влияние длительности интервала между хирургическим вмешательством и началом химиолучевой терапии на общую выживаемость (ОВ). Медиана ОВ при позднем начале облучения (> 1 мес.) составила 13,2 мес., а при раннем начале облучения (< 1 мес.) — 25,6 мес. [1].

Прогноз

В международном исследовании RTOG 0525, проводимом с 2007 по 2011 гг., выполнен анализ 833 случаев (2 группы) пациентов с первичными полушарными глиобластомами. В одной группе пациенты получали химиолучевую терапию с темозоломидом в стандартной дозировке 150 – 200 мг/м² с 1-го по 5-й день 28-го дневного цикла, в другой — в дозе 75 – 100 мг/м² с 1-го по 21-й день. Общая выживаемость составила 16,6 и 14,9 мес. соответственно [1].

На сегодняшний день известно, что показатели ОВ пациенты с глиобластомами IDH-mut в 2 раза превышают таковые у пациентов с вариантом IDH-wt и составляют 31 мес [8]. Наличие олигодендроглиального компонента в структуре глиобластомы является предиктором благоприятного прогноза [2].

У пациентов с метилированным геном MGMT медиана ОВ составляет 18,2 мес., а двухлетняя выживаемость — 34,1 %, напротив, при отсутствии метилирования медиана ОВ равна 12,2 мес., а 2-летняя выживаемость — 7,8 %. При наличии неметилированного статуса MGMT разницы в показателях выживаемости между пациентами, получающими химиолучевую терапию и только лучевую терапию не выявлено [14].

В литературе встречаются отдельные наблюдения длительной выживаемости больных с глиобластомами. F. Puzzilli et al. (1998) описали случай пациента, прожившего более 11 лет после комплексного лечения глиобластомы височно-затылочной области [32]. В 2009 г. опубликовано наблюдение 30-летнего пациента, прожившего более 6 лет после удаления глиобластомы. После нескольких (более 6) циклов химиотерапии темозоломидом была достигнута стойкая ремиссия [2].

Экспериментальные технологии

Наряду с общепринятыми методиками, имеющими высокий уровень доказательности, активно развиваются экспериментальные методики, такие как таргетное воздействие на стволовые опухолевые клетки, иммунотерапия, использование онколитических вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотова С.В., Хохлова Е.В., Беляшова А.С., Николаева А.А., Старовойтов Д.В. и др. Исследование метаболических особенностей первичных глиобластом методом ОФЭКТ-КТ с Тс-МИБИ с оценкой их влияния на прогноз заболевания. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2019. - Т. 83. 2. - С. 17-26. doi: 10.17116/neiro20198302117

Sundar S. J. et al. (2014) важную роль в повышении эффективности химиотерапии глиобластом отводят таргетному воздействию на стволовые опухолевые клетки, так как с активностью именно данного типа клеток связывают выработку механизмов резистентности [7].

Иммунотерапия глиобластом делится на пассивную и активную. Пассивная представляет собой стимуляцию иммунной системы цитокинами, а также лечение стимулированными иммунными эффекторными клетками (натуральные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты). Активная иммунотерапия предполагает антигенную стимуляцию собственной иммунной системы. Она включает пептидную и клеточную технологии. В первом случае пептиды вводят в виде вакцины, вызывающей иммунную активацию (вирус-ассоциированные антигены, мутированные онкогенные белки и т.д.). Во втором – используются антигенпредставляющие клетки, способствующие формированию иммунного ответа на антигены опухоли [33].

Отдельный интерес представляет использование онколитических вирусов (модифицированный вирус простого герпеса), способных избирательно атаковать опухолевые клетки. Данная технология ограничена интенсивностью иммунного ответа на внедрение самого вируса, что требует одновременного применения цитостатиков [34].

Заключение

Несмотря на современные достижения в изучении биологии глиобластом, проблема остается крайне актуальной. В условиях развития микрохирургической техники становится возможным удаление опухолей с сохранением нормального качества жизни пациентов. В свою очередь, радикальность удаления улучшает время общей и безрецидивной выживаемости.

Совершенствуются методики лучевой и химиотерапии, что находит положительное отражение в нейроонкологической статистике. Многообещающими являются экспериментальные технологии, основанные на таргетных генетических и иммунологических механизмах.

Показатели выживаемости пациентов улучшаются непропорционально накопленному научному опыту. В связи с этим становится очевидным, что необходимо дальнейшее совершенствование подходов к лечению, а может быть, и пересмотр некоторых позиций.

REFERENCES

1. Zolotova SV, Khokhlova EV, Belyashova AS, Nikolaeva AA, Starovoytov DV, et al. Investigation of the metabolic features of primary glioblastomas by Tc-MIBI SPECT/CT and evaluation of their effect on disease prognosis. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2019;83(2):17-26. (In Russ.) doi: 10.17116/neiro20198302117
2. Goryaynov SA, Goldberg MF, Golanov AV, Zolotova SV, Shishkina LV, et al. The phenomenon of long-term survival

2. Горайнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В., Золотова С.В., Шишкина Л.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобlastомами. Часть I: Роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H). // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2017. - Т. 81. № 3. - С. 5-16. doi: 10.17116/neiro20178135-16
3. Omuro A., DeAngelis L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. // *JAMA*. - 2013. - V.310(17). - P.1842-50. doi: 10.1001/jama.2013.280319.
4. Harbaugh R., Shaffrey C.I., Couldwell W.T., Berger M.S. eds. *Neurosurgery knowledge update: a comprehensive review 1st Edition*. - New York: Thieme; 2015.
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. // *Neuro Oncol*. - 2018. - V.20(suppl_4). - P.iv1-iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131
6. Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G., Deltour I., Fisher J.L., et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. // *Neuro-Oncology*. - 2014. - V.16(7). - P. 896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
7. Sundar S.J., Hsieh J.K., Manjila S., Lathia J.D., Sloan A. The role of cancer stem cells in glioblastoma. // *Neurosurg Focus*. - 2014. - V.37(6). - P.E6. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14494
8. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2018. - Т. 82. № 3. - С. 88-96. doi: 10.17116/neiro201882388
9. Banan R., Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors—what neurosurgeons need to know. // *Acta Neurochir*. - 2017. - V.159. - P.403-418. doi: 10.1007/s00701-016-3062-3
10. Agnihotri S., Aldape K.D., Zadeh G. Isocitrate dehydrogenase status and molecular subclasses of glioma and glioblastoma. // *Neurosurg Focus*. - 2014. - V.37(6). - P.E13. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14505.
11. Christensen B.C., Smith A.A., Zheng S., Koestler D.C., Houseman E.A., et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. // *J Natl Cancer Inst*. - 2011. - V.103(2). - P.143-53. doi: 10.1093/jnci/djq497
12. Margison G.P., Kleihues P. Chemical carcinogenesis in the nervous system. Preferential accumulation of O6-methylguanine in rat-brain deoxyribonucleic acid during repetitive administration of N-methyl- N-nitrosourea. // *Biochem J*. - 1975. - V.148. - P.521-525. doi: 10.1042/2Fbj1480521
13. Goth R., Rajewsky M.F. Persistence of O6-ethylguanine in rat-brain DNA: correlation with nervous system-specific carcinogenesis by ethylnitrosourea. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1974. - V.71. - P.639-643.
14. Greenberg M.S. *Handbook of neurosurgery. Eighth Edition*. - New York: Thieme; 2016.
15. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. // *N Engl J Med*. - 2009. - V. 360(8). - P.765-773. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
16. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., Mukasa A., Stommel J.M., et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. // *Genes Dev*. - 2007. - V.21. - P.2683-2710. doi: 10.1101/gad.1596707
17. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. // *Clin Cancer Res*. - 2013. - V.19. - P.764-772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
18. Bello M.J., Alonso M.E., Aminoso C., Anselmo N.P., Arjona D., et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an IDH1 mutation (R 132 H). // *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2017;81(3):5-16. (in Russ.) doi: 10.17116/neiro20178135-16
19. Omuro A., DeAngelis L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-50. doi: 10.1001/jama.2013.280319.
20. Harbaugh R., Shaffrey C.I., Couldwell W.T., Berger M.S. eds. *Neurosurgery knowledge update: a comprehensive review 1st Edition*. New York: Thieme; 2015.
21. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131
22. Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G., Deltour I., Fisher J.L., et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-Oncology*. 2014;16(7), 896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
23. Sundar S.J., Hsieh J.K., Manjila S., Lathia J.D., Sloan A. The role of cancer stem cells in glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6):E6. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14494
24. Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Poddubskiy A.A., Lodygina K.S., Kobyakova E.A. The 2016 WHO classification of primary tumors of the central nervous system: a clinician's opinion. // *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2018;82(3):88-96. (In Russ.) doi: 10.17116/neiro201882388
25. Banan R., Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors—what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir* 2017;159:403-418. doi: 10.1007/s00701-016-3062-3
26. Agnihotri S., Aldape K.D., Zadeh G. Isocitrate dehydrogenase status and molecular subclasses of glioma and glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6):E13. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14505.
27. Christensen B.C., Smith A.A., Zheng S., Koestler D.C., Houseman E.A., et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):143-53. doi: 10.1093/jnci/djq497 /
28. Margison G.P., Kleihues P. Chemical carcinogenesis in the nervous system. Preferential accumulation of O6-methylguanine in rat-brain deoxyribonucleic acid during repetitive administration of N-methyl- N-nitrosourea. *Biochem J*. 1975;148:521-525. doi: 10.1042/2Fbj1480521
29. Goth R., Rajewsky M.F. Persistence of O6-ethylguanine in rat-brain DNA: correlation with nervous system-specific carcinogenesis by ethylnitrosourea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71:639-643.
30. Greenberg M.S. *Handbook of neurosurgery. Eighth Edition*. New York: Thieme; 2016.
31. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):765-773. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
32. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., Mukasa A., Stommel J.M., et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*. 2007;21:2683-2710. doi: 10.1101/gad.1596707
33. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:764-772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
34. Bello M.J., Alonso M.E., Aminoso C., Anselmo N.P., Arjona D., et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res*. 2004;554:23-32. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.02.011
35. Nakamura M., Watanabe T., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter-methylation of the DNA repair gene MGMT

- 469 nervous system tumors. // *Mutat Res.* – 2004. – V.554. – P.23–32. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.02.011
19. Nakamura M., Watanabe T., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter-methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C→A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. // *Carcinogenesis.* – 2001. – V.22. – P.1715–1719. doi: 10.1093/carcin/22.10.1715
20. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. // *Science.* – 2008. – V.321. – P.1807–1812. doi: 10.1126/science.1164382
21. Румболт З., Кастильо М., Хуанг Б., Росси А. *КТ- и МРТ-визуализация головного мозга.* – Москва, “Медпресс-информ”, 2016.
22. Зартор К., Хэннэлл С., Кресс Б. *Лучевая диагностика: Головной мозг;* пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2013.
23. Shukla G., Alexander G.S., Bakas S., Nikam R., Talekar K., et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. // *Chin Clin Oncol.* – 2017. – V.6(4). – P.40. doi: 10.21037/ccoonc.2017.06.28
24. Lee S.K. Diffusion tensor and perfusion imaging of brain tumors in high-field MR imaging. // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2012. – V.22. – P.123–34, ix. doi: 10.1016/j.nic.2012.02.001.
25. Абсаямова О.В., Кобяков Г.Л., Рыжова М.В., Поддубский А.А., Иноземцева М.В., Лодыгина К.С. Результаты применения современных режимов химиотерапии первой линии в комплексном лечении пациентов с глиобластомой. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* – 2016. – Т. 80. № 6. – С. 5–14. doi: 10.17116/neiro20168065-14
26. Brown T.J., Brennan M.C., Li M., Church E.W., Brandmeir N.J., et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. // *JAMA Oncol.* – 2016. – V.2. – P. 1460–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373
27. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J., et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. // *Lancet Oncol.* – 2006. – V.7. – P.392–401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
28. Stupp R., Mason W.P., Van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. // *N Engl J Med.* – 2005. – V.352. – P.987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
29. Mesti T., Moltara M.E., Boc M., Rebersek M., Ocirk J. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. // *Radiol Oncol.* – 2015. – V. 49(1). – P.80–85. doi: 10.2478/raon-2014-0021
30. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E., Marcello J., Reardon D.A., et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2007. – V.25, no. 30. – P.4722–4729. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2440
31. Linhares P., Carvalho B., Figueiredo R., Reis R., Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The Value of RANO Evaluation. // *Journal of Oncology.* – 2013. – V.2013. – P.1–9. doi: 10.1155/2013/690585
32. Puzzilli F., Ruggeri A., Mastronardi L., Di Stefano D., Lunardi P. Long-Term Survival in Cerebral Glioblastoma. Case Report and Critical Review of the Literature. // *Tumori Journal.* – 1998. – V.84, is.1. – P. 69–74. doi: 10.1177%2F030089169808400115
33. Thomas A.A., Ernstoff M.S., Fadul C.E. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. // *Cancer J.* – 2012. – V.18(1). – P.59–68. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182431a73
- in astrocytomas is frequently associated with G:C→A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis.* 2001;22:1715–1719. doi: 10.1093/carcin/22.10.1715
20. Parsons DW, Jones S, Zhang X., Lin JC, Leary RJ, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321:1807–1812. doi: 10.1126/science.1164382
21. Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A. *Brain imaging with MRI and CT. An image pattern approach.* Cambridge university press; 2012.
22. Sartor K., Haehnel S., Kress B. *Direct diagnosis in radiology: Brain imaging.* Stuttgart: Thieme; 2008.
23. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(4):40. doi: 10.21037/ccoonc.2017.06.28
24. Lee SK. Diffusion tensor and perfusion imaging of brain tumors in high-field MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22:123–34, ix. doi: 10.1016/j.nic.2012.02.001.
25. Absalyamova OV, Kobayakov GI, Ryzhova MV, Poddubskiy AA, Inozemtseva MV, Lodygina KS. Outcomes of application of modern first-line chemotherapy regimens in complex treatment of glioblastoma patients. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2019;83(2):17–26. doi: 10.17116/neiro20168065-14
26. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* – 2016. – V.2. – P.1460–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373
27. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:392–401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
28. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
29. Mesti T, Moltara ME, Boc M, Rebersek M, Ocirk J. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. *Radiol Oncol.* 2015;49(1):80–85. doi: 10.2478/raon-2014-0021
30. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(30):4722–4729. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2440
31. Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, Reis R, Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The Value of RANO Evaluation. *Journal of Oncology.* 2013;2013:1–9. doi: 10.1155/2013/690585
32. Puzzilli F, Ruggeri A, Mastronardi L, Di Stefano D, Lunardi P. Long-Term Survival in Cerebral Glioblastoma. Case Report and Critical Review of the Literature. *Tumori Journal.* – 1998. – V.84, is.1. – P. 69–74. doi: 10.1177%2F030089169808400115
33. Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59–68. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182431a73
34. Zhang W, Fulci G, Wakimoto H, Cheema TA, Buhrman JS, et al. Combination of oncolytic herpes simplex viruses armed with angiostatin and IL-12 enhances antitumor efficacy in human glioblastoma models. *Neoplasia.* 2013;15(6):591–599. doi: 10.1593%2FNeo.13158

34. Zhang W., Fulci G., Wakimoto H., Cheema T.A., Buhrman J.S., et al. Combination of oncolytic herpes simplex viruses armed with angiostatin and IL-12 enhances antitumor efficacy in human glioblastoma models. // *Neoplasia*. - 2013. - V.15(6). - P.591–599. doi: 10.1593%2Fneo.13158

Информация об авторе

Яковленко Юрий Георгиевич, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургического Клиники, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач-нейрохирург, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Yuyakovlenko@gmail.com.

Information about the author

Yury G. Yakovlenko, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon in Department of Neurosurgery, Clinic; Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; neurosurgeon, Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Yuyakovlenko@gmail.com.

Получено / Received: 11.11.2019

Принято к печати / Accepted: 21.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 617.73:617-7

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42

Сравнительный анализ клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза, по результатам госпитализаций и скрининга на гиперкальциемию в Архангельской области

И.А. Баранова¹, Т.А., Зыкова², О.А. Сергеева²

¹Тарногская центральная районная больница, с. Тарногский городок, Вологодская область, Россия

²Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Цель: сравнить синдромальную структуру и клиническое течение первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у пациентов, госпитализированных за десятилетний период, с пациентами, выявленными при рутинном исследовании уровня кальция крови. **Материалы и методы:** на первом этапе проведен ретроспективный анализ 48 историй болезни пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ПГПТ, в двух многопрофильных больницах Архангельска с 2005 по 2015 гг. На втором этапе выполнен скрининг на уровень кальция крови у пациентов крупной поликлиники Архангельска с 1 по 31 марта 2015 года, в результате которого был выявлен 21 случай впервые установленного ПГПТ. Проведен сравнительный анализ клинического течения в двух группах пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой. **Результаты:** у пациентов с ПГПТ, выявленным при скрининге, отмечались более высокая частота выявления мягких форм заболевания (38 %), более высокий уровень минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, и меньшая частота нефролитиаза (24 % vs. 69 %), по сравнению с госпитализированными пациентами, среди которых преобладали манифестные формы заболевания (88 %), в 44% случаев выявлен фиброзно-кистозный остеоит, в 10% случаев — коралловидный нефролитиаз. **Заключение:** проведение рутинного исследования уровня кальция крови способствует выявлению первичного гиперпаратиреоза на более ранней стадии для предотвращения развития тяжелых осложнений и инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, скрининг, кальций крови, остеопороз, нефролитиаз.

Для цитирования: Баранова И.А., Зыкова Т.А., Сергеева О.А. Сравнительный анализ клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза, по результатам госпитализаций и скрининга на гиперкальциемию в Архангельской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):36-42. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42

Контактное лицо: Баранова Ирина Александровна, baranova.irina2601@gmail.com.

Comparative analysis of clinical manifestations of primary hyperparathyroidism by results of hospitalizations and screening for hypercalcaemia in the Arkhangelsk region

I.A. Baranova¹, T.A. Zyкова², O.A. Sergeeva²

¹Tarnogsky Central Regional Hospital, Tarnogsky town, Vologda Region. Russia

²«Northern State Medical University», Arkhangelsk, Russia

Objective: to compare the forms and clinical course of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients over a ten-year period, with patients identified by a routine analysis of blood calcium in Arkhangelsk region. **Material and methods:** At the first stage, a retrospective analysis of 48 case histories of patients who received inpatient treatment for PHPT in two multidisciplinary hospitals in Arkhangelsk from 2005 to 2015 was carried out. At the second stage, a screening of blood calcium was performed in patients of large outpatient clinic in Arkhangelsk from March 1 to March 31, 2015, as a result of which 21 cases of the first established PHPT were detected. A comparative analysis of the clinical course was carried out in two groups of patients with PHPT compared with the control group. **Results:** patients with PHPT detected during screening showed a higher incidence of mild forms of the disease (38 %), a higher level of bone mineral density in all parts of the skeleton according to dual-energy X-ray absorptiometry, and a lower incidence of nephrolithiasis (24 % vs. 69 %) compared with hospitalized patients, among which the manifest forms of the disease prevailed (88 %), fibrocystic osteitis was detected in 44 % of cases, and coral nephrolithiasis - in 10% of cases. **Conclusion:** a routine study of blood calcium levels helps to identify primary hyperparathyroidism at earlier stages to prevent the development of severe complications and invalidisation of patients.

Key words: primary hyperparathyroidism; screening; blood calcium; osteoporosis; nephrolithiasis.

For citation: Baranova I.A., Zytkova T.A., Sergeeva O.A. Comparative analysis of clinical manifestations of primary hyperparathyroidism by results of hospitalizations and screening for hypercalcaemia in the Arkhangelsk region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):36-42. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42

Corresponding author: Irina A.I. Baranova, baranova.irina2601@gmail.com.

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это заболевание, обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие развития аденомы или гиперплазии паращитовидной железы, приводящее к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена [1]. Длительное время ПГПТ считался одной из редких и тяжелых патологий, и диагностировали лишь в случаях развития тяжелых осложнений в виде фиброзно-кистозного остеита и/или рецидивирующего нефролитиаза [2]. По данным исследования Мокрышевой Н.Г., на российской популяции у 561 пациента с ПГПТ, выявленных с 1990 по 2009 гг. на базе НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, преобладали осложненные манифестные формы заболевания: костная форма составила 43 % случаев, смешанная (сочетание висцеральной и костной) – 46 % случаев, висцеральная – 6 %, и только в 5 % случаев наблюдалась мягкая форма [3]. Было отмечено, что наиболее часто ПГПТ выявлялся на стадии развития тяжелых осложнений, когда инвалидизация пациентов достигала 30 %, что говорит о сниженном уровне диагностики этого заболевания в России и низком уровне информированности специалистов [3]. Поэтому в настоящее время диагностика и лечение ПГПТ входит в одну из актуальных задач здравоохранения.

Благодаря внедрению рутинного исследования уровня кальция крови в странах Западной Европы и США в конце прошлого века было выявлено большое количество новых случаев ПГПТ [4,5,6], а в настоящее время в мире это заболевание является третьей по распространенности эндокринной патологией после сахарного диабета и тиреопатий [7]. По результатам эпидемиологических исследований в разных странах было показано, что в клинической картине ПГПТ преобладали мягкие формы заболевания (до 80 %) [8], и были разработаны международные рекомендации по выявлению прогрессирования заболевания и направления пациентов на хирургическое лечение до развития осложнений [9].

Цель исследования – изучение синдромальной структуры ПГПТ по формам заболевания по результатам ретроспективного анализа по данным госпитализаций в Архангельской области за десятилетний период, и сравнение клинической картины этих случаев с пациентами, выявленными с помощью скрининга на гиперкальциемию.

Материалы и методы

Исследование состояло из двух частей.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ 48 историй болезни пациентов с установленным диагно-

зом ПГПТ (ретроспективная группа ПГПТ) с 2005 по 2015 гг, проходивших стационарное лечение в эндокринологическом или хирургическом отделении ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» и ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница». Критериями включения были возраст 18 лет и старше, пол мужской и женский, заключительный диагноз ПГПТ по результатам стационарного лечения. Средний возраст пациентов составил 56,5 [53; 61] лет. По данным историй болезни оценивались анамнез заболевания, жалобы при поступлении, клиническая картина, результаты физического осмотра, лабораторного и инструментального обследования.

На втором этапе было выполнено одномоментное сравнительное исследование – скрининг на уровень кальция крови у 1100 пациентов поликлиники НУЗ «Отделенческая больница станции Исакогорка ОАО РЖД». Включались пациенты в возрасте от 18 до 90 лет (46 [35; 58] лет) без ранее установленного диагноза ПГПТ, которые с 1 по 31 марта 2015 г. были направлены на биохимическое обследование для планового диспансерного осмотра или диагностики по поводу других заболеваний врачами различных специальностей поликлиники. Дополнительно к стандартному плану биохимического обследования им проводилось определение Са общего и Са⁺⁺. Критериями включения были возраст 18 лет и старше; пол мужской и женский; отсутствие ранее установленного диагноза ПГПТ; направление на биохимическое исследование крови. На основе двукратного измерения уровня кальция крови были выделены три группы пациентов: пациенты с гиперкальциемией (n=36): Са общий $\geq 2,57$ ммоль/л и/или Са⁺⁺ $\geq 1,3$ ммоль/л, пациенты с уровнем Са крови на верхней границе нормы (с 95 по 100 перцентиль) (n=16): Са общий 2,49 – 2,56 ммоль/л; Са⁺⁺ 1,22 – 1,29 ммоль/л; пациенты с нормокальциемией (с 25 по 75 перцентиль) (n=38): Са общий 2,24 – 2,41 ммоль/л, Са⁺⁺ 1,15–1,20 ммоль/л. В 3х группах проводился сбор анамнеза, анкетирование, опрос приема лекарственной терапии, физикальный осмотр. Последующее биохимическое обследование включало определение Са общего и Са⁺⁺ крови, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, мочевины, фосфора крови, паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина 25ОНD. Пациенты с нормальным или сниженным уровнем ПТГ исключались из дальнейшего обследования. Диагноз ПГПТ устанавливали при наличии двукратно зарегистрированной гиперкальциемии и стойкого повышения уровня ПТГ. Для исключения вторичного гиперпаратиреоза проводилась проба с назначением препаратов витамина D, для исключения семейной гипопаратиреозической гиперкальциемии — исследование Са

и креатинина суточной мочи. В результате дифференциальной диагностики ПГПТ был у 21 пациента, которые составили **скрининговую группу ПГПТ**, средний возраст их составил 61 [51; 71] лет. Пациенты из нормокальциемической группы с нормальным уровнем ПТГ вошли в **группу контроля** (n=31), средний возраст их составил 53 [49; 63] лет.

Статистический анализ проводился с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ «SPSS 22» (IBM SPSS Statistics, 2013). Распределение было принято как отличное от нормального. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни (U-test), при сравнении нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. При анализе частот значений признаков в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса для сравнения двух групп. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений 1-го и 3-го квартиля [Q1; Q3] или в долях указанием 95 % доверительного интервала (ДИ) относительных частот, рассчитанного по методу Уилсона с поправкой на непрерывность в онлайн-калькуляторе (<http://www.vassarstats.net/prop1.html>). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 с поправкой на множественные сравнения (поправка Бонферрони).

Результаты

В зависимости от наличия клинических проявлений на основании российских рекомендаций по диагностике ПГПТ [11] выделялись следующие формы ПГПТ: костная, висцеральная формы, сочетание костной и висцеральной форм (смешанная) и мягкая. Среди пациентов ретроспективной группы пациентов с ПГПТ костная форма составила 19 % (95 % ДИ: 9 – 33) случаев, висцеральная — 42 % (95 % ДИ: 28 – 57), смешанная — 27 % (95 % ДИ: 16 – 42), мягкая — 12 % (95 % ДИ: 5 – 26) случаев. По результатам скрининга у выявленных пациентов с ПГПТ отмечалась статистически более высокая частота выявления мягких форм заболевания (38 %, 95 % ДИ: 19 – 61, $p=0,036$), костная форма составила 38 % (95 % ДИ: 19 – 61), висцеральная — 14 % (95 % ДИ: 3,7 – 37 – 29), смешанная форма оказалась самой редкой и составила 10 % (95 % ДИ: 1,6 – 32).

Патология костной системы при ПГПТ. По данным оценки историй болезни ретроспективной группы с ПГПТ, остеопороз в одной и более проекциях по результатам рентгенографии или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) наблюдался у 79 % пациентов (95 % ДИ: 58 – 91) (22/28), остеопения — у 18 % пациентов (95 % ДИ: 7 – 37) (5/28). У 44 % пациентов (95 % ДИ: 22 – 69) (8/18) выявлены признаки одного из тяжелых осложнений ПГПТ фиброзно-кистозного остеоита в виде субпериостальной резорбции и кистовидных полостей костей. Частота переломов составила 12 % (95 % ДИ: 5-26) (6/48) случаев, среди них преобладали множественные и рецидивирующие переломы. Перелом диафиза бедра выявлен в анамнезе в 67 % случаев (95 % ДИ: 24 – 94) (4/6), переломы дистального метаэпифиза лучевой

кости — в 50 % случаев (95 % ДИ: 14 – 86) (3/6), компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника — в 34 % случаев (95 % ДИ: 6 – 76) (2/6).

У пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, остеопороз в одной или более проекциях по результатам DEXA был выявлен в 48 % случаев (95 % ДИ: 26 – 69) (10/21), остеопения в одной или более проекциях отмечена у 7 пациентов (33 %, 95 % ДИ: 15 – 57). В 19 % случаев (95 % ДИ: 6 – 42) (4/21) показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) находились в пределах нормы. Признаков фиброзно-кистозного остеоита не наблюдалось ни в одном из случаев. Анализируя частоту случаев низкоэнергетических переломов по данным анамнеза в этой группе нами зафиксировано 7 случаев (33,3 %, 95 % ДИ: 15 – 57) с локализацией в дистальной трети лучевой кости (переломы Коллиса и Смита). Переломы костей других локализаций, таких как медиальная шейка бедра или диафиз бедра, а также рецидивирующие и множественные переломы, в отличие от ретроспективной группы ПГПТ, не наблюдались.

При проведении сравнения уровня МПКТ у пациентов с манифестной формой в ретроспективной и скрининговой группах было выявлено, что уровень МПКТ в скрининговой группе были статистически значимо более высоким во всех обследованных отделах скелета по данным DEXA (табл. 1). В контрольной группе показатели МПКТ были наиболее высокими по сравнению с двумя группами ПГПТ, однако значимые отличия получены только с ретроспективной группой.

Висцеральные поражения при ПГПТ. Среди пациентов ретроспективной группы ПГПТ частота нефролитиаза (НЛ) достигала 69% случаев (95 % ДИ: 54 – 81) (33/48), по данным визуализирующих исследований почек (УЗИ или КТ) медиана и квартили размера конкрементов составили 6 мм [4; 10] (min 1 мм, max 32 мм) (n=21). В 10 % случаев (95 % ДИ: 1,6 – 32) (2/21) было выявлено одно из редких осложнений ПГПТ — коралловидный НЛ (рис. 1). Оперативное лечение по поводу удаления конкрементов было проведено в 18 % случаев (95 % ДИ: 8 – 36) (6/33) до установления диагноза ПГПТ. Медиана и квартили Са суточной мочи составили 8,85 [5,39; 11,5] ммоль/сут (n=19), при этом гиперкальциурия наблюдалась у 42 % (95 % ДИ: 21 – 66) (8/19) обследованных пациентов. Снижение фильтрационной функции почек < 60 мл/мин/1,73м², которое в настоящее время относится к показаниям для оперативного лечения пациентов с ПГПТ [9], наблюдалось у 21 % (95 % ДИ: 11 – 35) (10/48) пациентов.

По результатам скрининга было выявлено, что распространенность нефролитиаза у пациентов с ПГПТ составила 24 % случаев (95 % ДИ: 9 – 48) (5/21), что оказалось статистически значимо ниже в сравнении с частотой этого осложнения в ретроспективной группе по данным историй болезней ($p=0,002$). По результатам УЗИ мочевыводящей системы, преобладали камни небольшого размера (до 5 мм), средний размер камней составил 3 [1,5; 5] мм (min 1 мм, max 5 мм). Однако конкрементов почек размером более 5 мм или коралловидного нефролитиаза не выявлено ни в одном из случаев.

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика МПКТ у пациентов с манифестной формой ретропективной и скрининговой групп ПГПТ в сравнении с группой контроля

	Ретропективная группа (1) <i>Retrospective group (1)</i>	Скрининговая группа (2) <i>Screening group (2)</i>	Группа контроля (3) <i>Control group (3)</i>	P
n	16	13	16	
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	61 [56; 63,5]	68 [56; 74]	59 [54; 67]	NS
Пол муж/жен, % / <i>Gender male/female, %</i>	6%/ 94%	31%/69%	38%/62%	NS
Менопауза, % (абс) / <i>Menopause, % (abs.)</i>	87% (13)	89% (8)	80% (8)	NS
ИМТ, кг/м ² / <i>BMI, kg/m²</i>	25 [22; 31]	28 [24; 32]	27 [23; 29]	NS
МПКТ поясн/ отд (L1-L4), г/см ² / <i>BMD lumbar spine (L1-L4), g/cm²</i>	0,73 [0,76; 0,95]	0,91 [0,75; 0,955]	1,036 [0,889; 1,13]	P1=0,003 P2=0,004
МПКТ шейка бедра, г/см ² / <i>BMD femoral neck, g/cm²</i>	0,573 [0,514; 0,664]	0,69 [0,62; 0,83]	0,731 [0,64; 0,876]	P1=0,008 P2=0,003
МПКТ общее бедро, г/см ² / <i>BMD total hip, g/cm²</i>	0,676 [0,625; 0,775]	0,911 [0,776; 0,98]	0,951 [0,762; 1,084]	P1=0,005 P2=0,003
МПКТ дист.1/3 луч, г/см ² / <i>BMD distal 1/3 of radius, g/cm²</i>	0,457 [0,41; 0,53]	0,577 [0,51; 0,661]	0,684 [0,554; 0,692]	P1=0,005 P2<0,001

Примечание: Поясн/отд — поясничный отдел позвоночника, Дист1/3луч — дистальная 1/3 лучевой кости, МПКТ — минеральная плотность костной ткани. Статистически значимым при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,017$.

Note: Statistically significant level of P in pairwise comparisons was taken at a level of $P < 0,017$. BMD — bone mineral density.

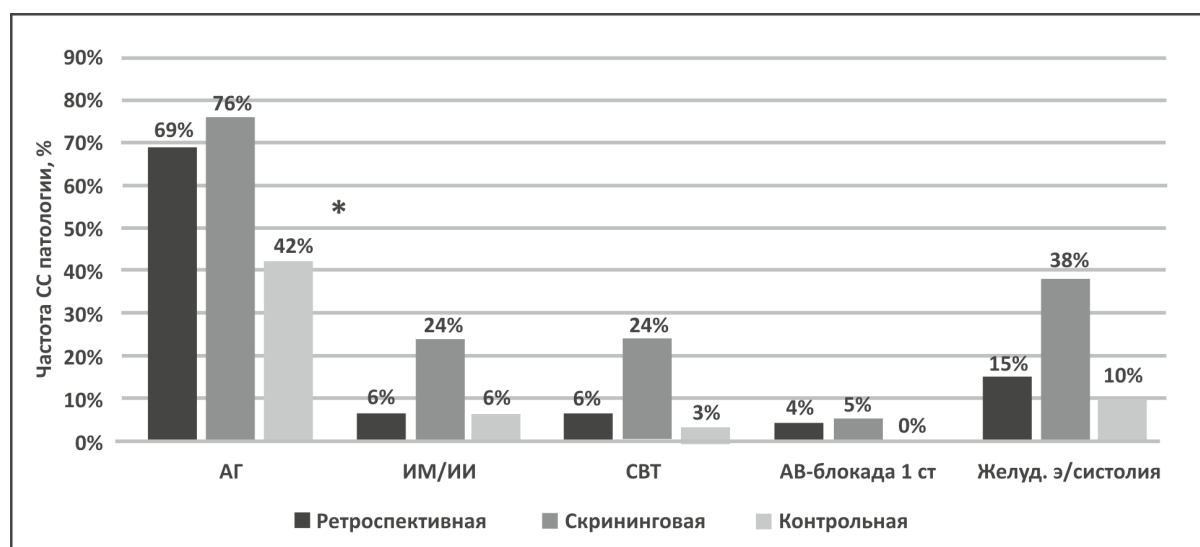


Рисунок 1. Сравнительная характеристика частоты сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ в ретропективной (n=48), скрининговой (n=21) и контрольной (n=31) группах, %.

Примечание: СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ИМ/ИИ — инфаркт миокарда или ишемический инсульт, АГ — артериальная гипертензия, желуд.э/систолия — желудочковая экстрасистолия; * — статистически значимые различия между ретропективной группой и группой контроля $p = 0,012$ (χ^2 с поправкой Йейтса). Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,017$.

Figure 1. Comparative characteristic of the frequency of cardiovascular diseases in primary hyperparathyroidism in the retrospective (n = 48), screening (n = 21) and control (n = 31) groups, %.

* — statistically significant differences between the retrospective group and the control group $p = 0,012$ (χ^2 with Yates correction). Statistically significant level of P in pairwise comparisons was taken at a level of $P < 0,017$.

У двух пациентов с без наличия МКБ в анамнезе при проведении УЗИ почек были выявлены асимптомные почечные конкременты (40 %, 95 % ДИ: 7 – 83) небольшого размера (до 2 мм).

Среди поражений желудочно-кишечного тракта в ретроспективной группе ПГПТ наиболее часто наблюдалась язвенная болезнь желудка или ДПК (12 %, 95 % ДИ: 5 – 26) (6/48), частота ее статистически значимо не отличалась со скрининговой (14 %, 95 % ДИ: 3,7 – 37) (3/21) и контрольной группами (13 %, 95 % ДИ: 4 – 31) (4/31). Острый деструктивный панкреатит, как одно из наиболее редких осложнений ПГПТ, наблюдался у одного пациента (2 %, 95 % ДИ: 0,1 – 12) ретроспективной группы ПГПТ с тяжелой гиперкальциемией (3,95 ммоль/л) и угрозой гиперкальциемического криза.

Патология сердечно-сосудистой системы. При изучении патологии СС системы в ретроспективной группе ПГПТ была выявлена высокая частота АГ (69 %, 95 % ДИ: 54 – 81) (33/48) и гипертрофии левого желудочка (60 %, 95 % ДИ: 33 – 83) (9/15) среди пациентов, обследованных с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Острые коронарные события выявлены в 6 % случаев (9 % ДИ: 1,6 – 18) (3/48), двое из них в сочетании с ишемическим инсультом (4 %, 95 % ДИ: 0,7 – 15). Во всех трех случаях у пациентов наблюдалась манифестная форма заболевания (рис. 1). Среди других нарушений часто выявлялась желудочковая экстрасистолия, в большинстве случаев на фоне манифестной формы ПГПТ. Частота суправентрикулярных нарушений ритма и АВ-блокады 1 степени была невысокой.

Как и в ретроспективной группе, частота АГ у пациентов скрининговой группы ПГПТ оказалась высокой и составила 76 % (95 % ДИ: 52 – 91) (16/21) (рис. 1). В группе контроля выявленная частота АГ была статистически значимо ниже в сравнении с ретроспективной группой ПГПТ (42 %, 95 % ДИ: 25 – 61) (13/31), $p=0,012$, а со скрининговой группой ПГПТ значимых отличий не получено ($p=0,032$). Различий по частоте антигипертензивной терапии в трех группах нами не было обнаружено. Частота ГЛЖ по данным ЭхоКГ среди пациентов скрининговой группы ПГПТ составила 47 % (95 % ДИ: 25 – 71) (9/19) случаев, по сравнению с 41 % (95 % ДИ: 19 – 67) (7/17) в контрольной группе, значимых отличий между тремя группами также не выявлено. В скрининговой группе отмечена высокая частота острых коронарных событий, суправентрикулярных нарушений ритма и желудочковой экстрасистолии (рис. 1).

Обсуждение

Выполненный ретроспективный анализ случаев ПГПТ с 2005 по 2015 гг. показал, что у пациентов с ПГПТ наблюдалась высокая частота костных осложнений в виде остеопороза и тяжелого течения переломов. Выявленная частота фиброзно-кистозного остеоита оказалась намного выше, чем полученные по результатам других исследований в развитых странах, где данная костная

патология при ПГПТ встречается не более чем в 5 % случаев при проведении рутинного скрининга уровня кальция крови [12]. По отечественным литературным данным эти рентгенологические признаки у пациентов с ПГПТ наблюдаются с частотой 27 – 30 % среди всех случаев ПГПТ [10]. Частота нефролитиаза у госпитализированных пациентов значимо превосходила показатели частоты этого осложнения при ПГПТ в мире (10 – 20 %) [13]. Частота выявления коралловидных конкрементов почек у пациентов с манифестным ПГПТ в странах, где отсутствует рутинное исследование Са крови, может достигать 18 % [6].

Среди пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, отмечалось более легкое течение заболевания с преобладанием мягких и асимптомных форм, что совпадает с результатами других авторов при проведении рутинного анализа на гиперкальциемию. У этой группы пациентов была выявлена более высокая минеральная плотность кости во всех обследованных отделах скелета. По нашему мнению, это может говорить о том, что время воздействия повышенного уровня ПТГ на костную ткань у пациентов, выявленных при скрининге, было меньшим, а диагноз был установлен на более ранней стадии. Течение нефролитиаза также характеризовалось, как более легкое, с преобладанием асимптомных камней почек. Выявлен более низкий уровень кальция суточной мочи по сравнению с госпитализированными пациентами, что отражает более низкие уровни гиперкальциемии и гиперкальциурии в скрининговой группе.

Патология СС системы на фоне является в настоящий момент одним из актуальных вопросов. Результаты ряда российских и зарубежных исследований свидетельствуют о повышенном риске смертности от СС заболеваний у пациентов с ПГПТ [14]. Частота артериальной гипертензии и ГЛЖ в обеих группах ПГПТ была высокой, что совпадает с результатами других исследователей [15,16]. Было отмечено, что в скрининговой группе ПГПТ, несмотря на более легкое клиническое течение, отмечалась высокая частота нарушений ритма и острых СС событий, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

В клинической картине ПГПТ в Архангельской области по ретроспективным данным за десятилетний период сохранялось преобладание манифестных осложнений в виде костных и висцеральных осложнений, что совпадает с данными стран, где отсутствует рутинный анализ уровня кальция крови. Проведение скрининга на гиперкальциемию способствовало выявлению новых случаев ПГПТ, среди которых преобладало более мягкое течение клинических проявлений в связи с более ранней диагностикой заболевания.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ростомьян Л. Г., Мокрышева Н. Г., Сморгшук В. Н., Рожинская Л. Я. Трудности и ошибки диагностики первичного гиперпаратиреоза. Клинические случаи // *Остеопороз и остеопатии*. – 2008. – №1. – С. 17–20.
2. Мокрышева Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме // *Лечение и профилактика*. – 2013. – № 2 (6). – С. 143–152.
3. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Ростомьян Л.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России // *Проблемы эндокринологии*. – 2011. – № 3. – С. 3–10.
4. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J., Hodgson S.F., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. The Rise and Fall of Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota, 1965–1992 // *Ann Intern Med*. – 1997. – Vol. 126. – P. 433–440. DOI: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003
5. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J., Leese G.P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 71, N 4. – P. 485–493. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
6. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe // *J Bone Miner Res*. – 2002. – Vol. 17, suppl. 2. – P. N18–N23.
7. Рожинская Л.Я., Ростомьян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза // *Лечащий врач*. – 2010. – № 11. – С. 50–56.
8. Fraser W.D. Hyperparathyroidism. // *Lancet*. – 2009. – V.374 (9684). – P.145–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
9. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S.J., Udelman R. et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, N 10. – P. 3561–3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
10. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 44 с.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – № 6. – С 40–77. DOI:10.14341/probl201662640-77
12. Mohan M., Neelakandan R. S., Siddharth D., Sharma R. An unusual case of brown tumor of hyperparathyroidism associated with ectopic parathyroid adenoma // *Eur J Dent*. – 2013. – Vol. 7, N 4. – P. 500–503. doi: 10.4103/1305-7456.120657
13. Verdelli C., Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, N 1. – P. R39–R52. DOI: 10.1530/EJE-16-0430
14. Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25. – P. 1776–1787. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
15. Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raimo O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 177. – P. R297–R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485
16. Stefenelli T., Abela C., Frank H., Koller-Strametz J., Niederle B. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy // *Surgery*. – 1997. – Vol. 121. – P. 157–161. DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90285-3

REFERENCES

1. Rostomyan LG, Mokrysheva NG, Smorshok VN, Rozhinskaya LYa. Difficulties and mistakes in diagnosis of primary hyperparathyroidism. Clinical cases. *Osteoporoz i osteopatii*. 2008;1:17–20. (In Russ).
2. Mokrysheva NG. Primary hyperparathyroidism: current presentation of a problem. *Lechenie i profilaktika*. 2013;2(6):143–152. (In Russ).
3. Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaia SS, Rostomyan LG, Pigarova EA, Rozhinskaya LYA. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal state institution «Endocrinological Research Centre»). *Problemy endokrinologii*. 2011;57(3):3–10. (In Russ).
4. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The Rise and Fall of Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota, 1965–1992. *Ann Intern Med*. 1997;126:433–440. DOI: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003
5. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):485–493. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
6. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):N18–N23.
7. Rozhinskaya LYa, Rostomyan LG, Mokrysheva N.G. Mirnaia SS, Kiryankina NO. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Lechashii vrach*. 2010;11:50–56.
8. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
9. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelman R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561–3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
10. Mokrysheva NG. *Primary hyperparathyroidism (epidemiology, clinical picture, current principals of diagnostics and treatment)*. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2011. (in Russ.)
11. Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Kusnezov NS, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(6):40–77. (In Russ). doi: 10.14341/probl201662640-77
12. Mohan M, Neelakandan RS, Siddharth D, Sharma R. An unusual case of brown tumor of hyperparathyroidism associated with ectopic parathyroid adenoma. *Eur J Dent*. 2013;7(4):500–503. doi: 10.4103/1305-7456.120657
13. Verdelli C, Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(1):R39–R52. DOI: 10.1530/EJE-16-0430
14. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *European Heart Journal*. 2004;25:1776–1787. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
15. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2017;177:R297–R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485
16. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Niederle B. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery*. 1997;121:157–161. DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90285-3

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна, врач-эндокринолог Тарногской центральной районной больницы, с. Тарногский городок, Вологодская область, Россия. ORCID: 0000-0003-0508-9748; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com.

Зыкова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0001-5610-478X; e-mail: tatyana.a.zykova@gmail.com, 632739@mail.ru.

Сергеева Ольга Алексеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, e-mail: irasad27@mail.ru.

Information about the authors

Irina A. Baranova, endocrinologist of Tarnogskaya central district hospital, Tarnogsky town, Vologda Region. Russia. ORCID: 0000-0003-0508-9748; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com.

Tatyana A. Zyкова, Dr. Sci. (Med.), Professor of Faculty Therapy Chair with course of Endocrinology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5610-478X; e-mail: tatyana.a.zykova@gmail.com, 632739@mail.ru.

Sergeeva A. Olga, Student of faculty of general medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. E-mail: irasad27@mail.ru.

Получено / Received: 20.11.2019

Принято к печати / Accepted: 06.12.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 618.162-089.84

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50

Эпизиотомия как одна из проблем современной перинеологии

А.А. Борщева, Г.М. Перцева, Н.А. Алексеева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: анализ течения беременности, родов и показаний к проведению медиолатеральной эпизиотомии у 439 женщин. **Материалы и методы:** был проведен сравнительный анализ исхода родов в двух клинических группах, анализ проводился по материалам родильного отделения городской больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Ростова-на-Дону. В первую группу вошли 439 женщин, кому в родах по показаниям была сделана эпизиотомия. Вторая клиническая группа представлена 128 женщинами, которым эпизиотомия не проводилась. **Результаты:** основными показаниями к эпизиотомии в первой клинической группе были: угрожающий разрыв промежности в 376 (85,65 %) случаях, в 41 (9,34 %) — дистресс плода, в 22 (5,01 %) случаях — слабость потуг. У 128 женщин второй клинической группы, при отсутствии проведения эпизиотомии, произошел разрыв промежности первой и второй степени. **Заключение:** проведенные исследования позволяют считать, что при признаках угрожающего разрыва промежности или при клинике гипоксии плода во втором периоде родов, проведение медиолатеральной эпизиотомии обосновано в современном акушерстве.

Ключевые слова: беременность, роды, родовой травматизм, медиолатеральная эпизиотомия.

Для цитирования: Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Эпизиотомия как одна из проблем современной перинеологии. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):43-50. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50

Контактное лицо: Алла Александровна Борщева, Aborsheva@ctsnet.ru.

Episiotomy as one of the problems of modern perinology

A.A. Borshcheva, G.M. Pertseva, N.A. Alekseeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to analyze the course of pregnancy, childbirth and indications for mediolateral episiotomy in 439 women. **Materials and methods:** the comparative analysis of outcomes of Rostov-on-Don in two clinical groups on materials of maternity Department of the state hospital of emergency medical care No. 1 of the city of Rostov-on-Don was carried out. The first group consisted of 439 women who are in childbirth according to the testimony was made episiotomy. The second clinical group consisted of 128 women who had no episiotomy if indicated. **Results:** the main indications for episiotomy in the first clinical group was: threatened rupture of the perineum in 376 (85,65 %) cases, 41 (9,34 %) v distress of the fetus, at 22 (5,01 %) cases — the weakness of the attempts. In 128 women of the second clinical group, in the absence of an episiotomy, although indications for this operation were, there was a rupture of the perineum of the first and second degree. **Conclusions:** at the signs of a threatening rupture of the perineum or at the clinic of fetal hypoxia in the second period of labor, the mediolateral episiotomy is justified in modern obstetrics.

Key words: Pregnancy, childbirth, birth injury, mediolateral episiotomy.

For citation: Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N. A. Episiotomy as one of the problems of modern perinology. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):43-50. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50

Corresponding author: Alla Al. Borscheva, Aborsheva@ctsnet.ru.

Введение

Родовой травматизм по-прежнему продолжает находиться в центре внимания акушеров. В структуре родового травматизма ведущее место занимает нарушение целостности промежности. Повреждение вульвы во время родов, особенно у первородящих, —

довольно частое осложнение. Травмы промежности, происходящие в родах, приводят к нарушению анатомии и функции промежности, что в последующем, как правило, приводит к возникновению пролапса органов малого таза. Существует мнение, что даже физиологические роды через естественные родовые пути негативно влияют на состояние тазового дна. Частота травматизма

промежности колеблется от 18,80 до 78,01 % и не имеет тенденции к снижению [1]. Причины возникновения разрыва промежности неоднородны. Одним из факторов, способствующих травматизму промежности в родах, является особенность самой промежности. Так, если промежность мало растяжимая, она рвется даже при самом искусном проведении родов. К другим причинам следует отнести воспалительные заболевания женских половых органов, продолжительность родового процесса, особенно периода изгнания, роды крупным плодом. Доказано, что быстрое прохождение головки через родовые пути способствует разрыву промежности [2]. Необходимо отметить, что поведение самой роженицы в родах также имеет важное значение. Неадекватное поведение во время потуг может привести к разрыву промежности. В связи с этим проблема защиты промежности в родах занимала умы многих ученых. Так, еще в 1810 г. Михаэлис предложил с целью предупреждения глубоких разрывов промежности проводить перинеотомию, поскольку резаная рана заживает лучше, чем рваная. Затем, в 1933 г. этот метод одобрил Д.О. Отто. Убедительный довод в пользу профилактической эпизиотомии надолго определил акушерскую тактику. Тем не менее в 1980 г. проводимые рандомизированные исследования отрицали эффективность данного метода. В то же время многие авторы рекомендовали проведение эпизиотомии в интересах плода при возникновении признаков угрожающей гипоксии. Для предупреждения разрыва промежности уже с XVIII в. стали применять латеральную эпизиотомию. В современном акушерстве проведение эпизиотомии стало рутинной практикой. В России процент эпизиотомий колеблется от 27,11 до 30,92 % [2,3]. Однако в настоящее время вопрос о необходимости проведения медиолатеральной эпизиотомии опять является спорным. Необходимо выяснить как влияет эпизиотомия на анатомию и функцию органов малого таза, а именно пользу или вред этой операции. Мнения ученых по данной проблеме весьма противоречивы. Так, одни считают, что при возникновении признаков угрожающего разрыва промежности или клиники гипоксии плода в потужном периоде эпизиотомия является необходимым мероприятием [4]. Другие же считают, что проведение эпизиотомии не показано при признаках гипоксии плода, поскольку она не влияет на оценку состояния новорожденного ребенка [5,6]. Большинство ученых считает, что рутинное использование медиолатеральной эпизиотомии в родах не несет пользы для женщины [7]. Более того, некоторые ученые рассматривают медиолатеральную эпизиотомию как хирургическую травму [8,9]. В связи с этим многие вопросы этой проблемы требуют дальнейшего исследования.

Цель исследования — изучить и проанализировать показания для проведения медиолатеральной эпизиотомии у 439 женщин по материалам родильного отделения городской больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Ростова-на-Дону за 2018 г.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный сравнительный анализ течения беременности и исхода родов в двух группах. В результате получены данные клинического течения

родов у 567 женщин. В первую анализируемую группу вошли данные течения беременности и родов у 439 женщин, которым во время родов по показаниям была сделана эпизиотомия. Вторая группа представлена сведениями о течении беременности и родов у 128 женщин, кому не была проведена эпизиотомия, у них произошел разрыв промежности в родах. Всем женщинам проводились рутинные клинические, биохимические исследования, УЗИ, ДПП и КТГ плода в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572 н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Ультразвуковое и доплерометрическое исследования органов малого таза с определением массы и размеров плода, места расположения плаценты, структуры плаценты, индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и других стандартных параметров выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы APLIO MX производства TOSHIBA MEDICAL SYSTEM, Япония, 2015 г., с помощью трансвагинального и абдоминального датчиков, с частотой 5 и 6,5 мГц в режимах серой шкалы. КТГ исследование проводилось с помощью мониторов медицинских фетальных матери и плода G6B Plus (2017 год). Анализ всех вышеуказанных параметров проводился по данным историй течения беременности и данным историй родов за 2018 г. В каждой истории течения беременности и родов имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывались средние значения (M) и ошибка среднего (m), в тексте представлены в виде ($M \pm m$), а также частота встречаемости признаков (в %). Статистическая значимость различий количественных данных оценивалась по критерию Манна-Уитни. Различия в частоте встречаемости признаков проводилось по критерию хи-квадрат. Различия между группами считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 3999 родивших в 2018 г. женщин, у 1237 (30,93 %) родоразрешение было путем операции кесарева сечения, 2762 (69,07 %) пациентки родили через естественные родовые пути (рис. 1).

Из 2762 женщин, родивших самостоятельно, у 439 (15,89 %) была сделана медиолатеральная эпизиотомия, у 128 (4,64 %) пациенток произошел разрыв промежности 1 и 2 степени, 2195 (79,47%) женщин не имели травм промежности в родах (рис. 2).

Из 439 женщин с эпизиотомией (первая группа) первородящих было 296 (67,43 %), повторнородящих — 143 (32,57 %); из 128 женщин с разрывом промежности (вторая группа) первородящих было 72 (56,25 %), повторнородящих — 56 (43,75 %) (рис. 3).

Возраст первородящих женщин первой группы был от 18 до 43 лет (в среднем, $27,1 \pm 0,5$), возраст повторнородящих пациенток составил от 24 до 46 лет (в среднем,

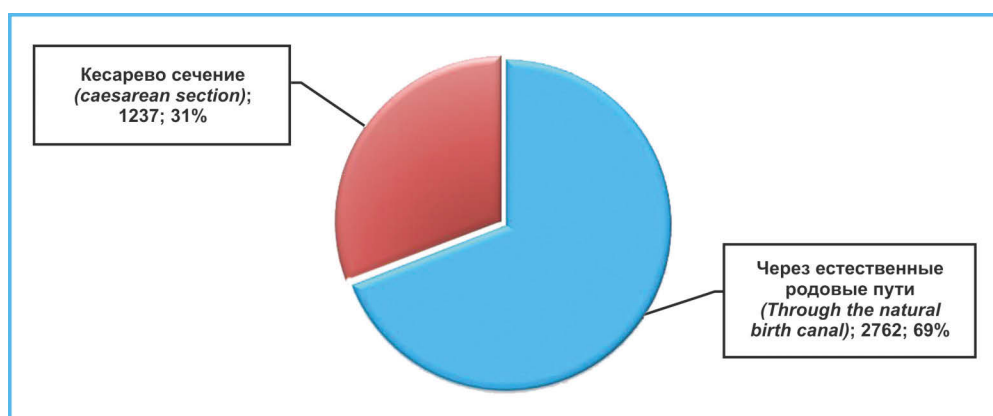


Рисунок 1. Распределение родов по методу родоразрешения.
Figure 1. Distribution of births by delivery method.

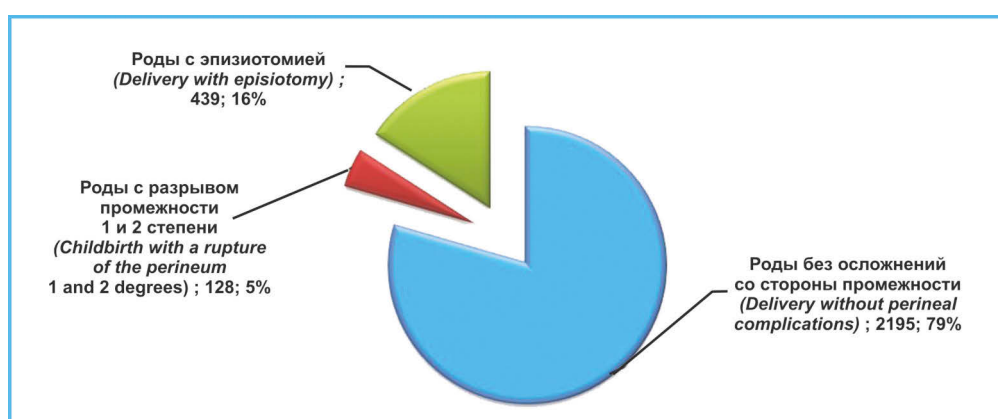


Рисунок 2. Показатели состояния промежности при родах через естественные родовые пути.
Figure 2. Indicators of the state of the perineum during childbirth through the natural birth canal.

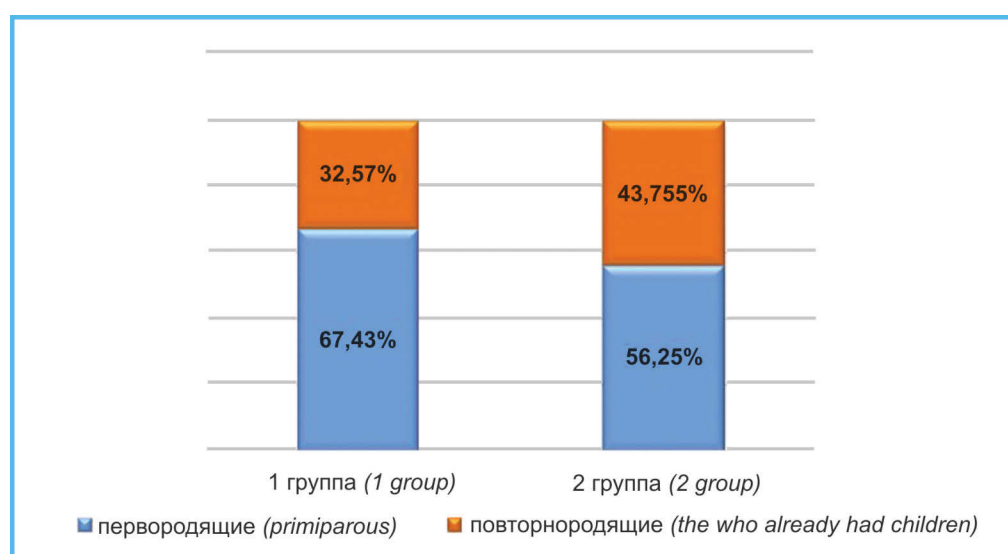


Рисунок 3. Распределение пациенток двух групп по количеству родов.
Figure 3. Distribution of patients of two groups by the number of births.

33,9 ± 0,4). Возраст первородящих второй группы был от 19 до 38 лет (в среднем, 25,5 ± 0,6), повторнородящих от 26 до 43 лет (в среднем, 32,7 ± 0,6). Возраст первородящих в первой группе статистически значимо ($p = 0,0074$) выше, чем во второй группе; различия в возрасте повторнородящих в этих группах статистически незначимы ($p = 0,1190$). У 439 женщин первой клинической группы в анамнезе имелась следующая экстрагенитальная патология: у 34 (7,74 %) — хронический пиелонефрит, у 12 (2,73 %) — пролапс митрального клапана, у 42 (9,57 %) — анемия легкой степени тяжести. Воспаление женских половых органов в анамнезе было у 36 (8,20 %) пациенток. В анамнезе у женщин второй клинической группы у 12 (9,38 %) имел место хронический пиелонефрит, у 14 (10,94 %) — анемия легкой степени тяжести. В анамнезе у 23 (17,97 %) пациенток были воспалительные заболевания женских половых органов. Беременность у 15 (3,42 %) женщин первой группы осложнилась угрозой прерывания в ранние сроки, у 51 (11,62 %) женщины была диагностирована анемия во время беременности, ФПН была у 18 (4,10 %) женщин. Из 128 женщин второй группы у 7 (5,47 %) беременность осложнилась ранним токсикозом, у 11 (8,59 %) — анемией, у 8 (6,25 %) ФПН. В первой группе 405 (92,25 %) женщин родили в сроке от 37 до 40 недель, у 34 (7,74 %) роды произошли на 41 – 42 неделе беременности. Показаниями к медиолатеральной эпизиотомии в родах у 376 (85,65 %) пациенток были признаки угрожающего разрыва промежности, у 41 (9,34 %) — острая гипоксия плода, 22 (5,01 %) женщинам эпизиотомия выполнена в связи со слабостью потужного периода, этим же пациенткам после эпизиотомии произведена вакуум-экстракция плода аппаратом Киви. Следует также отметить, что из 41 роженицы, которой была выполнена эпизиотомия в связи

с острой гипоксией плода, у 15-ти дополнительно применена вакуум-экстракция плода аппаратом Киви. Во второй группе у 121 (94,53 %) женщины роды произошли в сроке 37 – 40 недель, 7 (5,47 %) человек родили в сроке 41 – 42 недели. Вакуум-экстрактор Киви по поводу слабости родовой деятельности и острой гипоксии плода наложен в родах 11 (8,59 %) роженицам. У всех 128 женщин этой клинической группы в родах произошел разрыв промежности первой и второй степени, поскольку, по всей видимости, своевременно не была произведена эпизиотомия. У 409 пациенток (93,17 %) первой группы родились дети весом от 3100 до 3900 г (в среднем, 3483,5 ± 26,3 г), Крупные дети родились у 30 (6,83 %) рожениц, вес их колебался от 4000 до 4500 г (в среднем, 4140,0 ± 24,8 г). Во второй группе вес родившихся детей у 107 (83,59 %) женщин был в пределах от 3100 до 3900 г (в среднем, 3453,3 ± 22,7 г), у 21 (16,41 %) вес детей колебался от 4000 до 4200 г (в среднем 4108,7 ± 16,5 г). Различия в весе новорожденных в обеих группах статистически незначимы, для детей с весом до 3900 г уровень значимости различий $p = 0,3517$, а с весом свыше 3900 г — $p = 0,7055$. Различие в распределении частоты встречаемости детей разного веса в исследуемых группах статистически значимо ($p = 0,0009$). Во второй группе дети с весом больше 3900 г рождались чаще, чем в первой (рис. 4).

Из 439 детей, родившихся у женщин первой группы, 37 (8,43 %) новорожденных оценены по шкале Апгар в 7 – 8 баллов, остальные 402 (91,57 %) ребенка родились с оценкой по шкале Апгар 8 – 8 баллов. Из 128 родившихся во второй группе детей 11 (8,59 %) имели оценку по шкале Апгар 6 – 7 баллов, остальные 117 (91,41 %) новорожденных получили оценку 7 – 8 баллов по указанной шкале (рис. 5). Новорожденные в первой группе стати-

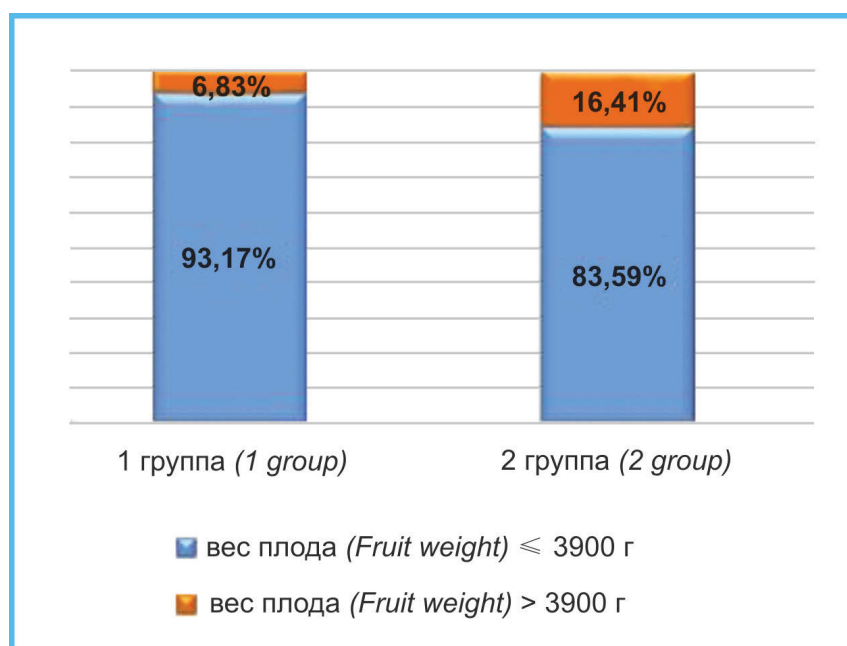


Рисунок 4. Распределение детей по весу в исследуемых группах.
Figure 4. Distribution of children by weight in the study groups.

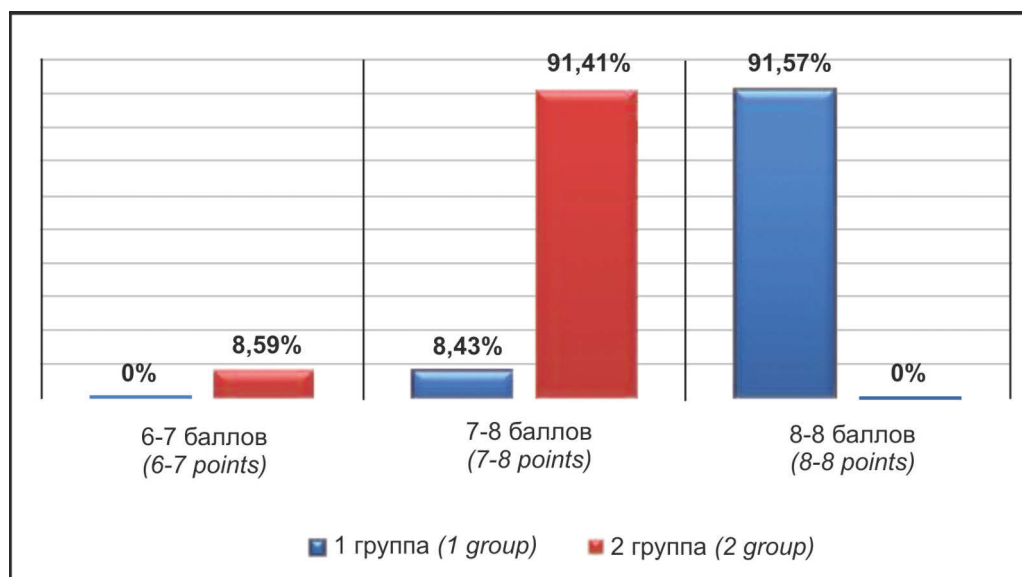


Рисунок 5. Распределение баллов по шкале Апгар, полученных новорожденными на первой и пятой минутах после рождения в двух группах.

Figure 5. Distribution of Apgar scores received by newborns in the first and fifth minutes after birth in two groups.

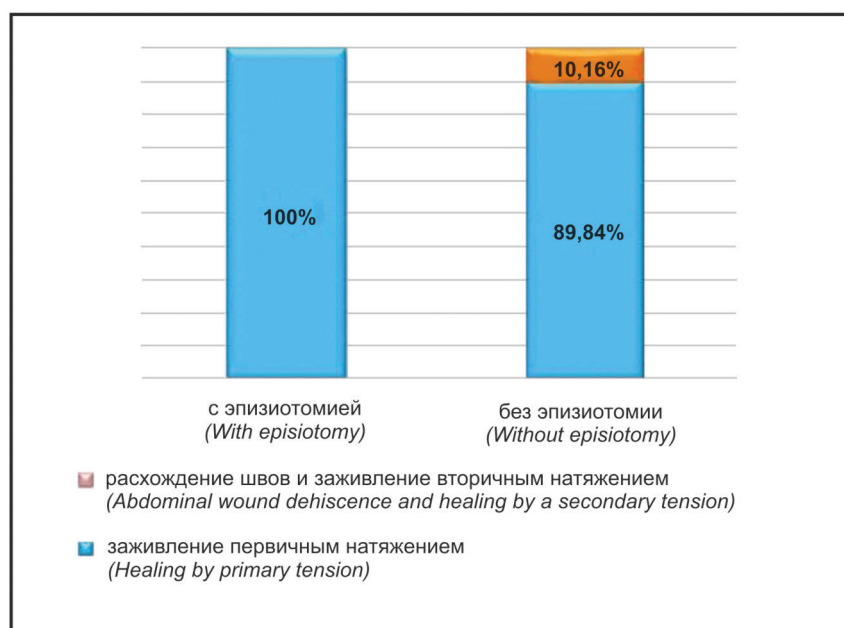


Рисунок 6. Результаты заживления промежности у родильниц первой и второй групп.

Figure 6. Results healing of the perineum in postpartum women first and second groups.

стически значимо ($p < 0,0001$) имели более высокие баллы, чем во второй.

Своевременно проведенная медиолатеральная эпизиотомия у 376 женщин, имевших признаки угрожающего разрыва промежности при родах, предотвратила разрыв промежности. В последующем у этой категории женщин осложнений не наблюдалось, заживление раны у всех 376 (100 %) женщин произошло первичным натяжением. В то время как у 128 женщин, кому не была сделана медиолатеральная эпизиотомия, произошел спонтанный разрыв

промежности первой и второй степени. Из 128 пациенток с разрывом промежности заживление первичным натяжением произошло у 115 (89,84 %), у 13 (10,16 %) пациенток произошло расхождение швов и в дальнейшем заживление вторичным натяжением (рис. 6).

Интересная дискуссия ведется в литературе о влиянии эпидуральной анальгезии на возникновение разрыва промежности. Не выявлено взаимосвязи между разрывами промежности и эпидуральной анальгезией в родах. Так, из 2762 женщин, у которых роды протекали через естествен-

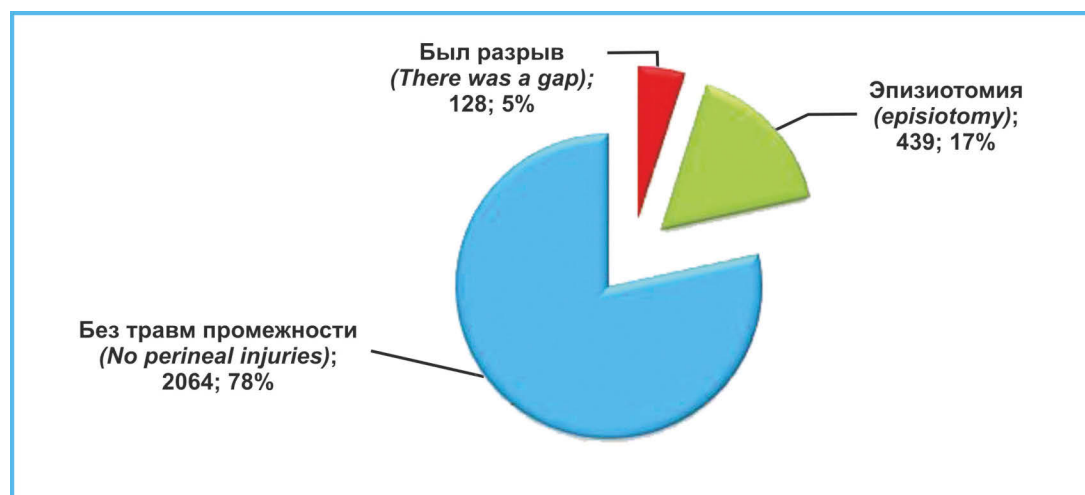


Рисунок 7. Состояние промежности у пациенток с применением эпидуральной анальгезии в родах.
Figure 7. The condition of the perineum in patients with epidural analgesia in childbirth.

ные родовые пути, у 2631 (95,26 %) женщины роды проводились под эпидуральной анальгезией, из них только у 128 (4,86 %) произошли разрывы промежности, в 439 случаях (16,69 %) эпизиотомия была сделана по показаниям, у остальных же 2064 (78,45 %) женщин, кому в родах была сделана эпидуральная анальгезия, травм промежности не было (рис. 7).

Сравнение частоты встречаемости родов с травмами промежности и без травм у женщин, получивших эпидуральную анальгезию в родах, позволяет сделать вывод о статистически значимом ($p < 0,0001$) преобладании родов без травм промежности. То есть эпидуральная анальгезия не является фактором риска разрыва промежности при родах через естественные родовые пути.

Обсуждение

Одной из самых распространенных малых операций у женщин высокого риска по возникновению разрыва промежности, по-прежнему остается медиолатеральная эпизиотомия. С годами взгляд на данную проблему изменился. Так, ряд авторов [4,10,11] рассматривают медиолатеральную эпизиотомию как хирургическую травму. И закономерно возникает вопрос о целесообразности операции медиолатеральной эпизиотомии. Однако проведенные исследования дают возможность считать, что основным показанием для выполнения медиолатеральной эпизиотомии остается угроза спонтанного разрыва промежности. К группе риска относятся категории женщин, у которых в анамнезе были воспалительные процессы женских половых органов, пациентки с наличием крупного плода, женщины старше 30 лет, роды переношенным плодом. При возникновении осложнений во втором периоде родов, таких как угрожающий разрыв промежности, необходимо проводить медиолатеральную эпизиотомию, что позволит уменьшить процент спонтанного разрыва промежности. А полученные данные о расхождении швов

и заживлении вторичным натяжением у 10,16% пациенток второй группы, в отличие от первой группы, где швы заживали первичным натяжением в 100 % случаев, дают право говорить и о снижении септических осложнений и предупреждении отдаленных последствий — нарушений функции тазового дна, поскольку данные подтверждают, что восстановление анатомической целостности линейного разреза промежности не вызывает дополнительных осложнений. При спонтанном же разрыве промежности (рваная рана) восстановление анатомической целостности может протекать с осложнениями и в дальнейшем возможно нарушение функции органов малого таза. На втором месте признаки острой гипоксии плода в результате снижения адаптационных и компенсаторных возможностей плода в родах на фоне анемии, заболевания почек и других причин. Учитывая тот факт, что при проведении эпизиотомии в тех случаях, когда появлялись признаки острой гипоксии плода, дети рождались с более высокой оценкой по шкале Апгар (оценки 6 – 7 баллов у детей пациенток первой группы не было), своевременное проведение эпизиотомии можно рекомендовать и этой группе женщин. Что касается дискуссии о влиянии ЭА в родах на увеличение травм промежности, то выявленное статистически высоко значимое ($p < 0,0001$) преобладание родов без травм промежности при эпидуральной анальгезии дает нам право говорить об отсутствии зависимости между эпидуральной анальгезией в родах и возникновением травм промежности. К сожалению, отрицая рутинные показания к эпизиотомии во втором периоде родов, авторы не предложили альтернативную тактику при угрожающих разрывах промежности и признаках гипоксии плода.

Заключение

Таким образом, проводимая эпизиотомия в родах является вынужденной, то есть мерой для предупреждения разрывов мышц тазового дна, а также выполняется

с целью ускорить процесс завершения родов в интересах матери или плода. Но в ряде случаев не следует забывать и о традиционном применении акушерского пособия по защите промежности, которое проводится при головном предлежании в конце второго периода родов, а именно в момент прорезывания головки. Суть данного пособия — способствовать рациональному, медленному прорезыванию предлежащей части через вульварное кольцо, при этом происходит медленное и равномерное растяжение его, что обеспечивает защиту промежности от родового травматизма. Особое внимание следует уделять психопрофилактической подготовке беременной к родам, поскольку адекватное поведение роженицы во втором периоде родов, а именно во время потуг, тоже является залогом сохранения промежности. Понимание причин развития нарушения анатомической и функциональной структуры промежности позволит проводить адекватный метод коррекции с целью сохранения полноценно-

сти промежности и тазового дна, и будет способствовать отсутствию ухудшения качества жизни женщины. Эпизиотомия, как и всякое другое хирургическое вмешательство, является операционной травмой. Несмотря на это, альтернативных эпизиотомии методов при угрожающем разрыве промежности, к сожалению, не существует. Исходя из этого следует помнить, что применение данной операции для исключения возникновения рваной раны промежности возможно, но должно проводиться только по строгим показаниям с учетом индивидуальных особенностей женщины, а именно возраста, особенностей акушерского и гинекологического анамнеза, предполагаемой массы плода, осложнений, которые могут возникнуть во втором периоде родов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перинеология. Под редакцией В.Е. Радзинского. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2009.
2. Mawajdeh S.M., Al-Qutob R.J., Farag A.M. Prevalence and risk factors of genital prolapse. A multicenter study. // *Saudi Med J.* - 2003. - V.24(2). - P.161-5.
3. Минович Е.Д., Митюков В.А., Томашевский А.Н., Писаренко П.Н. Медиолатеральная эпизиотомия в родах. Пропалс гениталий, урогенитальные расстройства, сексуальная дисфункция: хирургическая коррекция и оздоровительная реабилитация женщин. // *Украинский журнал хирургии.* - 2014. - №3-4. - С.104-107.
4. Минович Е.Д., Гребельная Н.В., Митюков В.А., Петренко С.А. Причины возникновения пролапса тазовых органов у женщин в различные периоды жизни. // *Таврический медико-биологический вестник.* - 2013. - № 16 (2). - С. 72-75.
5. Цхай В.Б. Разрыв промежности III-IV степени. Роль и значение эпизиотомии. // *Акушерство и гинекология.* - 2015. - №6. - С.5-10.
6. Чайка В.К., И.Т. Говоруха И.Т., Бабич Т.Ю. Современный подход к выполнению эпизиотомии в акушерской практике. // *Вестник Украинской медико-стоматологической академии.* - 2006. - №6. - С.282-284
7. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Гус А.И., Милованов А.П., Васильченко О.Н. Оценка состояния тазового дна после родов через естественные родовые пути. // *Акушерство и гинекология.* - 2004. - №4. - С.26-30.
8. Кулаков В.И., Чернуха Е.А. Несостоятельность сфинктера прямой кишки после родов. // *Акушерство и гинекология.* - 2000. - №1. - С.11-14.
9. Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Токтар Л.Р., Марилова Н.А. Родовые травмы промежности и их последствия у повторнородящих. // *Вестник РУДН.* - 2003. - №1. - С. 20-24.
10. Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Марилова Н.А., Токтар Л.Р., Тотчиев Г.Ф. Прогнозирование и оценка факторов риска травмы промежности у первородящих. // *Вестник РУДН.* - 2003. - №1. - С.24-28.
11. Harvey M.A. Pelvic floor exercises during and after pregnancy: a systematic review of their role in preventing pelvic floor dysfunction // *J. Obstet. Gynecol. Can.* - 2013. - V.25(6). - P.487-498. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30310-3

REFERENCES

1. Radzinsky VE eds. *Perineology*. Moscow: LLC "Medical information Agency"; 2009 (in Russ.)
2. Mawajdeh SM, Al-Qutob RJ, Farag AM. Prevalence and risk factors of genital prolapse. A multicenter study. *Saudi Med J.* 2003;24(2):161-5.
3. Mirovich ED, Mityukov VA, Tomashevsky AN, Pisarenko PN. Medirolateral episiotomy in childbirth. Genital prolapse, urogenital disorders, sexual dysfunction: surgical correction and rehabilitation of women. *Ukrainian journal of surgery.* 2014;3-4:104-107. (in Russ.)
4. Mirovich ED, Grebelna NV, Mityukov VA, Petrenko SA. Causes of pelvic organ prolapse in women in different periods of life. *Tauride medical and biological Bulletin.* 2013;16(2):72-75. (in Russ.)
5. Tskhai VB. Third- and fourth-degree perineal tear: role and value of episiotomy. *Obstetrics and gynecology.* 2015;6:5-10. (in Russ.)
6. Chaika VK, Govorukha IT, Babich TU. Modern approach to episiotomy in obstetric practice. *Bulletin of the Ukrainian medical and dental Academy.* 2006;6:282-284. (in Russ.)
7. Kulakov VI, Chernukha EA, Gus AI, Milovanov AP, Vasilchenko ON. Assessment of pelvic floor after childbirth through natural birth canal. *Obstetrics and gynecology.* 2004;4:26-30. (in Russ.)
8. Kulakov VI, Chernukha EA. Failure of the rectal sphincter after childbirth. *Obstetrics and gynecology.* 2000;1:11-14. (in Russ.)
9. Radzinsky VE, Durandin Yu M, Toktar LR, Marilova NAH. Birth trauma perineum and their consequences. *Vestnik RUDN.* 2003;1:20-24. (in Russ.)
10. Radzinsky VE, Durandin SM, Marilova NA, Toktar LR, Tuchiev GF. Forecasting and evaluation of risk factors for injuries of the perineum in nulliparous. *Vestnik RUDN.* 2003;1:24-28. (in Russ.)
11. Harvey MA. Pelvic floor exercises during and after pregnancy: a systematic review of their role in preventing pelvic floor dysfunction. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2013;25(6):487-498. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30310-3

Информация об авторах

Борщева Алла Александровна, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Перцева Галина Маргосовна, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Алексеева Наталья Алексеевна, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: akelazo@mail.ru

Information about the authors

Alla Al. Borscheva, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Galina M. Pertseva, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Galina.pertsewa2016@yandex.ru.

Natalia Al. Alekseeva, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: akelazo@mail.ru.

Получено / Recived: 21.10.2019

Принято к печати / Accepted: 18.11.2019

© Каплунова О.А., 2019
УДК: 611.611:611.13/.16-053
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58

Возрастные особенности артериальных сосудов почек человека

О.А. Каплунова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить изменения архитектоники интраорганных артериальных сосудов почек у людей старших возрастных групп. **Материалы и методы:** исследованы 150 почек людей различного возраста, погибших от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой и мочевой систем. Исследования проведены с помощью ангиографического, макромикроскопического методов и морфометрии. **Результаты:** с увеличением возраста установлено уменьшение количества сосудистых клубочков в почке, доли клубочковой массы в корковом веществе почки. В старческом возрасте и у долгожителей выявлена редкая капиллярная сеть в корковом веществе почки, извилистость, сужения и расширения прямых артериол и капилляров в мозговом веществе. В старческом возрасте и у долгожителей, по сравнению с юношеским возрастом, относительное содержание артериальных сосудов в корковом веществе уменьшается в 6 раз, в юкстамедуллярной зоне — в 4 раза, в корковом веществе — в 2 раза. **Заключение:** выявленные изменения архитектоники артериальных сосудов в различных зонах почки определяют возможности юкстамедуллярного шунтирования при срочной адаптации в норме. С увеличением возраста диапазон приспособительных возможностей сосудистого русла почек стареющих людей уменьшается по сравнению с таковым у людей юношеского и зрелого возраста.

Ключевые слова: почки стареющих людей, микрососуды почек, юкстамедуллярный шунт.

Для цитирования: Каплунова О.А. Возрастные особенности артериальных сосудов почек человека. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):51-58. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58

Контактное лицо: Ольга Антониновна Каплунова, kaplunova@bk.ru.

Age features of arterial human kidney vessels

O.A. Kaplunova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the structural transformations of the architectonics of intra-organ renal arterial vessels in the age aspect. **Materials and methods:** 150 kidneys of people of different age who died from the reasons which are not connected with diseases of cardiovascular and urinary systems are investigated. The studies were carried out using a set of methods: angiographic, macromicroscopic and morphometry. **Results:** with increasing age, a decrease in the number of vascular glomeruli in the kidney, the proportion of glomerular mass in the cortical substance of the kidney was found. In old age and in centenarians, a rare capillary network in the cortical substance of the kidney, tortuosity, narrowing and expansion of direct arterioles and capillaries in the cerebral substance was revealed. In old age and in centenarians, compared with adolescence, the relative content of arterial vessels in the cortical substance decreases by 6 times, in the juxtamedullary zone — by 4 and in the cortical substance — by 2 times. **Conclusions:** the large diameters of the juxtamedullary glomeruli and a large index of the relative content of arterial vessels in the juxtamedullary zone create prerequisites for possible juxtamedullary shunting with urgent adaptation in the norm. The decrease in these indicators in old age, the elderly and centenarians, obviously, explains the age-related decline in the adaptive capacity of the arterial bed of the kidneys. With increasing age, the range of adaptive capabilities of the renal vascular bed of aging people decreases compared to those of mature age.

Key words: kidneys of aging people, microvessels of the kidneys, juxtamedullary shunt.

For citation: Kaplunova O.A. Age features of arterial human kidney vessels. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):51-58. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58

Corresponding author: Olga An. Kaplunova, kaplunova@bk.ru.

Введение

Люди в возрасте старше 65 лет являются наиболее быстро растущей демографической популяцией во всем развитом мире [1,2].

У пожилых пациентов чаще выявляют нарушения почечной функции и нефросклероз в почках. Почки у пожилых людей претерпевают ряд структурных изменений и меняют гемодинамическое и физиологическое поведение в покое и в ответ на нарушение почечного кровотока. Это приводит к увеличению диагнозов возрастной почечной недостаточности [3], повышает склонность почек к развитию прогрессирующей хронической болезни почек [4].

Анализируя данные литературы, посвященные изучению возрастных особенностей почек, можно отметить достаточное количество публикаций, посвященных возрастным изменениям клубочков почечных телец [5 – 7].

Известно, что в почке функционируют два структурно и функционально различных круга кровообращения: кортикальный и юкстамедуллярный [8]. В литературе мы не нашли данных о возрастных изменениях артериального русла в корковом веществе, его юкстамедуллярной зоне и в мозговом веществе почек. Не были проанализированы результаты морфометрии артериальных сосудов почек у людей различного возраста.

Цель исследования — изучить структурные преобразования архитектоники интраорганных артериальных сосудов почек в возрастном аспекте.

Материал и методы

Возрастные особенности архитектоники внутриорганных артериальных сосудов изучены на 150 почках людей различного возраста (по возрастной периодизации института возрастной физиологии Российской АМН 1969 г.): 24 почки — юношеского возраста, 28 — I зрелого периода, 32 — II зрелого периода, 34 — людей пожилого возраста, 32 — людей старческого возраста и долгожителей.

Включающим фактором при исследовании были общепринятые критерии нормы. Исключающим фактором из исследования являлись заболевания сердечно-сосудистой системы и почек в анамнезе.

Для оценки кровоснабжения почек на ангиограммах определяли артериопочечный индекс (соотношение суммарной площади поперечных сечений артериальных сосудов к площади почки в %) [9].

При макромикроскопическом методе для инъекции почечных артерий использовали водную взвесь черной туши. На макромикроскопических препаратах определяли: количество сосудистых клубочков почечных телец в срезе почечной ткани на единицу площади (1 см^2) и в единице объема (1 см^3), общее количество сосудистых клубочков почечных телец в корковом веществе почки, средний объем одного сосудистого клубочка и средний объем клубочковой массы коркового вещества почки, а также относительное содержание артериальных сосудов в корковом веществе, его юкстамедуллярной зоне и в мозговом веществе почек [9, 10].

Для обобщения различных по феноменологии и разности морфометрических показателей, полученных

при анализе ангиограмм и макромикроскопических препаратов, определяли обобщающий критерий изменения артериального русла почек, в том числе и микрососудов, — индекс артериального русла почек [9].

Оценку статистической значимости данных проводили по программе Statistica 4. Различия между группами показателей признаны значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе ангиограмм почек выявлено равномерное заполнение контрастным веществом всех звеньев артериального русла, включая дуговые и междольковые артерии. В почках людей пожилого и старческого возраста появляется извилистость междольковых артерий, сосудистый рисунок на периферии становится более редким (за счет уменьшения диаметра внутриорганных артерий и их числа).

В юношеском и зрелом возрасте заметна разница между диаметрами артериальных ветвей смежных порядков (рис. 1а,б), а в пожилом и старческом возрасте (рис. 1в,г) она выражена максимально.

В почках людей юношеского возраста обнаружены относительно большие диаметры почечных артерий и их ветвей первого порядка (табл.1), ветви следующих порядков имеют относительно меньший диаметр, чем в других возрастных группах.

Для характеристики возрастной адаптации артериального русла почек на ангиограммах определяли артериопочечный индекс — соотношение суммарной площади поперечных сечений артериальных сосудов к площади почки в %. Установлено, что цифровое значение артериопочечного индекса максимально у юношей — $34 \pm 0,5 \%$. Артериопочечный индекс плавно уменьшается в зрелом возрасте до $19 \pm 0,8 \%$ и до $13,2 \pm 0,8 \%$ у долгожителей.

При анализе макромикроскопических препаратов в юношеском и зрелом возрастных периодах отмечены равномерное заполнение тушью всех звеньев артериального русла как в корковом, так и в мозговом веществе, монотонность диаметров просветов на протяжении сосудов, четкие контуры сосудов, равномерное инъецирование клубочков. В корковом веществе почки перитубулярная капиллярная сеть густая, капилляры на всем протяжении имеют равномерный диаметр (рис. 2а,в). В пожилом и старческом возрасте и у долгожителей перитубулярная капиллярная сеть становится редкой, в ней появляются извилистости и микроварикозности (рис. 2 – б, г).

В юношеском возрасте в мозговом веществе почек выявляются петли прямых артериол (рис. 3а), в зрелом возрасте заметна концентрация прямых артериол в пучки (рис. 3б), а в старческом возрасте и у долгожителей (рис. 3в,г) — извилистость, сужения и расширения артериальных сосудов.

С увеличением возраста от юношеского до пожилого обнаружено увеличение диаметров всех звеньев артериального русла почек как коркового, так и мозгового вещества с последующим их уменьшением в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей (табл. 2).

Обнаружено и уменьшение количества сосудистых клубочков в почке с увеличением возраста. Доля клубочковой

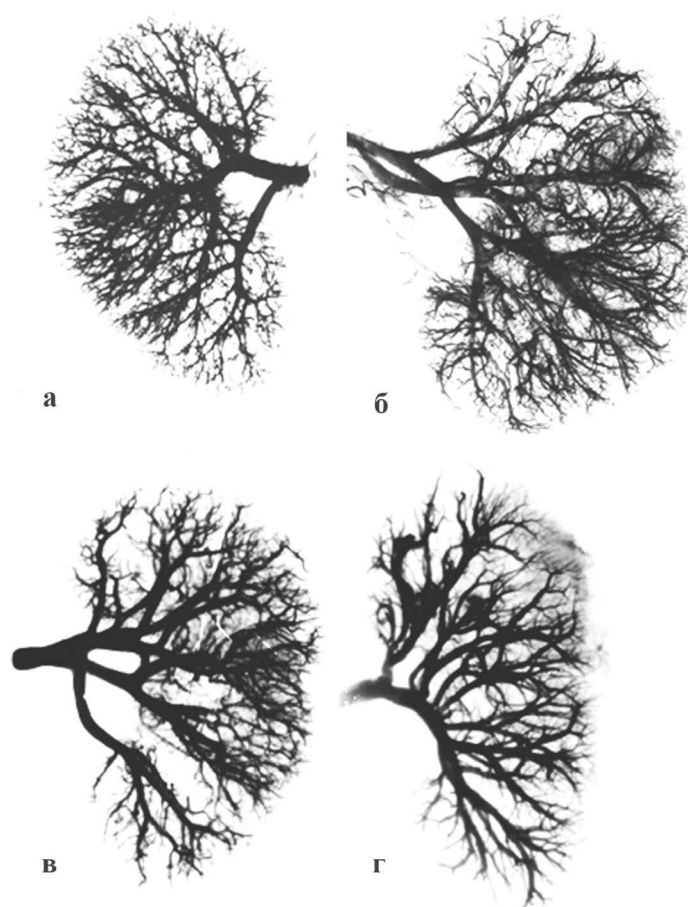


Рисунок 1. Фотография с рентгенограммы артериальных сосудов почки юноши 16 лет (а), женщины 39 лет (б), женщины 60 лет (в) и женщины 71 года (г). Инъекция сосудов контрастной свинцовой массой.
Figure 1. A photograph from a roentgenogram of the arterial vessels of the kidneys of a young man of 16 years (a), women of 39 years (б), women of 60 years (в) and women of 71 years (г). Vascular injection with a contrasting lead mass.

Таблица / Table 1

Возрастная динамика диаметров просвета внутриорганных артерий почек (в мкм); $p < 0,05$
Age dynamics of lumen diameters of intra-organ arteries of kidneys (in microns); $p < 0,05$

Артерии Arteries	Возрастные периоды Age period					
	Юношеский Youthful	1 зрелый 1 Mature	2 зрелый 2 Mature	Пожилой Elderly	Старческий Senile	Долгожители Long-livers
Почечная Renal	5400,0±103,7	5200,7± 9,2	4700,5±83,5	4500,4± 86,9	4300,7±94,8	4300,5± 113,5
Ветви I порядка Branches I of order	4200,6±63,4	3900,8±54,8	3500,4±44,7	2900,4± 48,1	2800,5±46,5	2700,5±52,5
Сегментарные Segmental	604,9±34,1	951,7±25,6	950,7±17,8	936,8± 22,4	926,9±29,3	920,1±32,5
Междольковые Interlobar	328,7±15,7	339,8±10,3	370,5±11,8	364,7± 12,4	356,3±13,2	340,9±14,7
Дуговые Arcuatae	140,5±8,5	172,4±5,1	190,6±5,8	183,9±7,2	170,2±8,9	165,4±11,3
Междольковые Interlobular	87,6±4,5	105,6±2,1	112,7±1,0	110,0±1,2	100,5±2,3	97,3±4,8

массы в корковом веществе почки уменьшается от $30,6 \pm 1,2$ % в юношеском возрасте, до $20,0 \pm 0,8$ % – в старческом возрасте и до $15,0 \pm 1,7$ % – у долгожителей, а общее количество клубочков в почке уменьшается от $2,3 \pm 0,2$ млн в юношеском возрасте, до $1,5 \pm 0,2$ млн – у долгожителей [9].

В почках человека происходят значительные изменения относительного содержания артериальных сосудов, включая и микрососуды. Как показали настоящие исследования [9], по сравнению с юношеским возрастом, в возрасте от 35 лет и старше обнаружено уменьшение показателя относительного содержания артериальных сосудов во всех зонах почки, при этом наиболее выражено оно в корковом веществе. В старческом возрасте и у долгожителей, по сравнению с юношеским возрастом, относительное содержание артериальных сосудов в корковом веществе

уменьшается в 6 раз, в юкстамедуллярной зоне — в 4 и в мозговом веществе — в 2 раза.

При комплексной интегративной оценке возрастной перестройки интраорганного артериального русла почек [9] в качестве норматива было выбрано значение индекса артериального русла почек в юношеском возрасте, а отклонения от него оценивали в баллах (табл. 3). Так значение индекса артериального русла, включающее 7 исходных составляющих, в юношеском возрасте оценивается в 7 баллов, в пожилом возрасте — в 23 балла, а в старческом возрасте и у долгожителей достигает 28 баллов.

Анализируя результаты, представленные в табл. 3, можно отметить максимальные возрастные изменения внутриорганных артерий почек по значениям артерио-

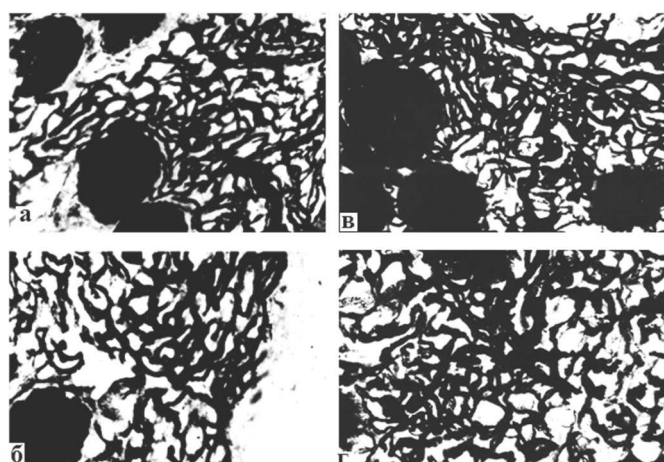


Рисунок 2. Артериальные сосуды в субкапсулярной (а, б) и средней зоне (в, г) коркового вещества почки мужчины 24 лет (а), женщины 58 лет (б), мужчины 37 лет (в) и женщины 88 лет (г). Инъекция сосудов черной тушью. Об. 15, ок. 7.

Figure 2. Arterial vessels in the subcapsular (a, b) and middle zone (v, г) of the cortex of the kidney of a man 24 years old (a), women 58 years old (б), men 37 years old (в) and women 88 years old (г). Injection of vessels with black ink. Lens 15, eyepiece 7.

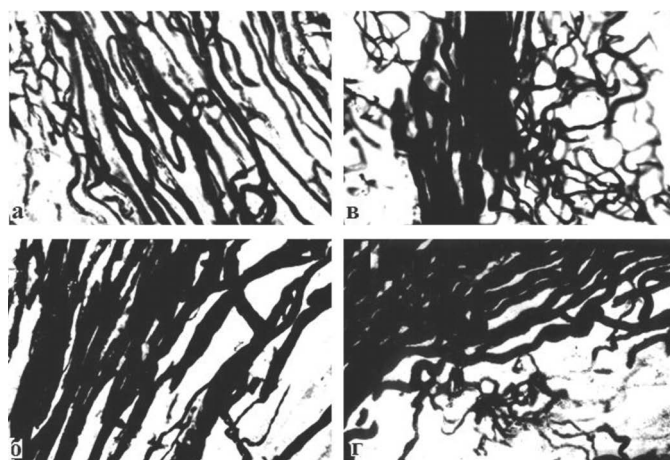


Рисунок 3. Артериальные сосуды мозгового вещества почки мужчины 18 лет (а), женщины 55 лет (б), мужчины 74 лет (в) и женщины 88 лет (г). Инъекция сосудов черной тушью. Об. 15, ок. 7.

Figure 3. Arterial vessels of the medulla of the kidney of a man 18 years old (a), women 55 years old (б), men 74 years old (в) and women 88 years old (д). Injection of vessels with black ink. Lens 15, eyepiece 7.

Таблица / Table 2

Возрастная динамика изменения диаметров капиллярных клубочков почечных телец и просвета микрососудов (в мкм); ($p < 0,05$)
Age dynamics of changes in capillary glomerular diameters of renal cells and microvascular lumen (in microns); ($p < 0.05$)

Микрососуды <i>Microvessels</i>	Возрастные периоды <i>Age period</i>					
	Юношеский <i>Youthful</i>	1 зрелый <i>1 Mature</i>	2 зрелый <i>2 Mature</i>	Пожилой <i>Elderly</i>	Старческий <i>Senile</i>	Долгожители <i>Longlivers</i>
Интракортикальный клубочек (ИК) <i>Intracortical glomerulus (IG)</i>	138,7 ± 2,5	148,6 ± 1,1,2	156,8 ± 0,6	156,8 ± 0,5	141,8 ± 1,9	131,6 ± 3,7
Приносящая артериола ИК <i>Afferent glomerular arteriole (IG)</i>	32,0 ± 0,9	34,0 ± 0,5	34,2 ± 0,2	34,2 ± 0,3	34,0 ± 0,8	33,9 ± 0,9
Выносящая артериола ИК <i>Efferent glomerular arteriole (IG)</i>	18,5 ± 0,6	19,1 ± 0,4	19,3 ± 0,6	19,5 ± 0,7	19,7 ± 0,9	19,6 ± 1,2
Перитубулярные капилляры коркового вещества <i>Peritubular capillaries of renal cortex</i>	14,2 ± 0,9	13,7 ± 0,3	13,8 ± 0,7	12,9 ± 0,2	12,0 ± 0,9	12,0 ± 0,8
Юкстамедуллярный клубочек (ЮМК) <i>Juxtamedullary glomerulus (JMG)</i>	178,8 ± 2,3	191,7 ± 1,6	201,6 ± 1,7	191,6 ± 1,9	138,1 ± 2,4	136,6 ± 2,9
Приносящая артериола ЮМК <i>Afferent glomerular arteriole (JMG)</i>	29,7 ± 0,8	25,6 ± 0,6	26,0 ± 0,1	24,3 ± 0,2	23,3 ± 0,5	22,5 ± 1,2
Выносящая артериола ЮМК <i>Efferent glomerular arteriole (JMG)</i>	23,5 ± 1,0	23,2 ± 0,8	23,0 ± 0,2	22,2 ± 0,1	18,5 ± 0,4	18,0 ± 0,9
Прямые артериолы <i>Vasa recti</i>	17,5 ± 0,9	23,7 ± 0,7	23,7 ± 0,3	22,8 ± 0,4	22,4 ± 0,5	21,2 ± 0,8
Перитубулярные капилляры мозгового вещества <i>Peritubular capillaries of renal medulla</i>	7,0 ± 0,2	10,7 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,2 ± 0,2	8,2 ± 0,3

почечного индекса, выявленным на ангиограммах. Менее выражены возрастные изменения относительного содержания артериальных сосудов в корковом и мозговом веществе почек, выявленные на макромикроскопических препаратах. Минимально выражены возрастные изменения морфометрических показателей сосудов микроциркуляторного русла почек.

Обсуждение

Выявлено уменьшение количества сосудистых клубочков в почке, доли клубочковой массы в корковом веществе почки с увеличением возраста.

Это соответствует данным литературы о том, что с увеличением возраста независимо от пола, объем почки человека уменьшается [11], причем объем коркового вещества почек уменьшается, а объем мозгового вещества к старческому возрасту увеличивается [12]. Это прогрессивное корковое истончение связано с потерей количества функционирующих нефронов [13].

Морфологические изменения в почках при старении можно охарактеризовать как прогрессирующий нефросклероз, развивающийся на фоне возрастных изменений

сосудов, прежде всего, в сосудистых клубочках юкстамедуллярных телец [11]. В нормальной почке [14] было выявлено от 0,4 % (в детском возрасте) до 3,6 % (в пожилом возрасте) сморщенных клубочков. Несмотря на дегенерацию в старческом возрасте одной трети клубочков, функциональная потеря всегда меньше за счет имеющегося резерва малодействующих нефронов [15].

Эти данные вступают в противоречие с данными, полученными при гистологическом исследовании аутопсийного материала другими авторами [6,16], о том, что глобальный склероз наиболее выражен в подкапсулярной, внешней коре, и это приводит к компенсаторному расширению преимущественно юкстамедуллярных клубочков.

По данным авторов, изучающих гистологические срезы биоптатов почек здоровых доноров, нефросклероз обнаружен в 2,7 % биопсий доноров моложе 30 лет, 58 % доноров 60–69 лет и 73 % доноров старше 70 лет [5]. Как гипертрофия нефронов, так и гломерулосклероз в здоровых почках коррелируют с увеличением возраста и умеренной гипертензией, а потеря нефронов при старении связана либо с усилением гломерулосклероза, либо с уменьшением объема коры, что соответствует атрофии и реабсорбции глобально склеротических клубочков и гипертрофии оставшихся не-

Таблица / Table 3

**Возрастные изменения показателей артериального русла почек (в баллах)
и индекса артериального русла почек ($p < 0,05$)**
Age-related changes in renal arterial bed indices (in points) and renal arterial bed index ($p < 0.05$)

Исходное составляющее <i>The source component</i>	*Базисное составляющее <i>Basic component</i>	Возрастные периоды <i>Age period</i>					
		Юноше- ский <i>Youthful</i>	1 зрелый <i>1 Mature</i>	2 зрелый <i>2 Mature</i>	Пожилой <i>Elderly</i>	Старческий <i>Senile</i>	Долгожи- тели <i>Longlivers</i>
1		1	3	4	5	5	5
	*	1	3	4	5	5	5
2		1	2	4	3	5	5
3		1	5	5	5	5	5
	*	2	7	9	8	10	10
4		1	3	3	3	4	4
5		1	2	2	3	4	4
6		1	2	2	2	2	2
7		1	2	2	2	3	3
	*	4	9	9	10	13	13
Индекс артериального русла почек <i>Index of the arterial bed of kidney</i>		7	19	22	23	28	28

Примечение: 1 — артериопочечный индекс в %; 2 — относительное содержание артериальных сосудов в корковом веществе (усл. ед.); 3 — относительное содержание артериальных сосудов в мозговом веществе (усл. ед.); 4 — доля клубочковой массы в корковом веществе (в %); 5 — количество клубочков в почке (млн.); 6 — диаметр клубочков интракортикальных почечных телец (мкм); 7 — диаметр клубочков юкстамедуллярных почечных телец (мкм).

Note: 1 — arteriopochечny index in %; 2 — the relative content of arterial vessels in the cortical substance (cont. units); 3 — the relative content of arterial vessels in the cerebral substance (cont. units); 4 — the share of the glomerular mass in the cortical substance (in %); 5 — number of glomeruli in the kidney (mln); 6 — diameter of renal corpuscles glomeruli intracortical (μm); 7 — diameter of renal corpuscles glomeruli juxtamedullary (μm).

фронов [7]. Однако эти авторы не уточняют, в каких зонах коркового вещества наиболее выражено склерозирование.

В старших возрастных периодах перитубулярная капиллярная сеть становится редкой, в ней появляются извилистости и микроварикозности. Подобные возрастные изменения микроциркуляторного русла почек связаны со склеротическим процессом и облитерацией капилляров, и очевидно, обуславливают ухудшение с возрастом гемодинамики в почках. Кроме того, в почках стареющих людей происходит значительное уменьшение относительного содержания артериальных сосудов, включая и микрососуды. Таким образом, наши данные дополняют и уточняют морфологические обоснования сведениям о возрастном ухудшении кровоснабжения почек [11,17].

Выявленные изменения архитектоники артериальных сосудов в различных зонах почки определяют возможности юкстамедуллярного шунтирования при срочной адаптации в норме. С увеличением возраста диапазон приспособительных возможностей сосудистого русла почек стареющих людей уменьшается по сравнению с таковыми у людей юношеского и зрелого возраста.

Настоящие данные подтверждают выводы авторов [18,19] о том, что главная физиологическая особенность старения состоит в замедлении процессов адаптации.

Выводы

1. Возрастные изменения ангиоархитектоники почек людей старших возрастных групп, выявленные рентгеноанатомическим методом, характеризуются уменьшением артериопочечного индекса.
2. В почках людей старших возрастных групп происходят значительные изменения относительного содержания артериальных сосудов, включая и микрососуды.
3. Наиболее значительны возрастные изменения внутриорганных артерий до междольковых включительно. Наименее выражены возрастные изменения морфометрических показателей микрососудов почек.
4. С увеличением возраста диапазон приспособительных возможностей сосудистого русла почек стареющих людей уменьшается по сравнению с таковыми у людей зрелого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention: *The State of Aging and Healthy in America*. - Atlanta, GA, Createspace Independent Publisher, 2013.
2. European Commission: *The 2015 Ageing Report Economic and budgetary projections for the 28 EU Member States (2013-2060)*. - Eur Econ 3; 2015.
3. Zhou X.J., Rakheja D., Yu X., Saxena R., Vaziri N.D., Silva F.G. The aging kidney. // *Kidney Int.* - 2008. - V.74(6). - P. 710-720. doi: 10.1038/ki.2008.319.
4. O'Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. Renal Aging: Causes and Consequences. // *J Am Soc Nephrol.* - 2017. - V.28(2). - P.407-420. doi: 10.1681/ASN.2015121308.
5. Rule A.D., Amer H., Cornell L.D., Taler S.J., Cosio F.G., et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. // *Ann Intern Med.* - 2010. - V.152(9). - P.561-567. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00006.
6. Stojanović V.R., Jovanović I.D., Ugrešević S.Z., Vasović L.P., Živković V.S., et al. Morphometric analysis of nonsclerotic Glomeruli size and connective tissue content during the aging process. // *Scientific World Journal.* - 2012. -2012:845046. doi: 10.1100/2012/845046.
7. Denic A., Alexander M.P., Kaushik V., Lerman L.O., Lieske J.C., et al. Detection and clinical patterns of nephron hypertrophy and nephrosclerosis among apparently healthy adults. // *Am J Kidney Dis.* - 2016. - V. 68(1). - P. 58-67 doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.029.
8. Trueta J., Barclay A.E., Daniel P.N., Franklin K.J., Prichard M.M.L. *Studies of the renal circulation*. - Oxford; 1947.
9. Каплунова О.А. *Кровеносные сосуды почек*. - Ростов-на-Дону: Наука-Спектр; 2008.
10. Автандилов Г.Г., Зукакова И.Б. К методике морфометрического исследования почек // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 1975. - Т. 90, №7. - С. 122-124.
11. Асфандияров Ф.Р., Кафаров Э.С. Изменение объемов сосудистого русла коркового и мозгового вещества почки в процессе старения // *Успехи геронтологии*. -2010. - Т.23, №1. - С. 90-92.
12. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man // *Anat. Rec.* - 1992. - V. 232(2). - P. 194-201. DOI: 10.1002/ar.1092320205
13. Lerma E.V. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney // *Clinics in Geriatric Medicine*. - 2009. - V.25, Is.3. - P.325-329. doi: 10.1016/j.cger.2009.06.007.
14. Шулуток Б.И. *Патология почек. Клинико-морфологическое исследование*. - Л.: Медицина; 1988.
15. Kappel B., Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerotic glomeruli in the normal human kidney related to age and sex. A quantitative study // *Virchow's Arch.* - 1980. - V.387. -N 3. - P. 271-277.
16. Newbold K.M., Sandison A., Howie A.J. Comparison of size of juxtamedullary and outer cortical glomeruli in normal adult kidney // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* - 1992. - V.420(2). - P.127-129. DOI: 10.1007/bf02358803
17. Максимов В.Ф. Микроциркуляция почек в возрастном аспекте и при артериальной гипертонии // *Научные труды Новосибирского медицинского института*. - Новосибирск. - 1976. - Т. 84. - С. 110-112.
18. Парашенко Н.А. Возрастные особенности почечной гемодинамики у здоровых людей // *Врачебное дело*. - 1979. - №7. - С. 41-48.

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention: *The State of Aging and Healthy in America*. Atlanta, GA, Createspace Independent Publisher, 2013.
2. European Commission: *The 2015 Ageing Report Economic and budgetary projections for the 28 EU Member States (2013-2060)*. Eur Econ 3; 2015.
3. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int.* 2008;74(6):710-720. doi: 10.1038/ki.2008.319.
4. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):407-420. doi: 10.1681/ASN.2015121308.
5. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):561-567. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00006.
6. Stojanović VR, Jovanović ID, Ugrešević SZ, Vasović LP, Živković VS, et al. Morphometric analysis of nonsclerotic Glomeruli size and connective tissue content during the aging process. *Scientific World Journal.* 2012;2012:845046. doi: 10.1100/2012/845046.
7. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, Lerman LO, Lieske JC, et al. Detection and clinical patterns of nephron hypertrophy and nephrosclerosis among apparently healthy adults. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):58-67 doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.029.
8. Trueta J, Barclay AE, Daniel PN, Franklin KJ, Prichard MML. *Studies of the renal circulation*. Oxford; 1947.
9. Kaplunova OA. *Blood vessels of the kidneys*. Rostov-na-Donu: Nauka-Spektr; 2008. (in Russ.)
10. Avtandilov GG, Zukakova IB. To the method of morphometric study of the kidneys. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1975;90(7):122-124. (in Russ.)
11. Asfandiyarov FR, Kafarov ES. Change of volume of cortical and medulla vessels in aging process. *Advances in Gerontology.* 2010;23(1):90-92. (in Russ.)
12. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat. Rec.* 1992;232(2):194-201. DOI: 10.1002/ar.1092320205
13. Lerma EV. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2009;25(3):325-329. doi: 10.1016/j.cger.2009.06.007.
14. Shulutko BI. *Pathology of the kidneys. Clinical and morphological study*. L.: Medicina; 1988. (in Russ.)
15. Kappel B, Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerotic glomeruli in the normal human kidney related to age and sex. A quantitative study. *Virchow's Arch.* 1980;387(3):271-277.
16. Newbold KM, Sandison A, Howie AJ. Comparison of size of juxtamedullary and outer cortical glomeruli in normal adult kidney. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420(2):127-129. DOI: 10.1007/bf02358803
17. Maksimov VF. Microcirculation of the kidneys in the age aspect and with arterial hypertension. *Lymphatic and circulatory pathways. Scientific works of the Novosibirsk Medical Institute.* Novosibirsk; 1976;84:110-112. (in Russ.)
18. Parashchenko NA. Age-related features of renal hemodynamics in healthy people. *Medical practice.* 1979;7:41-48. (in Russ.)
19. Bolgov YuA. The method of systematic study of general patterns in human development. *Medical practice.* 1985;8:5-8. (in Russ.)

-
19. Болгов Ю.А. Метод системного изучения общих закономерностей в развитии человека // *Врачебное дело*. - 1985. - №8. - С. 5-8.

Информация об авторе

Каплунова Ольга Антониновна, д.м.н., проф., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5860-112X. E-mail: kaplunova@bk.ru.

Information about the author

Olga A. Kaplunova, Dr. Sci (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5860-112X. E-mail: kaplunova@bk.ru.

Получено / Received: 21.10.2019

Принято к печати / Accepted: 13.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.248-83-71

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-59-65

Особенности протеомного профиля сыворотки крови детей с бронхиальной астмой, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы

А.А. Лебедеенко, А.А. Афонин, И.Г. Логинова, О.Е. Семерник, В.О. Гунько,
И.А. Аллилуев, А.В. Ларичкин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: протеомный анализ сыворотки крови детей с бронхиальной астмой (БА), имеющих в анамнезе указание на патологию перинатального периода. **Материалы и методы:** проведено комплексное обследование детей, страдающих БА, и пациентов контрольной группы с использованием протеомного анализа сыворотки крови. Протеомный анализ сыворотки крови осуществляли с помощью двумерного высокоразрешающего гель-электрофореза с последующей окраской гелей флуоресцентным красителем и времяпролетной MALDI-масс-спектрометрии. Белки идентифицировали с использованием алгоритма анализа пептидного фингерпринта Mascot MS и белковой базы данных Swiss-Prot. **Результаты:** сравнительный анализ протеомного профиля сыворотки крови детей, перенесших патологию ЦНС в перинатальном периоде и с развившейся в последующем БА, и пациентов контрольной группы позволил установить, что продукция ряда белков снижена при указанной патологии. Были идентифицированы белки в диапазоне молекулярных масс 16-33 кДа ($p < 0,05$): глутатионпероксидаза 3, транстиретин, а также компоненты системы комплемента C4B и C3. **Заключение:** модификация продукции данных белков свидетельствует о наличии повреждений на молекулярном уровне, приводящих к метаболическим и функциональным нарушениям в организме больного БА, имеющего в анамнезе указание на патологию перинатального периода.

Ключевые слова: бронхиальная астма, протеомный анализ, перинатальное поражение ЦНС, дети, диагностика.

Для цитирования: Лебедеенко А.А., Афонин А.А., Логинова И.Г., Семерник О.Е., Гунько В.О., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В. Особенности протеомного профиля сыворотки крови детей с бронхиальной астмой, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):56-62. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-59-65

Контактное лицо: Александр Анатольевич Лебедеенко, leb.rost@rambler.ru.

Features of proteomic profile of blood serum of children with bronchial asthma who underwent perinatal central nervous system damage

A.A. Lebedenko, A.A. Afonin, I.G. Loginova, O.E. Semernik., V.O. Gunko, I.A. Alliluev, A.V. Larichkin

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia

Objective: proteomic analysis of blood serum of children with bronchial asthma with a history of indication of the pathology of the perinatal period. **Materials and methods:** a comprehensive examination of children suffering from asthma and patients of the control group using proteomic analysis of blood serum was carried out. Proteomic analysis of blood serum was performed using two-dimensional high-resolution gel electrophoresis followed by staining of gels with fluorescent dye and time-of-flight MALDI mass spectrometry. The proteins were identified using Mascot MS peptide fingerprint analysis algorithm and Swiss-Prot protein database. **Results:** comparative analysis of the proteomic profile of blood serum of children with pathology of the central nervous system in the perinatal period and developed in the subsequent bronchial asthma and control group patients allowed to establish that number proteins products were reduced in this disease. The proteins in the molecular mass range 16-33 kDa ($p < 0.05$) were identified: glutathione peroxidase 3, transthyretin and system components complement C4B and C3. **Conclusion:** modification of the production of these proteins indicates the presence of damage at the molecular level, leading to metabolic and functional disorders in the body of a patient with asthma having a history of indicating the pathology of the perinatal period.

Key words: bronchial asthma, proteomic analysis of perinatal lesion of Central nervous system, children, diagnostics.

For citation: Dar'in E.V. Non-suicidal self-harming behavior of adolescents. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):59-65. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-59-65

Corresponding author: Alexander An. Lebedenko, leb.rost@rambler.ru.

Введение

В последние годы уделяется большое внимание изучению состояния здоровья детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС. По данным современной литературы, новорожденные, перенесшие гипоксию-ишемию в перинатальном периоде, в последующие периоды детства имеют неврологический дефицит различной степени тяжести в виде задержки нервно-психического и двигательного развития, минимальных дисфункций мозга, нарушений социальной адаптации, детского церебрального паралича, эпилепсии [1,2]. В то же время, у детей и подростков с последствиями перинатального поражения ЦНС часто имеются функциональные изменения со стороны разных органов и систем [3]. В качестве сопутствующих состояний отмечаются заболевания гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, иммунной систем. В последнее время особое внимание уделяется патологии бронхолегочной системы, в том числе такому тяжелому хроническому заболеванию как бронхиальная астма. Доказано, что перинатальные повреждения способствуют частому развитию бронхиальной обструкции у детей первых лет жизни [4]. Однако, для того чтобы полностью раскрыть патогенетические механизмы формирования БА у детей, необходимо комплексное обследование с применением современных методов диагностики.

Цель исследования — протеомный анализ сыворотки крови детей с БА, имеющих в анамнезе указание на патологию центральной нервной системы в перинатальном периоде.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели на базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета были обследованы 124 пациента с установленным диагнозом БА. Диагноз БА был верифицирован согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017 [5]. Из числа обследованных пациентов были выбраны дети со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, имеющие указание в анамнезе на перенесенную патологию ЦНС перинатального периода. Контрольную группу составили пациенты I и IIa групп здоровья, сопоставимые по полу и возрасту с основной выборкой обследованных больных. Средний возраст детей составил $11,0 \pm 0,73$ лет.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, поставленного не ранее чем за 6 месяцев до обследования пациентов; наличие в анамнезе патологии перинатального периода, отсутствие сопутствующих хронических заболеваний со стороны других органов и систем.

Критерии исключения: больные с неуточненным диагнозом БА; больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и др.); возраст пациентов больше 18 лет.

Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование, включающее сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, определение общего и аллергенспецифических IgE, а также исследование функции внешнего дыхания с применением пикфлоуметрии, спирографии и бодиплетизмографии. Все исследования выполнены по стандартным методикам.

В группе больных БА с патологией перинатального периода также проведено протеомное исследование сыворотки крови. Материалом для исследования служила сыворотка крови, аликвоты которой хранили в присутствии коктейля ингибиторов протеаз (Thermo Fisher Scientific, США) при -86°C до проведения исследования. Обедненные сыворотки (удаление альбумина и иммуноглобулина G) проводили с использованием коммерческих наборов Aurum Serum Protein Mini Kit (Bio-Rad, США) согласно протоколу фирмы производителя. Затем обедненные образцы концентрировали и обессоливали на пористых фильтрах Amicon Ultra 10kDa (Millipore, США).

Фракционирование белков сыворотки проводили методом двумерного электрофореза (2Д-ЭФ) в полиакриламидном геле [6]. Первое направление 2Д-ЭФ — изоэлектрофокусирование — осуществляли с использованием иммобилизованных стрипов с градиентом $\text{pH} = 3-10$ (ReadyStripIPGStrips, «Bio-Rad», США) на приборе Protein IEF Cell («Bio-Rad», США). Второе направление электрофореза (вертикальный ДДС-Na-электрофорез в 12,5 % ПААГ) проводили в камере Protean II xi Multi-Cell («Bio-Rad», США) при силе тока 10 mA нагель в течение 18 часов. Для визуализации белковых пятен в гелях (после завершения 2-ого направления 2Д-ЭФ), электрофореграммы окрашивали флуоресцентным красителем Flamingo («Bio-Rad», США) согласно протоколу производителя, сканировали на приборе ChemidocMP (Bio-Rad, США) и сохраняли в TIFF-формате. Анализ гелей, включающий сопоставление пятен на электрофореграммах, полученных из разных образцов, проводился с помощью специальной программы компьютерного анализа изображений PDQuest версии 8.0.1. (Bio-Rad, США).

Белковые пятна, представлявшие интерес, вырезали из геля, подвергали трипсинолизу согласно методике [7] и смешивали с матрицей. В качестве матрицы использовалась 2,5-дигидроксibenзойная кислота (Bruker, Германия). Масс-спектры триптических гидролизатов белков были получены на MALDI-TOF-масс-спектрометре Microflex LRF (Bruker Daltonics, Германия). Для получения и анализа масс-спектров использовали программы FlexControl версии 3.4 и FlexAnalysis версии 3.4 (Bruker Daltonics, Германия). Для идентификации белков использовали программу BioTools версии 3.2 (Bruker Daltonics, Германия). По масс-листу каждого белкового пятна производился поиск по базе данных Swiss-Prot (2013_12) с использованием локальной версии программы Mascot Search 2.4.1 (Matrix Science, США).

После вырезания белкового пятна из геля и процедуры трипсинолиза идентификацию белков проводили методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии [7]. Масс-спектры триптических пептидов получали на масс-спектрометре Autoflex II («Bruker Daltonics», Германия) и анализировали с использованием опции Peptide Fingerprint программы Mascot MS Search (Matrix Science, США) и баз данных

NCBI и Swiss-Prot, принимая точность определения массы ионов равной 0,01 %. Результаты идентификации белков принимались как достоверные при уровне значимости не менее 95 % и показателе сиквенс-покрытия не менее 60 %. Сравнительный анализ протеомных карт осуществляли по виртуальным интегрированным «мастер-гелям» двумерных электрофореграмм амниотической жидкости (программа PDQuest, «Bio-Rad», США).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0. фирмы StatSoft. Inc.). Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и χ^2 -критерий (для таблиц 2x2 — в точном решении Фишера). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ протеомного профиля сыворотки крови больных в анамнезе имевших перинатальное поражение ЦНС, страдающих БА, и пациентов контрольной группы позволил установить, что продукция ряда белков снижена при указанной патологии, среди которых были идентифицированы белки в диапазоне молекулярных масс 16-33 кДа ($p < 0,05$): глутатионпероксидаза 3 (GPX3), транстиретин (TTHY), а также компоненты системы комплемента C4B (CO4B) и C3 (CO3) [см. табл. 1].

Обсуждение

Глутатионпероксидаза 3 (GPx3) или плазматическая глутатионпероксидаза — внеклеточный тетрамерный Se-содержащий фермент. GPx3 восстанавливает перекись водорода до воды путем окисления глутатиона [8]. Кроме того, в отличие от каталазы, действие которой она дополняет, GPx3 способна обезвреживать в присутствии глутатиона также органические гидропероксиды, а именно перекиси липидов, образующиеся в результате воздействия свободных радикалов на полиненасыщенные липидные мембраны и продукты реакции, катализируемой липооксигеназой [8]. Кроме того, еще одним кофактором для глутатионпероксидазы, как было показано, является S-нитрозоглутатион (GSNO), в результате реакции происходит высвобождение оксида азота [8]. S-нитрозоглутатион, в свою очередь, индуцирует экспрессию гена GPx3, в то время как сверхэкспрессия супероксиддисмутазы предотвращает ее индукцию [8].

На долю GPx3 приходится почти 50 % от активности всех глутатионпероксидаз в легочной ткани и бронхах [9], что особенно важно, так как дыхательная система в силу своих структурных и физиологических особенностей подвергается множеству внутренних и внешних воздействий, приводящих к избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) [10]. GPx3 необходима для удаления токсичных продуктов окисления липидов

Таблица / Table 1

Дифференциально-экспрессирующие белки сыворотки крови детей, страдающих бронхиальной астмой, имевших в анамнезе патологию перинатального периода
Differential-expressing serum proteins of children suffering from bronchial asthma having a history of the perinatal period pathology

Название белка <i>Protein names</i>	№ в Swiss-Prot <i>№ Swiss-Prot</i>	Мм, кДа <i>Mass (Da)</i>	БА <i>Asthma</i>	Название гена <i>Gene names</i>	Цитогенетическая локация <i>Cytogenetic location</i>	Локализация <i>Location</i>	Молекулярная функция <i>Molecular function</i>	Биологический процесс <i>Biological process</i>
GPX3	P22352	25,8	↓	GPX3	5q33.1	Секретируемый <i>Secreted</i>	Пероксидазная активность <i>Glutathione peroxidase activity</i>	Клеточный ответ на окислительный стресс <i>Secreted</i>
TTHY	P02766	16	↓	TTR	18q12.1	Секретируемый <i>Secreted</i>	Белок-переносчик <i>Protein-carrier</i>	Обмен/перенос лигандов <i>Ligand exchange/transfer</i>
CO4-B	P0C0L5	32,6	↓	C4B	6p21.33	Секретируемый <i>Secreted</i>	Компонент комплемента <i>Component of complement</i>	Активация системы комплемента <i>Complement system activation</i>
CO3	P01024	23	↓	C3	19p13.3	Секретируемый <i>Secreted</i>	Компонент комплемента <i>Component of complement</i>	Активация системы комплемента <i>Complement system activation</i>

Примечание: ↓ — снижение экспрессии белка, Мм-молекулярная масса.

Note: ↓ — decrease of protein expression, Mm-molecular weight.

и H_2O_2 , которые непрерывно генерируются в результате секвестрации и инфильтрации лейкоцитов в легких.

Проведенный протеомный анализ показал, что у всех больных БА отмечается снижение экспрессии данного белка в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми (см. рис. 1). Причем полученные нами результаты согласуются с данным зарубежных исследователей. Так, в работе Youness E.R. и соавт. было показано, что у больных БА отмечается значимое снижение уровня GPx3 в сыворотке крови. При этом у больных с тяжелым течением ее значения гораздо меньше, чем у пациентов со среднетяжелым и легким течением [11]. В исследованиях, проведенных на пациентах с БА, проживающих в Тунисе также было показано значительное снижение уровня GPx3 активности в сыворотке крови [12]. Аналогичные данные получены у больных БА, проживающих в Египте [13]. Причем показано, что чем тяжелее течение заболевания, тем ниже концентрация данного фермента в сыворотке крови: при легкой БА — 27.95 ± 4.77 mU/mL, тогда как при среднетяжелом течении заболевания — 6.03 ± 0.90 mL.

Снижение экспрессии глатионпероксидазы 3 у пациентов основной группы, очевидно, свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты, что создает условия для дисбаланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» и инициируют развитие окислительного стресса, одного из ключевых механизмов возникновения БА, а также может приводить к вторичным патологическим изменениям дыхательных путей и легочной ткани на фоне уже сформировавшегося заболевания.

Идентифицированный нами **транстиретин (ТТНУ)** — тетрамерный белок, синтезируемый, в основном, в печени, которая служит основным его источником в сыворотке, и сосудистом сплетении мозга. Он осуществляющий транспорт тироксина, а также витамина А (ретинола) посредством связывания с ретинол-связывающим белком

(RBP) [14]. Помимо транспортной активности, установлено, что транстиретин является протеазой [14]. Установлено, что экспрессия печеночного ТТНУ подавляется, и, следовательно, уровень этого белка в сыворотке резко снижается во время острофазного ответа — процесса, характеризующегося быстрым перепрограммированием экспрессии генов и метаболизма в ответ на передачу сигналов воспалительных цитокинов [15].

Снижение продукции ТТНУ приводит к нарушению транспорта ретинола — биологически активной формы витамина А, избыток которого накапливается именно в легочной ткани, приводя к образованию ретиноидных метаболитов (ретиноидов). Накопление последних в легочной паренхиме приводит к возрастанию в крови содержания аутоантигенов, усиливается фагоцитоз и межклеточные кооперации, пролиферация и функциональная активность лимфоцитов и полиморфноядерных, кроме того активируется хемотаксис и фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, а также выброс ими лизосомных ферментов. Также ретиноиды способствуют дифференцировке эпителиальных клеток по мукоидному типу, а образующиеся в результате этого мукоциты интенсивнее секретируют слизь, что клинически проявляется значительным нарушением бронхиальной проходимости у больных БА и является одним из компонентов бронхиальной обструкции (ноздрин).

В результате проведенного протеомного анализа сыворотки крови пациентов было установлено снижение концентрации данного белка у пациентов основной группы, по сравнению с контрольной. Аналогичные результаты были получены в рамках зарубежных исследований [16]. Причем снижение уровня ТТНУ также было зарегистрировано в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, у больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА [17].

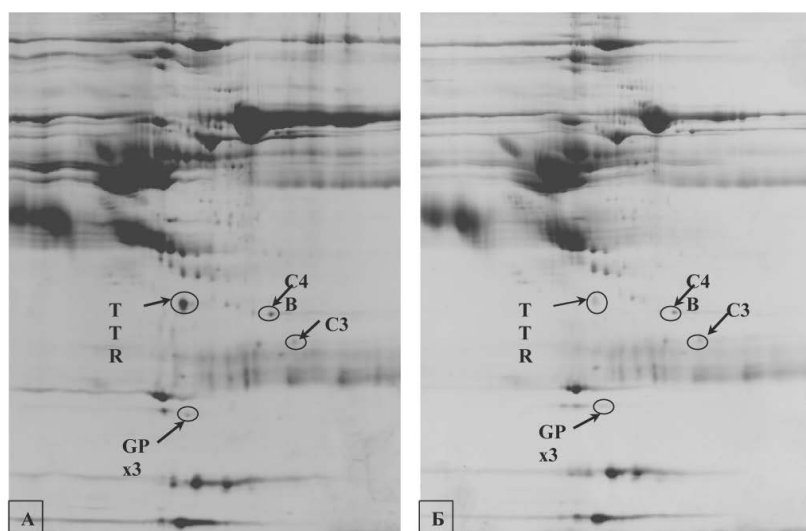


Рисунок 1. Протеомные карты сыворотки крови детей контрольной (А) и основной групп (Б).

Примечание: сокращенные названия белков соответствуют таблице.

Figure 1. Serum proteomic maps of children of control (A) and main groups (B).

Note: abbreviated protein names correspond to the table.

Изменение концентрации транстиретина в сыворотке крови у детей, перенесших в анамнезе перинатальное поражение ЦНС, свидетельствует о наличии нарушений в системе иммунного ответа на молекулярном уровне и объясняет с точки зрения протеомных исследований почему у детей с симптомами экзогенных нарушений развития нервной системы отмечаются значительные изменения как со стороны клеточного, так и гуморального иммунитета, способствующие развитию бронхолегочной патологии [18].

Снижение уровня в сыворотке крови у детей основной группы установлено еще для двух белков — **компонентов системы комплемента C3 и C4b** — белков острой фазы, концентрация которых значительно изменяется во время воспаления и повреждения тканей. C3 участвует в классическом и альтернативном путях активации системы комплемента, C4 — только в классическом пути. Помимо их хемотаксической роли, они вызывают сокращение гладкой мускулатуры, повышают гиперреактивность дыхательных путей и проницаемость сосудов, а также регулируют расширение сосудов в легких [19]. C3 и C4 фракции стимулируют высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, а также регулируют синтез эозинофильного катионного белка и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам, что имеет важное значение в патогенезе БА. Одновременное снижение фракции C3 и C4b компонента связано с их потреблением и указывает на большее участие классического пути, по сравнению с альтернативным путем каскада активации комплемента при БА. Кроме того, сверхактивированный каскад комплемента играет ключевую роль в качестве эффекторов клеточно-опосредованной и гуморальной иммунной системы при повреждении легочной ткани в патогенезе астмы. Результаты наших исследований согласуются с данными авторов, которые также показали снижения концентрации 4-й фракции комплемента у больных неатопической астмой [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Трепилец С.В., Голосная Г.С., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значения определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. // *Педиатрия*. – 2018. – Т.97. – №1 – С. 31-37.
2. Красноуцкая О.Н., Леднева В.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. // *Педиатрия*. – 2018. – Т.97. – №3 – С. 175-179.
3. Шниткова Е.В., Философова М.С., Чемоданов В.В., Соколова С.В., Пронина И.И., Балдаев А.А. Особенности онтогенетического развития детей, перенесших перинатальную гипоксию. // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2007. – Т.12. – № 3-4 – С. 194-195.
4. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной системы и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы. // *Вопросы практической педиатрии*. – 2015. – Т.10. – №1 – С. 7-14.

Принимая во внимание тот факт, что перенесенная ребенком перинатальная гипоксия может привести не только к повреждению нервной системы, но и способствовать нарушению становления и развития иммунной системы у детей старшего возраста и формированию бронхолегочной патологии в будущем. Гипоксия «запускает» механизмы системного воспалительного ответа сначала в локальной зоне, а затем в других органах-«мишенях», что приводит к нарушению барьерных функций, иммунной дезадаптации [20,21]. Таким образом, можно предположить, что снижение концентрации C3 и C4 фракций комплемента у обследованных детей является последствием перенесенных ранее перинатальных поражений ЦНС.

Заключение

Проведенный протеомный анализ сыворотки крови больных БА, имеющих в анамнезе указание на перинатальное поражение ЦНС, выявил несколько дифференцированно выраженных белков по сравнению со здоровыми детьми. Модификация продукции данных белков свидетельствует о наличии повреждений на молекулярном уровне возникших, возможно, в перинатальном периоде, приводящих к метаболическим и функциональным нарушениям в организме больного, страдающего БА. А полученные в ходе данного исследования особенности протеомного спектра у детей с патологией бронхолегочной системы расширяют представления о молекулярных аспектах патогенеза БА, что обеспечит новые возможности для диагностики и терапии этого заболевания у детей.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Trepilec SV, Golosnaya GS, Trepilec VM, Kukushkin EI. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnestic follow-up results. *Pediatrics*. 2018;97(1):31-37. (In Russ).
2. Krasnoruckaya ON, Ledneva VS. Clinical and biochemical indices in diagnosis of developmental disorders in children with consequences of perinatal lesion of the nervous system. *Pediatrics named after G. N. Speransky*. 2018;97(3):175-179. (In Russ).
3. SHnitkova EV, Filosofova MS, Chemodanov VV, Sokolova SV, Pronina II, Baldaev AA. Osobennosti ontogeneticheskogo razvitiya detej, perenesshih perinatal'nyu gipoksiyu. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2007;12(3-4):194-195. (In Russ).
4. Pavlenko VA, Mel'nikova IM, Mizernickij YUL. The prognostic significance of functional parameters of the respiratory system and autonomic nervous system in infants with a history of acute obstructive bronchitis against the background of perinatal lesion of the central nervous system. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(1):7-14. (In Russ).
5. National program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention" 5th ed., Corr. and add. M.: Izd. House "Atmosphere"; 2017. (In Russ).

- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 5-е изд., испр. и доп. – М.: Изд. дом «Атмосфера». – 2017.
- Görg A., Boguth G., Obermaier C., Posch A., Weiss W. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension (IPG-Dalt): the state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems. // *Electrophoresis*. – 1995. – V.16. – P.1079-1086. DOI: 10.1002/elps.11501601183
- Shevchenko A., Wilm M., Vorm O., Mann M. Mass spectrometric sequencing of proteins from silver stained polyacrylamide gels. // *Anal Chem*. – 1996. – V.68. – P.850-858. DOI: 10.1021/ac950914h
- Comhair SA, Erzurum SC. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(1):93-124. doi: 10.1089/ARS.2008.2425.
- Полоников А.В., Иванов В.П., Богомазов А.Д., Солодилова М.А. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы. // *Биомедицинская химия*. – 2015. – Т.61. – № 4 – С. 427-439. Doi: 10.1134/S1990750814040076
- Никитин А.В., Золотарева М.А. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой. (Обзор литературы). // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – Т. XX. – № 2 – С. 165-169.
- Youness E.R., Shady M., Nassar M.S., Mostafa R., Abuelhamd W. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. // *J Asthma*. – 2019. – P.1-6. doi: 10.1080/02770903.2019.1571081.
- Ben Anes A., Ben Nasr H., Fetoui H., Bchir S., Chahdoura H. et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. // *J Asthma*. – 2016. – V.53(3). – P.227-37. doi: 10.3109/02770903.2015.1087559.
- Youness E.R., Shady M., Nassar M.S., Rehab M., Walaa Ab. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. // *Journal of Asthma*. – 2019. – V.7. – P.1-6. doi:10.1080/02770903.2019.1571081
- Liz M.A., Faro C.J, Saraiva M.J., Sousa M.M. Transthyretin, a new cryptic protease. // *J Biol Chem*. – 2004. – V.279(20). – P.:21431-8. DOI: 10.1074/jbc.M402212200
- Berry D.C., Croniger C.M., Ghyselinck N.B., Noy N. Transthyretin blocks retinol uptake and cell signaling by the holo-retinol-binding protein receptor STRA6. // *Mol Cell Biol*. – 2012. – V.32(19). – P.3851-9. doi: 10.1128/MCB.00775-12.
- Ejaz S., Nasim F.U., Ashraf M., Ahmad S. Serum Proteome Profiling to Identify Proteins Promoting Pathogenesis of Non-atopic Asthma. // *Protein Pept Lett*. – 2018. – V.25(10). – P.933-942. doi: 10.2174/0929866525666180925142119.
- Mehrani H., Ghanei M., Aslani J., Golmanesh L. Bronchoalveolar lavage fluid proteomic patterns of sulfur mustard-exposed patients. // *Proteomics Clin Appl*. – 2009. – V.3(10). – P.1191-200. doi: 10.1002/prca.200900001.
- Каримова Х.М., Намазова-Баранова Л.С., Ключник Т.П., Мамедъяров А.М. Прогностическое значение показателей врожденного иммунитета у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза. // *Практика педиатра*. – 2012. – №3 – С. 6-12.
- Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, et al. Complement Factors C3a, C4a, and C5a in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. // *J. Respir. Cell Mol. Biol*. – 2004. – V.31. – P.216–219. doi: 10.1165/rcmb.2003-0394OC.
- Морозов С.Г., Кожевникова Е.Н., Петкевич Н.П., Иншакова В.М., Ключник Т.П., Сидякин А.А. Нейроиммунный статус детей с перинатальной патологией нервной
- Görg A, Boguth G, Obermaier C, Posch A, Weiss W. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension (IPG-Dalt): the state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems. *Electrophoresis*. 1995;16:1079-1086. DOI: 10.1002/elps.11501601183
- Shevchenko A, Wilm M, Vorm O, Mann M. Mass spectrometric sequencing of proteins from silver stained polyacrylamide gels. *Anal Chem*. 1996;68:850-858. DOI: 10.1021/ac950914h
- Comhair SA, Erzurum SC. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(1):93-124. doi: 10.1089/ARS.2008.2425.
- Polonikov AV, Ivanov VP, Bogomazov AD, Solodilova MA. Genetic and biochemical mechanisms of involvement of antioxidant defense enzymes in the development of bronchial asthma. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(4):427-439. (In Russ). Doi: 10.1134/S1990750814040076
- Nikitin A.V., Zolotareva M.A. The role of the enzyme activity in formation of oxidative stress in the patients with bronchial asthma (review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2013;HX(2):165-169. (In Russ).
- Youness ER, Shady M, Nassar MS, Mostafa R, Abuelhamd W. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. *J Asthma*. 2019;1-6. doi: 10.1080/02770903.2019.1571081.
- Ben Anes A, Ben Nasr H, Fetoui H, Bchir S., Chahdoura H, et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma*. 2016;53(3):227-37. doi: 10.3109/02770903.2015.1087559.
- Youness ER, Shady M., Nassar MS, Rehab M, Walaa Ab. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. *Journal of Asthma*. 2019 7:1-6. doi:10.1080/02770903.2019.1571081
- Liz MA, Faro CJ, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin, a new cryptic protease. *J Biol Chem*. 2004;279(20):21431-8. DOI: 10.1074/jbc.M402212200
- Berry DC, Croniger CM, Ghyselinck NB, Noy N. Transthyretin blocks retinol uptake and cell signaling by the holo-retinol-binding protein receptor STRA6. *Mol Cell Biol*. 2012;32(19):3851-9. doi: 10.1128/MCB.00775-12.
- Ejaz S, Nasim FU, Ashraf M, Ahmad S. Serum Proteome Profiling to Identify Proteins Promoting Pathogenesis of Non-atopic Asthma. *Protein Pept Lett*. 2018;25(10):933-942. doi: 10.2174/0929866525666180925142119.
- Mehrani H, Ghanei M, Aslani J, Golmanesh L. Bronchoalveolar lavage fluid proteomic patterns of sulfur mustard-exposed patients. *Proteomics Clin Appl*. 2009;3(10):1191-200. doi: 10.1002/prca.200900001.
- Karimova HM, Namazova-Baranova LS, Klyushnik TP, Mamed'yarov AM. Prognosticheskoe znachenie pokazatelej vrozhdennogo immuniteta u detej s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya CNS gipoksicheski-ishemicheskogo geneza. *Praktika pediatria*. 2012;3:6-12. (In Russ).
- Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, et al. Complement Factors C3a, C4a, and C5a in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2004;31:216–219. doi: 10.1165/rcmb.2003-0394OC.
- Morozov SG, Kozhevnikova EN, Petkevich NP, Inshakova VM, Klyushnik TP, Sidiyakin AA. Nejroimmunnyj status detej s perinatal'noj patologiej nervnoj sistemy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(5):33-39. (In Russ).
- Sozaeva DI, Berezhanskaya SB. The role of immunocytokines in the genesis of cerebral ischemia in newborns from the

системы. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Том 13. – №5 – С.33-39.

21. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Роль иммуноцитоклинов в генезе церебральной ишемии у новорожденных из группы высокого перинатального риска. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – №2(125) – С.151-155.

Информация об авторах

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-1078-8391. E-mail: a.afonin@rniiap.ru.

Логинова Ирина Георгиевна, к.м.н., заместитель главного врача по педиатрии и экспертизе временной нетрудоспособности НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: logirina243@gmail.com.

Семерник Ольга Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3769-8014. e-mail: semernick@mail.ru.

Гунько Виктория Олеговна, к.б.н., старший научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8607-9052. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Аллилуев Илья Александрович, младший научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7654-0650. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Ларичкин Андрей Викторович, младший научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1207-0554. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Получено / Recieved: 11.09.2019

Принято к печати / Accepted: 25.09.2019

group of high perinatal risk. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2011;2(125):151-155. (In Russ).

Information about the authors

Alexander An. Lebedenko, Dr. Sci (Med), Professor, head of Children's diseases department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru

Alexander Al. Afonin, Dr. Sci (Med), Professor, Honored worker of science of the Russian Federation, chief researcher of the research Institute of obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-1078-8391. E-mail: a.afonin@rniiap.ru.

Irina G. Loginova, Cand. Sci (Med), Deputy chief physician for Pediatrics and examination of temporary disability of the research Institute of obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: logirina243@gmail.com.

Olga Ev. Semernik, Cand. Sci (Med), assistant of Children's diseases department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-3769-8014. e-mail: semernick@mail.ru.

Victorya Ol. Gunko, Cand. Sci (Bio), senior researcher of Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0001-8607-9052. E-mail: rniiap@yandex.ru

Ilya Al. Alliluev, junior researcher of Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0001-7654-0650. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Andrey V. Larichkin, junior researcher of Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-1207-0554. E-mail: rniiap@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.514-036.11:612.017.1-003.96]-053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-66-70

Особенности адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы

С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить состояние адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. **Материалы и методы:** обследовано 139 детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. Клинические методы исследования включали анализ анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр ребенка, иммунологические методы исследования заключались в определении содержания популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, содержания циркулирующих иммунных комплексов методом спектрофотурбидиметрии, содержания секреторного IgA, IgA, IgM, IgG, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. **Результаты:** анализ параметров адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы выявил активацию гуморального звена иммунитета, снижение процессов ранней активации и апоптотической готовности лимфоцитов, снижение уровня секреторного IgA, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, высокие уровни ИЛ-17. **Заключение:** выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании адаптивного звена иммунной системы, активации цитокинового каскада воспаления, что сопровождается дальнейшей активацией регуляторных компонентов воспалительного процесса.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. Особенности адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):63-67. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-66-70

Контактное лицо: Станислав Викторович Мальцев, steve30@yandex.ru.

Features of adaptive immunity in children with moderate acute urticaria

S.V. Maltsev, L.P. Sizyakina, A.A. Lebedenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the state of adaptive immunity in children with moderate acute urticaria. **Materials and methods:** 139 children with moderate acute urticaria were examined. Clinical methods included analysis of anamnestic data, objective examination of the child. Immunological methods of investigation included determination of t-lymphocyte, B-lymphocyte populations by flow cytometry, circulating immune complexes by spectrophotometry, determination of secretory IgA, IgA, IgM, IgG, IL-4, IL-6, IL-17 by enzyme immunoassay of blood serum. **Results:** the analysis of adaptive immunity parameters in children with moderate acute urticaria revealed activation of humoral immunity, reduction of early activation and apoptotic readiness of lymphocytes, reduction of secretory IgA, increase in circulating immune complexes, high levels of IL-17. **Conclusion:** the revealed changes indicate an imbalance in the functioning of the adaptive link of the immune system, activation of the cytokine cascade of inflammation, which is accompanied by further activation of the regulatory components of the inflammatory process.

For citation: Maltsev S.V., Sizyagina L.P., Lebedenko A.A. Features of adaptive immunity in children with moderate acute urticaria. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):66-70. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-66-70

Corresponding author: Stanislav V. Maltsev, steve30@yandex.ru.

Введение

Крапивница уже много лет является актуальной проблемой детской аллергологии. Крапивницей страдают пациенты всех возрастных групп, при этом пик заболеваемости у детей и подростков находится в возрасте 14 – 18 лет. В последние годы участились случаи крапивницы у детей дошкольного и раннего возрастов. Распространенность острой крапивницы в детской популяции составляет 6,7 % [1]. Согласно существующим на данный момент российским и международным гайдлайнам, острая крапивница — это «спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотеков на протяжении временного периода менее 6 недель» [2].

Клинические проявления крапивницы очень похожи у разных пациентов, при этом этиопатогенез данного заболевания многообразен и неоднозначен. Диагностические алгоритмы как острой, так и хронической крапивницы хорошо представлены в отечественных и зарубежных консенсусах, однако в большинстве случаев они не приводят к выявлению этиологического фактора заболевания, что является следствием часто непонятных патогенетических характеристик различных вариантов течения крапивницы [3,4,5].

Крапивница является многофакторным заболеванием. Вопрос зависимости развития различных вариантов острой крапивницы от функциональной активности иммунной системы детского организма остается малоизученным [6,7,8]. Адаптивный (приобретенный) иммунитет формируется в течение жизни индивидуума. Учитывая многокомпонентность структур адаптивного иммунитета, наличие в его составе популяций Т- и В-лимфоцитов, антител, а также неоднозначность представлений о роли отдельных структур адаптивного иммунитета в патогенезе формирования крапивницы, интересным представляется изучение иммунологических параметров у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы [9, 10], анализ факторов, которые могут привести к трансформации острой крапивницы в хроническую.

Цель исследования — изучение механизмов адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы.

Материалы и методы

Обследованы 139 детей с диагнозом: «Острая крапивница, среднетяжелое течение»: 71 — мальчик (51 %), 68 — девочек (49 %), средний возраст обследуемых составил $7,54 \pm 3,53$ лет. Контрольная группа состояла из 20 детей обоих полов такого же возраста из I и II Б групп здоровья. Обследование пациентов проводилось в день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью до 6 недель.

Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести крапивницы расчетом индекса активности крапивницы в течение 7 дней пребывания в стационаре (UAS7) [11]. Иммунологические методы исследования заключались в определении популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов методом проточной

цитофлуориметрии, определении содержания циркулирующих иммунных комплексов методом спектрофлуориметрии, уровней секреторного IgA, IgA, IgM, IgG, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. На проведение клинического исследования и взятие крови из вены получены информированные согласия от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше. Проверка данных на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние $\pm$ средние квадратические отклонения; медиана и квартили; минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Анализ аллергологического анамнеза, клинической симптоматики (UAS7 21 – 27 баллов), результатов аллергопроб методом иммуноферментного анализа сыворотки крови в группе детей со среднетяжелым течением острой крапивницы выявил, что наиболее часто регистрировались крапивница с аллергическим или псевдоаллергическим генезом в виде пищевой гиперчувствительности (34 % случаев), а также крапивница с неустановленным причинным фактором (32 %). Положительные результаты ИФА сыворотки крови на антитела к гельминтам и лямблиям, анализы кала на яйца глистов и простейшие диагностировали паразитарную инвазию у 12 пациентов (17 %). Наследственный аллергоанамнез (наличие у родственников I родства atopической патологии) был отягощен в 34 % случаев. Установлено, что у 41 % детей острая крапивница протекала с ангионевротическим отеком, у 9,3 % детей крапивница в дальнейшем приобрела хроническое течение.

При анализе иммунологических показателей у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы зафиксировано статистически достоверное увеличение содержания В-лимфоцитов ($22,9 \pm 8,89$ %, медиана 22 %), по сравнению с показателями контрольной группы ($15,8 \pm 2,64$ %, медиана 16 %); готовность к апоптозу лимфоцитов в группе детей с острой крапивницей снижена ($CD95^+ — 1,45 \pm 0,73$ %, медиана 1,4 % против $3,83 \pm 0,29$ %, медиана 3,8 % в контрольной группе), как снижены и процессы ранней активации лимфоцитов ($CD25^+ — 3,66 \pm 1,7$ %, медиана 3,3 % против $11 \pm 1,78$ %, медиана 11 % в контрольной группе).

Уровень секреторного IgA у детей с острой крапивницей достоверно ниже показателей контрольной группы ($1,49 \pm 0,84$ мг/л, медиана 1,46 мг/л против $3,8 \pm 0,54$ мг/л, медиана 3,77 мг/л в контрольной группе), что свидетельствует о снижении локальной резистентности организма к антигенной нагрузке.

При исследовании цитокинового статуса пациентов исследуемой группы зафиксировано статистически достоверное снижение уровня ИЛ-4 ($2,73 \pm 1,36$ пг/мл, меди-

Таблица / Table 1

**Описательные статистики показателей иммунного статуса в группе детей
со среднетяжелым вариантом течения острой крапивницы**
Descriptive statistics of immune status indicators in the group of children with moderate variant of acute urticaria

Показатель Indicator	Среднее значение $\pm$ СКО Average $\pm$ standard deviation	Медиана Median	Квартили Quartile	Мин. значение Minimum value	Макс. значение Maximum value	p (тест Шапиро- Уилка) p (Shapiro- Wilk test)
CD3 ⁺ , %	64.7 $\pm$ 9.48	64	[59; 72]	35	84	0.1
CD4 ⁺ , %	36.4 $\pm$ 7.54	36	[30; 41]	20	58	0.04
CD8 ⁺ , %	26 $\pm$ 6.64	25	[21; 29]	15	59	<0.0001
CD19 ⁺ , %	22.9 $\pm$ 8.89	22	[17; 28]	4	59	0.0003
CD25 ⁺ , %	3.66 $\pm$ 1.7	3.3	[2.5; 4.6]	0.6	10	<0.0001
CD95 ⁺ , %	1.45 $\pm$ 0.73	1.4	[0.8; 2]	0.3	4	0.0002
Секреторный IgA, мг/л Secretory IgA, mg/l	1.49 $\pm$ 0.84	1.46	[0.82; 1.89]	0.18	4.26	<0.0001
IgA, г/л IgA, g/l	1.29 $\pm$ 0.58	1.29	[0.78; 1.8]	0.12	2.77	0.03
IgM, г/л IgM, g/l	1.25 $\pm$ 0.28	1.25	[1.02; 1.48]	0.62	2	0.2
IgG, г/л IgG, g/l	10.8 $\pm$ 7.45	10.3	[9.38; 11.1]	1.11	96	<0.0001
ЦИК, у.е. Circulating immune complexes, c. un.	74.5 $\pm$ 26.8	74	[56; 86]	24	181	0.0003
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2.73 $\pm$ 1.36	1.89	[1.5; 4.35]	1.36	4.35	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	4.49 $\pm$ 2.81	2.78	[2.02; 5.52]	1.79	10.1	<0.0001
ИЛ-17, пг/мл IL-17, pg/ml	4.47 $\pm$ 1.22	4.3	[3.92; 4.53]	2.49	12.1	<0.0001

Таблица / Table 2

Описательные статистики показателей иммунного статуса в контрольной группе детей
Descriptive statistics of immune status indicators in the control group of children

Показатель Indicator	Среднее значение $\pm$ СКО Average $\pm$ standard deviation	Медиана Median	Квартили Quartile	Мин. значение Minimum value	Макс. значение Maximum value	p (тест Шапиро- Уилка) p (Shapiro- Wilk test)
CD3 ⁺ , %	70.3 $\pm$ 3.98	70	[67.5; 73.5]	64	77	0.4
CD4 ⁺ , %	39.5 $\pm$ 3.89	40	[37; 42.5]	32	47	1
CD8 ⁺ , %	24.4 $\pm$ 4.59	24.5	[21.5; 28]	17	33	0.7
CD19 ⁺ , %	15.8 $\pm$ 2.64	16	[14; 18]	11	20	0.6
CD25 ⁺ , %	11 $\pm$ 1.78	11	[10; 12]	9	15	0.01
CD95 ⁺ , %	3.83 $\pm$ 0.29	3.8	[3.6; 3.9]	3.5	4.5	0.01
Секреторный IgA, мг/л Secretory IgA, mg/l	3.8 $\pm$ 0.54	3.77	[3.55; 4.18]	2.34	4.7	0.2
IgA, г/л IgA, g/l	1.48 $\pm$ 0.22	1.5	[1.29; 1.65]	1.12	1.83	0.4
IgM, г/л IgM, g/l	1.09 $\pm$ 0.16	1.09	[0.95; 1.22]	0.83	1.3	0.03
IgG, г/л IgG, g/l	9.78 $\pm$ 0.46	9.8	[9.45; 10.1]	8.76	10.5	0.7
ЦИК, у.е. Circulating immune complexes, c. un.	48.5 $\pm$ 7.58	48	[43; 51]	34	63	0.4
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	7.14 $\pm$ 3.56	5.3	[4.2; 11.3]	3.8	13.7	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	4.69 $\pm$ 0.69	4.98	[4.12; 5.35]	3.5	5.72	0.046
ИЛ-17, пг/мл IL-17, pg/ml	2.72 $\pm$ 0.18	2.71	[2.53; 2.94]	2.52	2.97	0.003

Таблица / Table 3

Уровни статистической значимости при сравнении медиан показателей иммунного статуса детей со среднетяжелым течением острой крапивницы и контрольной группы
Levels of statistical significance when comparing the median immune status of children with moderate acute urticaria and the control group

Показатель Indicator	Уровни статистической значимости Levels of statistical significance
CD3 ⁺	0.04
CD4 ⁺	0.12
CD8 ⁺	0.8
CD19 ⁺	0.0003
CD25 ⁺	<0.0001
CD95 ⁺	<0.0001
Секреторный IgA Secretory IgA	<0.0001
IgA IgA	0.3
IgM IgM	0.07
IgG IgG	0.2
ЦИК Circulating immune complexes	<0.0001
ИЛ-4 IL-4	<0.0001
ИЛ-6 IL-6	0.2
ИЛ-17 IL-17	<0.0001

Примечание: попарные сравнения осуществлялись с помощью метода Неме́ни.

ана 1,89 против 7.14 ± 3.56 пг/мл, медиана 5,3). Уровень провоспалительного ИЛ-6 не выходит за рамки контрольных значений (4.49 ± 2.81 пг/мл, медиана 2,78 против 4.69 ± 0.69 пг/мл, медиана 4,98). При этом содержание провоспалительного ИЛ-17 по сравнению с показателями контрольной группы повышено (4.47 ± 1.22 пг/мл, медиана 4,3 против 2.72 ± 0.18 пг/мл, медиана 2,71).

Содержание ЦИК у детей с острой крапивницей выходит за рамки контрольных значений в сторону повышения (74.5 ± 26.8 у.е., медиана 74 у.е. против 48.5 ± 7.58 у.е., медианы 48 у.е. в контрольной группе соответственно) (табл. 1,2), что может свидетельствовать о выраженности воспалительного процесса, а также поражении клеток-мишеней кожи и подкожной клетчатки.

При попарном сравнении характеристик иммунного статуса у детей с помощью метода Неме́ни статистически значимое отличие при среднетяжелой степени острой крапивницы от контрольной группы было выявлено по следующим показателям: CD3⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, секреторный IgA, ЦИК, ИЛ-4 и 17 (табл. 3).

Обсуждение

Среднетяжелое течение острой крапивницы диагностировали клинически при наличии у пациентов волдырей и кожного зуда со значением UAS7 от 21 до 27 баллов; наиболее часто регистрировалась крапивница, вызван-

ная пищевой гиперчувствительностью; паразитарная инвазия была установлена лишь у пятой части обследованных пациентов; наследственный аллергоанамнез был отягощен у трети пациентов с острой крапивницей; почти у половины детей данной группы крапивница протекала с ангионевротическим отеком.

При оценке параметров адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы выявлены активация гуморального звена иммунитета, снижение процессов ранней активации и апоптотической готовности лимфоцитов, снижение уровня секреторного IgA, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, низкие значения ИЛ-4, высокие уровни ИЛ-17, что свидетельствует о клеточных и молекулярных дефектах в системе адаптивного иммунитета у больных с острой крапивницей.

Заключение

Выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании адаптивного звена иммунной системы, активации цитокинового каскада воспаления, что сопровождается дальнейшей активацией регуляторных компонентов воспалительного процесса.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Ненасева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница // *Лечащий врач*. – 2003. – №9 – С. 43-45.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. – Союз педиатров России; 2015. 32 с.
3. Борзова Е.Ю. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице: Дис.док.мед.наук. – Москва; 2012.
4. Соловей Т.Н. Патогенетическая характеристика клинических форм хронической крапивницы, обоснование дифференцированной тактики диагностики и лечения у детей: Дис.канд.мед.наук. – Москва; 2008.
5. Яловега Г.Э., Лебеденко А.А., Мальцев С.В., Калмыкова Т.С., Аверкина Л.А., и др. Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей. // *Педиатрическая фармакология*. – 2016ю - №13(2)ю – С.101-104. Doi: 10.15690/pf.v13i2.1550
6. Образцов А.А. Крапивница у детей: вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения: Дис.канд.мед.наук. – Москва, 2006.
7. Сизякина Л.П., Андреева И.И. *Справочник по клинической иммунологии*. – Ростов-на-Дону; 2005.
8. Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Мальцев С.В., Посевина А.Н., Аверкина Л.А. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему. // *Медицинский вестник Юга России*. – 2015. – №4. – С.5-13. Doi: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
9. Lin Y.R., Liu T.H., Wu T.K., Chang Y.J., Chou C.C., Wu H.P. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children // *Am J Emerg Med*. – 2011. – №29. – P. 883-889. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
10. Mathur A.N., Mathes E.F. Urticaria mimickers in children // *Dermatol Ther*. – 2013. – №26. –P. 467-475. doi: 10.1111/dth.12103
11. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy*. – 2009. - №64. – P. 1417-1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.

Информация об авторах

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доц., заведующий педиатрическим отделением клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: steve30@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

REFERENCES

1. Goryachkina LA, Nenasheva NM, Borzova EYU. *Urticaria. Attending physician*. 2003;(9):43-45. (In Russ).
2. *Federal clinical guidelines for the care of children with urticaria. Union of pediatricians of Russia*. 2015;32. (In Russ).
3. Borzova EYU. *Biomarkers of local and systemic inflammation in chronic urticaria*: Dissertation of doctor of medical Sciences. – Moscow; 2012. (In Russ).
4. Solovej TN. *Pathogenetic characteristics of clinical forms of chronic urticaria, substantiation of differentiated tactics of diagnosis and treatment in children*: Dissertation of candidate of medical Sciences. Moscow; 2008. (In Russ).
5. Yalovega G.E., Lebedenko A.A., Mal'tsev S.V., Kalmykova T.S., Averkina L.A., Posevina A.N., Funik A.O., Semernik O.E., Novikovskiy V.M., Morgul' E.V. Features of the microelement status in children with acute urticaria. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):101-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1550>
6. Obrazcov AA. *Urticaria in children: pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment*: Dissertation of candidate of medical Sciences. Moscow, 2006. (In Russ).
7. Sizyakina LP, Andreeva II. *Handbook of clinical immunology*. Rostov-on-Don; 2005. (In Russ).
8. Sizyakina LP, Lebedenko AA, Maltsev SV. Urticaria in children: a modern view of the problem. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2015(4):5-13. In Russ).
9. Lin YR, Liu TH, Wu TK, Chang YJ, Chou CC, Wu HP, et al. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. *Am J Emerg Med*. 2011;(29):883-889. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
10. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;(26):467-475. doi: 10.1111/dth.12103
11. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;(64):1417-1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.

Information about the authors

Stanislav V. Maltsev, Cand.Sci (Med.), associate Professor, head of pediatric Department of clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: steve30@yandex.ru.

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci (Med.), Professor, head of the Department of clinical immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia.

Alexander An. Lebedenko, Dr. Sci (Med), Professor, head of Children's diseases department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru

Получено / Received: 25.09.2019

Принято к печати / Accepted: 19.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 612.017.11:616.1-089.168.1-06

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-71-79

Функциональные особенности врожденного иммунитета в развитии постперикардотомного синдрома у пациентов после аортокоронарного шунтирования

И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить функциональные особенности врожденного иммунитета в формировании постперикардотомного синдрома (ППС) у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ). **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 60 человек (40 пациентов – с ИБС), которая ретроспективно через 1 месяц наблюдения была разделена на две группы. Группа I – АКШ и ППС, группа II – АКШ без ППС. Группу контроля составили 20 пациентов без ИБС. До операции, через 5, 14 суток и 1 месяц в клетках крови оценивали экспрессию толл-подобных рецепторов (TLR) 2, 4, 9, содержание лимфоцитов CD16+ и Гранзима В, НСТ тест и α -дефензин в сыворотке крови. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Распределения величин и отличие от нормального анализировали по критерию Шапиро-Уилка. Статистическая значимость считалась достоверной при $p \leq 0,05$. **Результаты:** при сравнении исходных показателей основных групп и группы контроля выявлены повышение экспрессии TLR 2, 4, 9, увеличение содержания CD16+, а также повышение цитотоксической активности натуральных киллеров и повышение продукции α -дефензина. **Выводы:** на основании проведенного исследования выявлена активация клеточного звена врожденного иммунитета, повышение цитотоксического потенциала натуральных киллеров и значимо высокий уровень α -дефензина, как до, так и после АКШ, что может играть важную роль в развитии ППС.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, толл-подобные рецепторы, врожденный иммунитет, постперикардотомный синдром, α -дефензин.

Для цитирования: Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Функциональные особенности врожденного иммунитета в развитии постперикардотомного синдрома у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):71-79. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-71-79

Контактное лицо: Шлык Ирина Федоровна, sushkinaif@mail.ru.

Functional features of innate immunity in the development of postpericardiotomy syndrome in patients after coronary artery bypass grafting

I.F. Shlyk, L.P. Sizyakina, R.V. Sidorov, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the functional characteristics of innate immunity in the formation of postpericardial syndrome (PPS) in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). **Materials and methods:** the study involved 60 people, 40 of them made up the main group of patients with coronary artery disease, which retrospectively after 1 month of observation was divided into 2 groups. Group I CABG and PPS, group II CABG without PPS. The control group consisted of 20 patients without IHD. Before surgery, after 5, 14 days and 1 month, the expression of toll-like receptors (TLRs) 2, 4, 9, the content of CD16+ and Granzyme B lymphocytes, the HCT test and serum α -defensin were evaluated in blood cells. Statistical analysis of the results of the study was carried out using the program Statistica 12.0 (StatSoft, USA). The difference in mean values between groups was evaluated by the Mann-Whitney test. Statistical significance was considered significant at $p \leq 0.05$. **Results:** when comparing the initial indices of the main groups and the control group, an increase in the expression of TLRs 2, 4, 9 was revealed. An increase in the content of CD16+, as well as an increase in the cytotoxic activity of natural killers and an increase in the production of α -defensin. **Conclusions:** on the basis of the study, activation of the cellular link of innate immunity, an increase in the cytotoxic potential of natural killers and a significantly high level of α -defensin both before and after CABG were revealed, which can play an important role in the development of PPS.

Key words: coronary artery bypass grafting, toll-like receptors, innate immunity, postpericardiotomy syndrome, α -defensin.

For citation: Shlyk I.F., Sizyakina L.P., Sidorov R.V., Shlyk S.V. Functional features of innate immunity in the development of postpericardiotomy syndrome in patients after coronary artery bypass grafting. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):71-79. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-71-79

Corresponding author: Shlyk Irina Fedorovna, sushkinaif@mail.ru.

Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) в настоящий момент является самой распространенной процедурой прямой реваскуляризации миокарда. Несмотря на то что данная операция проводится уже на протяжении 50 лет, удалось лишь уменьшить количество осложнений, связанных с процедурой. Наряду с такими осложнениями, как послеоперационная фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, нередко встречается постперикардиотомный синдром (ППС). [1] Развивается ППС в следствие рассечения перикарда при открытых операциях на сердце. Критериями постперикардиотомного синдрома являются: лихорадка без альтернативных причин, боль в грудной клетке, обусловленная плевритом; аускультативно выслушиваемый шум трения плевры; наличие перикардального выпота; и/или наличие плеврального выпота [2]. Наличие двух и более вышеперечисленных признаков позволяет поставить диагноз ППС. Частота возникновения данного осложнения варьируется от 10 до 40 %. Основными предикторами возникновения ППС являются молодой возраст, женский пол, проведение коронарного шунтирования (при протезировании клапанного аппарата встречается реже). Смертность при наличии данного синдрома в течении года составляет 3,2 % [3]. Известно, что в профилактике любого осложнения необходимо понимание его этиологии и патогенеза, а именно, что способствует его возникновению после оперативного вмешательства. Уже на протяжении ни одного десятилетия высказываются различные предположения в этиологии данного синдрома [4]. Еще в 60 – 70 гг. прошлого столетия высказывалась теория аутоиммунного повреждения миокарда и, как следствия, выработки антимиокардиальных антител, но при проведении дальнейших исследований наличие специфических антител к кардиомиоцитам было выявлено лишь в 5 % случаев. Кроме того, данный факт может быть объяснен и отсутствием значительного эффекта при назначении глюкокортикоидов [5]. При этом, гипотеза о формирования иммунного ответа на повреждение перикарда оказывается ведущей, такой вывод был сделан на основании проведенных исследований, где лечение индометацином [6] колхицином снижал риск возникновения данного осложнения в 2 раза [7]. Учитывая, что основным эффектом колхицина является препятствие митотическому делению нейтрофилов и стабилизация лизосомальных мембран, следует предположить, что врожденный иммунитет играет важную роль в формировании ППС [8].

Цель исследования — изучение состояния клеточного звена врожденного иммунитета и функциональной активности нейтрофилов у пациентов, перенесших АКШ с сопутствующим ППС.

Материалы и методы

Данное исследование было открытым, поперечным. Проводилось на базе кардиохирургического отделения и НИИ Иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Рос-

товский государственный медицинский университет» Минздрава России, в период 2017 – 2018 гг. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и соответствовал принципам Хельсинской декларации ВМА. В нем приняли участие 60 человек (20 — в группе контроля, 40 пациентов — в группе с ИБС), которые ретроспективно, в зависимости наличия ППС, были разделены на две группы. 16 пациента вошли в I группу (АКШ с ППС) и 24 — во II группу (АКШ без ППС). В контрольной группе отсутствие ИБС было подтверждено проведением инструментальных и лабораторных данных. Критериями исключения для двух групп с ИБС были наличие заболеваний соединительной ткани, ревматологические заболевания, сахарный диабет, наличие в анамнезе перикардита, плеврита, лихорадки неясного генеза, инфекционных заболеваний, онкологических заболеваний, возраст младше 50 лет. Все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование. Основная характеристика групп представлена в табл. 1.

Из перечисленных показателей в таблице видно, что значимо группы отличались по признакам ППС, из которых в группе II наиболее часто встречались лихорадка, перикардальный и плевральный выпот, в то же время по среднему возрасту, курению, наличию гипертонической болезни, фракции выброса и СКФ были сопоставимы. По течению интраоперационного периода сравниваемые группы не отличались. В обеих группах назначалась превентивная противовоспалительная терапия НПВС. Диагностику перикардального выпота проводили с помощью ультразвукового метода исследования. Критерием наличия перикардального выпота считали расхождение листков перикарда более 5 мм, увеличивающееся в динамике. Наличие плеврального выпота оценивали с помощью ультразвукового исследования плевральных полостей.

Исследование иммунного статуса проводили до операции, через 5 суток, 14 суток и 1 месяц после операции. Фенотипирование моноцитов CD14+CD282+ (TLR2), CD14+CD284+ (TLR4), CD14+CD289+ (TLR9) и лимфоцитов CD3+CD16+ и CD16+Gr+ периферической крови, проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител производства Beckman Coulter (США). Внутриклеточное содержание Гранзима В проводили на проточном лазерном цитофлуориметре «FC500». Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Альфа-дефензин (Nycult biotech, США) определяли в сыворотке крови методом ИФА. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом использовали модуль описательной статистики с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q₂₅; Q₇₅). Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна-Уитни, в динамике хирургического лечения использовали критерий Вилкоксона. Различия средних величин между тремя и более группами оценивали по результатам дисперсионного анализа с приме-

Таблица / Table 1

Клиническая характеристика групп
Clinical characteristics of groups

Переменная <i>Variable</i>	I группа <i>I group</i> N = 16	II группа <i>II group</i> N = 24	p
Возраст, годы <i>Age, years</i>	60,02 ± 1,34	62,61 ± 0,83	0,23
Курение <i>Smoking</i>	16 (100 %)	20 (83,3 %)	0,24
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	16 (100 %)	24 (100 %)	1,0
Фракция выброса > 50% <i>Ejection fraction > 50 %</i>	16 (100 %)	24 (100 %)	1,0
СКФ (CKD-EPI) более 60 мл/мин/1,73м ² <i>GFR (CKD-EPI) > 60 mL/min/1,73/m²</i>	16 (100 %)	24 (100 %)	1,0
Лихорадка через 72 часа после АКШ <i>Fever 72 hours after CABG</i>	12 (75 %)	2 (8,3 %)	0,0001
Перикардальный выпот <i>Pericardial effusion</i>	14 (87,5 %)	3 (12,5 %)	0,0001
Плевральный выпот <i>Pleural effusion</i>	10 (62,5 %)	4 (16,6 %)	0,005
Шум трения перикарда <i>Pericardial rub</i>	8 (50 %)	1 (4,1 %)	0,003
Шум трения плевры <i>Pleural friction noise</i>	7 (43,7 %)	2 (8,2 %)	0,025

Примечание: p – уровень значимости – определяли с помощью критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Note: p – significance level – was determined using the Pearson criterion χ^2 corrected by Yates for continuity.

нением непараметрического критерия Крускала-Уоллиса и попарного сравнения с учетом поправки на число сравниваемых групп. Статистическую значимость различия долей между группами определяли по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро-Уилка. Статистическая значимость считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты

В обеих группах до операции, при сравнении с контрольной группой (табл. 2), выявлено значимое повышение экспрессии TLR 2,4,9 на моноцитах ($p \leq 0,05$), при этом в группах I и II данные показатели были сопоставимы. Обращает на себя внимание экспрессия TLR9, которая в группах АКШ, при сравнении с контролем, превышала таковую более чем в 9 раз.

Относительные значения экспрессии CD16+ были достоверно выше в I и II группах, по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$), и не различались между собой. Интересным представляется факт повышенного содержания Гранзима В в CD16+ в группе АКШ с ППС ($p \leq 0,05$), при этом груп-

па 2 и контрольная значимо по исследуемому показателю не отличались. Необходимо отметить, что, по сравнению с группой II, в группе I повышено содержание лимфоцитов, несущих CD16+, и увеличен их цитотоксический потенциал. При анализе фагоцитарного звена нейтрофилов выявлено значимое повышение спонтанного НСТ теста и снижение стимулированной фагоцитарной активности ($p \leq 0,05$) в I и II группах, по сравнению с контролем. При этом выявлено значимое ($p \leq 0,05$) снижение коэффициента стимуляции в обеих группах, по сравнению с контролем, особенно в группе АКШ с ППС. При оценке цитотоксической активности нейтрофилов, выявлено значительное повышение α -дефензинов в обеих группах по сравнению с контролем. Так, это повышение в группе I было более чем в 13 раз ($p \leq 0,05$), в группе II — в 6 раз ($p \leq 0,05$).

Таким образом, на дооперационном этапе в группах АКШ выявлено значительное повышение экспрессии TLR 2, 4, 9, а также повышение цитотоксического потенциала нейтрофилов и CD16+ лимфоцитов в группе АКШ с ППС в большей степени, чем в группе АКШ без ППС.

После проведения коронарного шунтирования на работающем сердце в динамике проводили оценку показателей врожденного иммунитета. Так, в группе АКШ с

Таблица / Table 2

Сравнительный анализ исходных показателей врожденного иммунитета в группе контроля
 и пациентов с наличием ППС и без него
*A comparative analysis of the initial indicators of innate immunity in the control group and in patients with
 and without PPS*

Показатель <i>Indicator</i>	Стат. величина <i>Stat. value</i>	Контрольная группа (к) <i>Control group (k)</i>	1 группа <i>I group</i>	2 группа <i>II group</i>	р мн. <i>p pl.</i>	Р
CD14+ CD282+, %	M±m; Me; [25; 75]	60,6±1,6 59,5 (56,0;66,0)	78,7±1,5 79,0 (75,0;83,0)	72,7±3,3 76,0 (72,0;81,0)	0,0001	*p-0,0001 **p-0,01 ***p-0,13
CD14+ CD284+, %	M±m; Me; [25; 75]	18,4±0,6 19,0 (18,0;19,0)	28,7±2,7 31,3 (24,5;35,6)	29,9±3,8 27,2 (19,0;45,0)	0,03	*p-0,004 **p-0,02 ***p-0,8
CD14+ CD289+, %	M±m; Me; [25; 75]	8,6±0,74 9,0 (7,0;10,0)	82,38±2,5 85,0 (75,0;90,0)	75,1±3,8 79,0 (63,0;87,0)	0,0001	*p-0,0001 **p-0,0001 ***p-0,1
CD16+, %	M±m; Me; [25; 75]	13,1±0,79 12,5 (12,0;14,0)	17,15±1,2 18,0 (15,0;20,0)	16,13±1,2 17,0 (13,0;19,0)	0,05	*p-0,01 **p-0,05 ***p-0,55
CD16+Gr+, %	M±m; Me; [25; 75]	7,8±0,9 8,0 (6,0;10,0)	14,4±0,7 15,0 (13,9;16,0)	8,3±1,2 6,5 (5,0;10,0)	0,0001	*p-0,0001 **p-0,7 ***p-0,0003
НСТ сп, у.е. <i>NBT, sp, c.u.</i>	M±m; Me; [25; 75]	88,7±2,1 88,5 (87,0;92,0)	102,0±2,2 102,0 (95,0;105,0)	98,5±3,3 102,0 (88,0;108,0)	0,01	*p-0,0003 **p-0,03 ***p-0,4
НСТ ст, у.е. <i>NBT, st, c.u.</i>	M±m; Me; [25; 75]	186,6±2,3 186,0 (179,0;190,0)	156,6±6,7 158,0 (142,0;175,0)	164,0±6,9 172,0 (137,0;187,0)	0,009	*p-0,001 **p-0,01 ***p-0,4
К ст. НСТ <i>K st. NBT</i>	M±m; Me; [25; 75]	2,08±0,06 2,1 (1,9;2,2)	1,6±0,05 1,6 (1,5;1,7)	1,7±0,03 1,7 (1,6;1,8)	0,0001	*p-0,00001 **p-0,00001 ***p-0,01
α-дефензин, пг/мл <i>α-defensin, pg/ml</i>	M±m; Me; [25; 75]	175,0±13,9 174,0 (139,0;205,0)	2399,0±271,0 2264,0 (1606,0;3203,0)	1148,0±44,0 1175,0 (999,0;1222,0)	0,0001	*p-0,00001 **p-0,0001 ***p-0,0001

Примечание: р мн. оценивали по результатам дисперсионного анализа и критерия Крускала-Уоллиса; *р – значение р, полученное при сравнении контрольной группы и группы I; **р – значение р, полученное при сравнении контрольной группы и группы II; ***р – значение р, полученное при сравнении I и II групп.

Note: *p pl. evaluated by the analysis of variance and the Kruskal-Wallis test; p – value obtained by comparing the control group and group I; **p – value obtained by comparing the control group and group II; ***p – value obtained by comparing 1 and 2 groups.*

ППС (табл. 3) значимой динамики в содержании моноцитов экспрессирующих CD282+ не выявлено. Отмечалось постепенное значимое снижение экспрессии CD284+ в течение всего периода наблюдения. Постепенное уменьшение экспрессии CD289+ наблюдается через месяц наблюдения и является значимым (p≤0,05). Значение лимфоцитов экспрессирующих CD16+ несколько снижается (p≤0,05) с 5 – 14 суток и через месяц возвращается к исходным значениям. Следует отметить, что не только количественное содержание CD16+ снижается, но параллельно происходит и уменьшение их цитотоксической активности (CD16+Gr), наблюдаемое в аналогичный период. Фагоцитарная активность нейтрофилов не меняет-

ся на протяжении всего периода наблюдения, но отмечается повышение коэффициента стимуляции (p≤0,05) на 5-е сутки, сохраняющееся через месяц наблюдения.

Интересным представляется динамика содержания α-дефензинов, которая выражалась в 2х кратном увеличении их содержания с 5 – 14 сутки, возвращаясь к исходно повышенному значению.

Таким образом, в группе АКШ с сопутствующим ППС в динамике наблюдалось изменение экспрессии TLR, снижение содержания натуральных киллеров и их цитотоксической активности. CD16+ лимфоцитов и CD16+Gr+, а так же значительное повышение содержания микробного пептида α-дефензин.

Таблица / Table 3

Динамика показателей в группе АКШ с ППС
Dynamics of indicators in the CABG group with PPS

Показатель <i>Indicator</i>	Стат. величина <i>Stat. value</i>	До операции <i>Before surgery</i>	5-е сутки <i>5th days</i>	14-е сутки <i>14th days</i>	1-й месяц <i>1st month</i>	Р
CD14+ CD282+, %	M±m; Me; [25; 75]	78,7±1,5 79,0 (75,0;83,0)	82,5±2,6 86,0 (76,0;90,0)	80,6±2,3 81,0 (77,0;86,0)	74,1±5,09 77,5 (60,0;88,0)	1-2-0,23 1-3-0,51 1-4-0,34
CD14+ CD284+, %	M±m; Me; [25; 75]	28,7±2,7 31,3 (24,5;35,6)	18,8±4,2 12,0 (9,0;20,0)	18,2±2,4 18,0 (15,0;20,0)	19,4±2,4 17,5 (13,0;27,0)	1-2-0,06 1-3-0,02 1-4-0,02
CD14+ CD289+, %	M±m; Me; [25; 75]	82,38±2,5 85,0 (75,0;90,0)	85,8±2,8 90,0 (80,0;90,0)	74,8±4,3 78,0 (63,0;87,0)	72,0±4,7 74,5 (58,0;86,0)	1-2-0,39 1-3-0,13 1-4-0,05
CD16+, %	M±m; Me; [25; 75]	17,15±1,2 18,0 (15,0;20,0)	12,5±1,8 12,0 (9,0;13,0)	10,0±2,1 7,0 (6,0;13,0)	15,9±1,9 14,0 (12,0;19,0)	1-2-0,04 1-3-0,01 1-4-0,56
CD16+Gr+, %	M±m; Me; [25; 75]	14,4±0,7 15,0 (13,9;16,0)	7,54±1,54 6,0 (4,0;8,0)	5,67±0,9 5,0 (3,0;8,0)	10,1±1,8 8,0 (6,0;13,0)	1-2-0,001 1-3-0,001 1-4-0,03
НСТ сп, у.е. <i>NBT_{sp}, c.u.</i>	M±m; Me; [25; 75]	102,0±2,2 102,0 (95,0;105,0)	96,4±3,57 98,0 (87,0;108,0)	93,8±3,1 94,0 (89,0;94,0)	97,5±4,45 97,5 (87,0;110,0)	1-2-0,19 1-3-0,06 1-4-0,34
НСТ ст, у.е. <i>NBT_{st}, c.u.</i>	M±m; Me; [25; 75]	156,6±6,7 158,0 (142,0;175,0)	164,0±5,5 168,0 (147,0;176,0)	159,4±6,7 165,0 (142,0;169,0)	167,2±7,3 164,0 (148,0;187,0)	1-2-0,41 1-3-0,78 1-4-0,3
К ст. НСТ <i>K st. NBT</i>	M±m; Me; [25; 75]	1,55±0,05 1,6 (1,5;1,7)	1,7±0,03 1,7 (1,6;1,8)	1,7±0,04 1,7 (1,6;1,8)	1,7±0,01 1,7 (1,6;1,8)	1-2-0,02 1-3-0,06 1-4-0,03
α-дефензин, пг/мл <i>α-defensin, pg/ml</i>	M±m; Me; [25; 75]	2399,0±271,0 2264,0 1606,0;3203,0	3987,0±434 3988,0 2877,0;4568	4218,1±422,0 3697,8 3588,4;4876,5	3078,1±330,2 2622,5 2345,4;4135,5	1-2-0,01 1-3-0,001 1-4-0,21

Примечание: р – уровень достоверности; 1 – 2 – значение р, полученное при сравнении показателя до операции (1) и через 5 суток после; (2) 1 – 3 – значение р, полученное при сравнении показателя до операции (1) и через 14 суток после; (3) 1 – 4 – значение р, полученное при сравнении показателя до операции (1) и через 1 месяц после (4).

Note: p – confidence level; 1 – 2 – p value obtained by comparing the indicator before surgery (1) and 5 days after (2); / 1 – 2 – p value obtained by comparing the indicator before surgery (1) and 14 days after (3); / 1 – 4 – p value obtained by comparing the indicator before surgery (1) and 1 month after (4).

В табл. 4 представлена динамика показателей врожденного иммунитета у пациентов с АКШ без ППС. В данной группе значимой динамики содержания моноцитов экспрессирующих CD282+ на протяжении всего периода наблюдения отсутствует. Однако, наблюдается значительное снижение экспрессии CD289+ через месяц наблюдения ($p \leq 0,05$). Что же касается содержания CD16+, то с 5 – 14 суток наблюдается умеренное снижение данного показателя ($p \leq 0,05$), без динамики в содержании Гранзи-ма В. Значимых изменений в фагоцитарной активности нейтрофилов на протяжении всего периода наблюдения не отмечается. Относительно содержания α-дефензина наблюдается умеренное повышение ко 5 суткам ($p \leq 0,05$) со снижением до исходного уровня через месяц наблюдения.

Таким образом, в группе пациентов с АКШ без ППС наблюдается снижение экспрессии CD289+ и уменьшение содержания CD16+ и α-дефензина.

Обсуждение

Известно, что врожденная иммунная система обеспечивает механизм немедленной защиты от повреждений, посредством которой адаптивная обеспечивает антиген-специфический иммунный ответ. Кроме защитной роли, врожденный иммунитет также обеспечивает цитопротективный эффект, так как рецепторный аппарат клеток врожденной иммунной системы распознает не только экзогенные бактериальные агенты такие, как PAMP

Таблица / Table 4

Динамика показателей в группе АКШ без ППС
Dynamics of indicators in the CABG group without PPS

Показатель <i>Indicator</i>	Стат. величина <i>Stat. value</i>	До операции <i>Before surgery</i>	5-е сутки <i>5th days</i>	14-е сутки <i>14th days</i>	1-й месяц <i>1st month</i>	P
CD14+ CD282+,%	M±m; Me; [25; 75]	72,7±3,3 76,0 (72,0;81,0)	80,0±3,5 81,0 (77,0;87,0)	78,5±1,6 79,0 (74,0;82,0)	77,5±3,4 79,0 (77,0;83,0)	1-2-0,16 1-3-0,18 1-4-0,35
CD14+ CD284+,%	M±m; Me; [25; 75]	29,9±3,8 27,2 (19,0;45,0)	20,9±3,5 20,0 (12,0;30,0)	20,2±3,6 19,0 (9,0;28,0)	19,9±4,4 12,0 (10,0;35,0)	1-2-0,11 1-3-0,09 1-4-0,11
CD14+ CD289+,%	M±m; Me; [25; 75]	75,1±3,8 79,0 (63,0;87,0)	76,7±3,8 79,0 (70,0;88,0)	67,8±6,8 79,0 (60,0;80,0)	60,2±4,6 58,0 (50,0;70,0)	1-2-0,78 1-3-0,31 1-4-0,02
CD16+,%	M±m; Me; [25; 75]	16,13±1,2 17,0 (13,0;19,0)	11,6±1,5 10,0 (8,0;15,0)	11,7±1,9 12,0 (6,0;14,0)	14,7±2,03 14,0 (14,0;17,0)	1-2-0,03 1-3-0,05 1-4-0,55
CD16+Gr+,%	M±m; Me; [25; 75]	8,3±1,2 6,5 (5,0;10,0)	7,8±1,5 6,0 (5,0;11,0)	8,2±1,6 7,0 (4,0;12,0)	8,3±1,2 10,0 (4,0;10,0)	1-2-0,81 1-3-0,96 1-4-0,98
НСТ сп, у.е. <i>NBT,sp, c.u.</i>	M±m; Me; [25; 75]	98,5±3,3 102,0 (88,0;108,0)	98,4±2,94 100,0 (90,0;105,0)	99,1±2,1 102,0 (94,0;102,0)	99,0±3,3 98,0 (91,0;108,0)	1-2-0,98 1-3-0,87 1-4-0,92
НСТ ст, у.е. <i>NBT,st, c.u.</i>	M±m; Me; [25; 75]	164,0±6,9 172,0 (137,0;187,0)	166,0±4,7 166,0 (153,0;171,0)	164,1±5,2 163,0 (153,0;176,0)	162,1±4,3 158,0 (154,0;171,0)	1-2-0,84 1-3-0,99 1-4-0,85
К ст. НСТ <i>K st. NBT</i>	M±m; Me; [25; 75]	1,7±0,03 1,7 (1,6;1,8)	1,7±0,04 1,7 (1,6;1,8)	1,6±0,04 1,7 (1,5;1,8)	1,6±0,04 1,7 (1,6;1,7)	1-2-0,76 1-3-0,33 1-4-0,24
α-дефензин, пг/мл <i>α-defensin,pg/ml</i>	M±m; Me; [25; 75]	1148,0±44,0 1175 999,0;1222,0)	1923,0±263,0 2022,0 1238,0;2489,0	1695,1±258,3 1198,3 1045,6;1987,0	1290,1±122,3 1256,0 1098,5;1345,5	1-2-0,001 1-3-0,18 1-4-0,11

Примечание: p – уровень достоверности; 1 – 2 – значение p, полученное при сравнении показателя до операции (1) и через 5 суток после (2); (2); 1 – 3 – значение p, полученное при сравнении показателя до операции (1) и через 14 суток после (3); 1 – 4 – значение p, полученное при сравнении показателя до операции (1) и через 1 месяц после (4).

Note: p – confidence level; 1 – 2 – p value obtained by comparing the indicator before surgery (1) and 5 days after; 1 – 2 – p value obtained by comparing the indicator before surgery (1) and 14 days after (3); 1 – 4 – p value obtained by comparing the indicator before surgery (1) and 1 month after (4).

(патоген ассоциированные молекулярные паттерны), но и связанные с повреждениями молекулярные структуры (DAMP) [9]. Повышенная экспрессия TLR 2, 4, 9, выявленная у пациентов с ИБС в предоперационном периоде, связана с тем, что при атеросклерозе в качестве DAMPs выступают окисленные ЛПНП, элементы клеточного детрита атеросклеротической бляшки, а также фрагменты эндотелиальной выстилки сосудов, поврежденные в следствии окислительного стресса [10,11].

Интересным представляется выраженная экспрессия TLR 9 в обеих группах пациентов с ИБС. Данный рецептор, в отличие от TLR 2 и 4, локализуется на мембране внутриклеточных органелл и обладает не только проатерогенным эффектом, но и атеропротективным эффек-

том. В последнее время отмечалось, что экспрессия TLR 9 наблюдается не только на клетках иммунной системы, где через сигнальный путь MyD88 активирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, но и кардиомиоцитах, что может способствовать альтернативному пути активации данного рецептора, и повышению стрессоустойчивости к оксидантам [12].

Однако данный факт требует более тщательного изучения. В группах пациентов с ИБС также повышено содержание CD16+ лимфоцитов, которое предположительно также связано с атеросклерозом, так как основными клетками несущими CD16+ являются натуральные киллеры, которым в большей степени присуща провос-

палительная роль, так они являются активными продуцентами таких цитокинов как интерферон- γ и фактор некроза опухоли- α , а так же мощного цитотоксического компонента Гранзима В, повышение которого отмечено в группе АКШ с ППС, и не исключено, что его повышение также инициирует появление постперикардотомного синдрома [13]. Усиление цитотоксической активности стимулируется повышением ФНО- α и совместно с перфоринами приводит к деградации межклеточного матрикса в атеросклеротической бляшке и повреждению эндотелия. Повышение гранзима В было также отмечено у пациентов с хронической ИБС, ОКС и инфарктом миокарда и у пациентов перенесших трансплантацию сердца [14]. Не менее интересным представляется оценка содержания α -дефензинов в сыворотке крови, повышение которого в первой группе зарегистрировано более чем в 13 раз, по сравнению с контролем. Данный факт свидетельствует об исходной активации гуморального цитотоксического потенциала нейтрофилов [15]. В то время как стимулированная фагоцитарная их активность и индекс стимуляции оказывается ниже, чем в контрольной группе, а спонтанная активность выше, что свидетельствует об истощении фагоцитарного потенциала нейтрофилов в ответ на стимуляцию.

Таким образом, у пациентов с ИБС выявлена активация клеточного звена врожденного иммунитета, а в подгруппе АКШ с ППС значительное повышение исходных показателей отражающих цитотоксический и фагоцитарный потенциал клеточного и гуморального звена врожденного иммунитета, что возможно послужит в дальнейшем прогностическими маркерами развития ППС.

Не менее интересным представляется динамика показателей врожденного иммунного ответа у пациентов в течении месяца, что соответствует срокам развития раннего ППС. Так у пациентов в обеих подгруппах % экспрессии CD282+ на моноцитах в течении месяца после АКШ значимо не меняется, вызывая лишь незначительные колебания количества клеток, несущих данный рецептор. Возможно, данные изменения связаны не только с длительным существованием атеросклероза, но и активацией моноцитов после проведения АКШ, как компенсаторной реакцией на повреждение. Постепенное снижение экспрессии CD284+ и CD289+ в исследуемых группах может быть ассоциирована с реваскуляризацией миокарда, то есть с уменьшением гипоксии и повышением перфузии миокарда [16]. Данный факт был подтвержден в экспериментальных работах на жи-

вотных, где наблюдали повышение экспрессии TLR 4 в ответ на церебральную и кардиальную ишемию, т.к. повышенная экспрессия TLR 4 вызывает высвобождение миелопероксидазы и запускает перекисное окисление липидов. Но сохранение экспрессии данных маркеров на значительно высоком уровне связано с атерогенезом, как длительным системным воспалением в следствии активации клеточного звена врожденного иммунитета. Примечательным является факт снижения содержания клеток, несущих CD16+ в обеих группах и внутриклеточного Гранзима В в первой группе, с 5 – 14 сутки. Данные изменения могут быть связаны с иммуносупрессией в следствии проведения АКШ и кровопотерей, а также с назначением антибактериальных и НПВС. Что касается фагоцитарной активности нейтрофилов, то в динамике видно отсутствие изменения показателей, кроме коэффициента стимуляции, что может так же свидетельствовать об истощении фагоцитарного потенциала нейтрофилов вследствие длительного существующего атеросклероза и отсутствия существенного вклада в развитие ППС. В результате проведенного исследования отмечено увеличение содержания α -дефензина в течении месяца наблюдения. Не исключено, что гуморальное звено врожденного иммунитета является ведущим механизмом в развитии ППС, так как в некоторых работах при исследовании перикардальной жидкости и биоптате перикарда у пациентов с ранним ППС показано повышенное содержание нейтрофилов. Кроме того, положительный эффект в лечении данной группы пациентов колхицином, который обладает мембраностабилизирующим эффектом на гранулы нейтрофилов, косвенно свидетельствует о роли α -дефензинов в развитии данного осложнения [17].

В итоге, можно сказать, что повреждение перикарда во время проведения операции АКШ способствует запуску острого воспалительного ответа с преобладанием нейтрофильного компонента, что выражается в формировании ППС. Причем наличие данного синдрома связано с повышенным уровнем α -дефензина как в дооперационном периоде, так и в течении 1 месяца после операции. Таким образом, исследование данных маркеров перед проведением АКШ позволит стратифицировать риск возникновения ППС.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2014ESC/EACTSGuidelinesonmyocardialrevascularization. // *European Heart Journal*. - 2014. - №35. - С. 2541-2619.
2. Imazio M., Belli R., Brucato A., Ferrazzi P., Patrini D., et al. Rationale and design of the Colchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and Post-operative Atrial Fibrillation (COPPS-2 trial): a randomized, placebo-controlled, multicenter study on the use of colchicine for the primary prevention of the postpericardiotomy syndrome, postoperative effusions, and postoperative atrial fibrillation. // *Am. Heart J.* - 2013. - №166. - С. 13-19. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.025

REFERENCES

1. 2014ESC/EACTSGuidelinesonmyocardialrevascularization. *European Heart Journal*. 2014;35:2541-2619.
2. Imazio, M., Belli R., Brucato A., Ferrazzi P., Patrini D., et al. Rationale and design of the Colchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and Post-operative Atrial Fibrillation (COPPS-2 trial): a randomized, placebo-controlled, multicenter study on the use of colchicine for the primary prevention of the postpericardiotomy syndrome, postoperative effusions, and postoperative atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2013;166:13-19. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.025

- Lehto J, Kiviniemi N, Gunn J, Airaksinen J, Rautava P, et al. Occurrence of Postpericardiotomy Syndrome: Association With Operation Type and Postoperative Mortality After Open-Heart Operations. // *J Am Heart Assoc.* - 2018. - №3. - C. e010269. doi: 10.1161/JAHA.118.010269
- Gvaldin D.Y., Sidorov R.V., Milutina N.P., Shlyk S.V., Ananyan A.A. et al. Funktioneller zusammenhang zwischen myeloperoxidase und paraoxonase in den mechanismen der pathogenese des postperikardiotomie-syndroms bei patienten mit koronarer herzkrankheit und koronar-bypass. // *Journal fur Kardiologie.* - 2018. - T. 25 - №1-2. - C. 26-29.
- Mott A.R., Fraser Jr. C.D., Kusnoor A.V., Giesecke N.M., Reul G.J. Jr, et al. The effect of short-term prophylactic methylprednisone on the incidence and severity of postpericardiotomy syndrome in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. // *J Am Coll Cardiol.* - 2001. - №37. - C. 1700-1706. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01223-2
- Horneffer P.J., Miller R.H., Pearson T.A., Rykiel M.F., Reitz B.A., Gardner T.J. The effective treatement of postcardiotomy syndrome after cardiac operations: a randomized placebo-controlled trial. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 1990. - №100. - C. 292-296.
- Imazio M., Brucato A., Markel G., Cemin R., Trincherio R. et al. Meta-analysis of randomized trials focusing on prevention of the postpericardiotomy syndrome. // *Am J Cardiol.* - 2011. - №108. - C. 575-579. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.087.
- Imazio M., Brucato A., Rovere M.A., Gandino A., Cemin R., et al. Contemporary Features, Risk Factors, and Prognosis of the PostPericardiotomy Syndrome. // *Am J Cardiol.* - 2011. - №108. - C. 1183-1187. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.025
- Ayres J.S., Schneider D.S. Tolerance of infections. // *Annu Rev Immunol.* - 2012. - №30. - C. 271-294. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075030
- Жидкова И.И., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Барбараш О.Л. Генетические факторы (гены рецепторов врожденного иммунитета – TLRs) в патогенезе атеросклероза и его осложнений. // *Медицинская иммунология.* - 2017. - №3. - C. 241-254. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-241-254
- Сизязкина Л.П., Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Характеристика врожденного иммунитета в послеоперационном периоде у больных с аортокоронарным шунтированием. // *Иммунология.* - 2017. - №6. - C. 292-295.
- Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. // *International Immunology.* - 2005. - №1. - C. 1-14. doi: 10.1093/intimm/dxh186
- Parisi L., Bassani B., Tremolati M., Gini E., Farronato G., Bruno A. Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent mechanisms. // *Cardiovasc Res.* - 2014. - №1. - C. 128-137. DOI: 10.1093/cvr/cvu016
- Saito Y., Kondo H., Hojo Y. Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases. // *Journal of Cardiology.* - 2011. - №2. - C. 141-147. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.10.001
- Мишланов В.Ю., Суханов С.Г., Сандаков П.Я., Ронзин А.В., Владимирский В.Е., и др. Дефензины-альфа, пептиды и белки, синтезируемые и высвобождаемые нейтрофилами при атеросклерозе разной локализации. // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2014. - №5. - C. 13-17.
- Shintania Y., Kapoor A., Kanekoa M., Smolenski R.T., D'Acquistoa F., et al. TLR9 mediates cellular protection by modulating energy metabolism in cardiomyocytes and neurons. // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2013. - №13. - C. 5109-5114. doi: 10.1073/pnas.1219243110
- Gorla R., Erbel R., Eagle K. A., Bossone E. Systemic inflammatory response syndromes in the era of interventional cardiology. // *Vascular Pharmacology.* - 2018. - №107. - C. 53-66. doi: 10.1016/j.vph.2018.04.003
- Lehto J, Kiviniemi N, Gunn J, Airaksinen J, Rautava P, Kyto V, et al. Occurrence of Postpericardiotomy Syndrome: Association With Operation Type and Postoperative Mortality After Open-Heart Operations. *J Am Heart Assoc.* 2018;3:e010269. doi: 10.1161/JAHA.118.010269
- Gvaldin DY, Sidorov RV, Milutina NP, Shlyk SV, Ananyan AA, et al. Funktioneller zusammenhang zwischen myeloperoxidase und paraoxonase in den mechanismen der pathogenese des postperikardiotomie-syndroms bei patienten mit koronarer herzkrankheit und koronar-bypass. *Journal fur Kardiologie.* 2018;25(1-2):26-29.
- Mott AR, Fraser Jr CD, Kusnoor AV, Giesecke NM, Reul GJ Jr, et al. The effect of short-term prophylactic methylprednisone on the incidence and severity of postpericardiotomy syndrome in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1700-1706.
- Horneffer PJ, Miller RH, Pearson TA, Rykiel MF, Reitz BA, Gardner TJ. The effective treatement of postcardiotomy syndrome after cardiac operations: a randomized placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:292-296.
- Imazio M, Brucato A, Markel G, Cemin R, Trincherio R, et al. Meta-analysis of randomized trials focusing on prevention of the postpericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108:575-579. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.087.
- Imazio M, Brucato A, Rovere MA, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, et al. Contemporary Features, Risk Factors, and Prognosis of the PostPericardiotomy Syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108:1183-1187. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.025
- Ayres JS, Schneider DS. Tolerance of infections. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:271-294. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075030
- Zhidkova II, Ponasenko AV, Hutornaja MV, Kutihin AG, Barbarash OL. Genetic factors (innate immunity receptor genes - TLRs) in the pathogenesis of atherosclerosis and its complication. *Medicinskaja immunologija.* 2017;3:241-254. (In Russ) doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-241-254.
- Sizjakina LP, Shlyk IF, Sidorov RV, Shlyk SV. Characterization of innate immunity in the postoperative period in patients with coronary artery bypass grafting. *Immunologija.* 2017;6:292-295. (In Russ)
- Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology.* 2005;1:1-14. doi: 10.1093/intimm/dxh186
- Parisi L, Bassani B, Tremolati M, Gini E, Farronato G, Bruno A. Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent mechanisms. *Cardiovasc Res.* 2014;1:128-137. doi: 10.1093/cvr/cvu016
- Saito Y, Kondo H, Hojo Y. Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases. *Journal of Cardiology.* 2011;2:141-147. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.10.001
- Mishlanov VJu, Suhanov SG, Sandakov PJa, Ronzin AV, Vladimirskaia VE, et al. Alpha defensins, peptides and proteins synthesized and released by neutrophils in atherosclerosis of different localization. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2014;5:13-17. (In Russ)
- Shintania Y, Kapoor A, Kanekoa M, Smolenski RT, D'Acquistoa F, Coppina SR, et al. TLR9 mediates cellular protection by modulating energy metabolism in cardiomyocytes and neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;13:5109-5114. doi: 10.1073/pnas.1219243110
- Gorla R, Erbel R, Eagle KA, Bossone E. Systemic inflammatory syndromes in the era of interventional cardiology. *Vascular Pharmacology.* 2018;107:53-66. doi: 10.1016/j.vph.2018.04.003

Информация об авторах

Шлык Ирина Федоровна, к.м.н., врач-кардиолог, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2193-7372. E-mail: sushkinaif@mail.ru,

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397.

Сидоров Роман Валентинович, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8411-1554. E-mail: romas-64@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 4 ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424 .

Information about the authors

Irina F. Shlyk, Cand. Sci. (Med.), doctoral candidate department of the allergology and immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2193-7372. E-mail: sushkinaif@mail.ru,

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), professor, department of the allergology and immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397

Roman V. Sidorov, Dr. Sci. (Med.), associate Professor of the surgical diseases chair №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8411-1554. E-mail: romas-64@mail.ru

Sergei V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), professor of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424 .

Получено / Received: 30.09.2019

Принято к печати / Accepted: 30.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 613.2:376.4:613.96:37.018.037

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-80-86

Обоснование мер оптимизации питания подростков, обучающихся в учебном заведении интернатного типа

С.Н. Белик¹, Т.В. Жукова¹, И.М. Харагургиева¹, П.В. Журавлёв¹, О.Л. Максимов¹,
З.Е. Аветисян¹, В.В. Крючкова²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Донской государственный аграрный университет, пос. Персиановский, Россия

Цель: изучить фактическое питание и обосновать меры по его оптимизации у детей-инвалидов среднего школьного возраста, проживающих в школе-интернате 8 типа. **Материалы и методы:** обследованы 29 учащихся школы-интерната 8 типа в возрасте 12 – 13 лет. Расчеты химического состава и энергетической ценности рационов производились с использованием программы анализа состояния питания человека, версия 1.2.4, зарегистрированной Российским агентством по патентам и товарным знакам 09.02.2004 № 2 004 610 397 ФГБУ «НИИ питания» РАМН. Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. **Результаты:** среди детей с дневным пребыванием в школе (первая группа) лица с дефицитами потребления энергии и основных питательных веществ встречаются заметно чаще (от 50,0 до 90,0 %), чем среди сверстников второй группы (круглосуточное пребывание в школе) (от 0,0 до 26,3 %). Выявлена тенденция относительного дефицита в рационе мальчиков первой группы энергии, белка, жиров и углеводов (от 10,3 до 28,8 %), а у девочек — относительного дефицита энергии, белка и углеводов (от 5,6 до 26,3 %; по жирам — превышение на 21,4 %). Напротив, у мальчиков второй группы — избыток по энергии и, особенно, жирам (на 46,2 %), у девочек — избыток по показателям энергии, белка, жиров и углеводов (от 23,4 до 88,3 %). **Заключение:** выявленные нарушения определили перечень мер по оптимизации питания детей, которые должны быть реализованы в рамках санитарно-просветительной работы с родителями.

Ключевые слова: фактическое питание, школа-интернат, дети-инвалиды, средний школьный возраст.

Для цитирования: Белик С.Н., Жукова Т.В., Харагургиева И.М., Журавлёв П.В., Максимов О.Л., Аветисян З.Е., Крючкова В.В. Обоснование мер оптимизации питания подростков, обучающихся в учебном заведении интернатного типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):80-86. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-80-86

Контактное лицо: Аветисян Зита Ерэвандовна, avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

The substantiation of measures to optimization of nutrition for teenagers studying at residential educational establishments

S.N. Belik¹, T.V. Zhukova¹, I.M. Kharagurgieva¹, P.V. Zhuravlyov¹, O.L. Maksimov¹,
Z.E. Avetisyan¹, V.V. Kryuchkova²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Don State Agrarian University, settlement Persianovsky, Russia

Purpose: to study the actual nutrition and to prove measures for its optimization at the disabled children of middle school age living in residential school of 8th type. **Materials and methods:** 29 pupils of residential school of the 8th type at the age of 12-13 years are examined. Calculations of the chemical composition and energy value of diets were made with use of the program of the analysis of a condition of food of the person, version 1.2.4 registered by the Russian Agency of Patents and Trademarks 09.02.2004 No. 2 004 610 397 of Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Food of the Russian Academy of Medical Sciences. The statistical analysis of data was carried out by means of the Statistica 6.0 program. **Results:** among children with day stay in school (the 1st group) persons with deficiencies of consumption of energy and the main nutrients meet considerably more often (from 50.0% to 90.0%), than among peers of the 2nd group (round-the-clock stay in school) (from 0.0% to 26.3%). At boys of the 1st group the trend of relative deficiency in a diet on energy, protein, fats and carbohydrates is revealed (from 10.3% to 28.8%), and at girls relative deficiency of energy, protein and carbohydrates was noted (from 5.6% to 26.3%; on fats – excess for 21.4%). On the contrary, at boys of the 2nd group the excess on energy and, especially, fats (for 46.2%) was noted and at girls the excess on indicators of energy, protein, fats and carbohydrates was observed (from 23.4% to 88.3%). **Conclusion:** the revealed violations defined the list of measures for optimization of food of children who have to be realized within sanitary and educational work with parents.

Key words: actual nutrition, residential school, disabled children, middle school age.

For citation: Belik S.N., Zhukova T.V., Kharagurgieva I.M., Zhuravlyov P.V., Maksimov O.L., Avetisyan Z.E., Kryuchkova V.V. The substantiation of measures to optimization of nutrition for teenagers studying at residential educational establishments. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):80-86. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-80-86

Corresponding author: Zita Er. Avetisyan, avetisyan-rostgmu@yandex.ru

Введение

Организация рационального питания – одно из ключевых условий сохранения здоровья, психомоторного и интеллектуального развития и высокой эффективности обучения детей и подростков.

Для детей среднего школьного возраста (11 – 14 лет) характерны ускоренные ростовые процессы и интенсивные физиологические перестройки организма, приводящие к изменению не только антропометрических индексов, но и состояния здоровья и самочувствия учащихся [1]. Наблюдающаяся глубокая перестройка эндокринной системы может сопровождаться перенапряжением адаптационных механизмов и срывом компенсаторных реакций, что, во-первых, будет способствовать развитию синдрома хронической усталости с характерными для него эмоциональной и вегетативной неустойчивостью, нарушением сна, снижением умственной и физической работоспособности [2]. Во-вторых, повышенный уровень обмена веществ, эндокринные и ферментативные перестройки в условиях нерационального питания при неадекватных физических нагрузках могут стать причиной развития метаболического синдрома [3]. В-третьих, изменения гомеостаза организма на фоне инволюции тимуса под действием половых гормонов способствуют развитию вторичного иммунодефицита, что ведет к повышению риска развития заболеваний вирусной, бактериальной, паразитарной природы и росту различных форм иммунопатологии [4].

В Российской Федерации наблюдается рост детской инвалидности в 3,6 раза за последние 20 лет [5]. Особенно следует выделить детей-инвалидов с лёгкой степенью умственной отсталости. У детей-инвалидов среднего школьного возраста физические, психологические метаболические и эндокринные изменения, являющиеся физиологической особенностью данного возрастного периода, наслаиваются на поведенческие, эмоциональные, социальные и анатомо-физиологические нарушения, свойственные патологии, обусловившей инвалидность. Это даёт основание считать данный возраст самым критическим периодом для детей-инвалидов. Реабилитационные мероприятия должны учитывать этот факт не только в системах обучения, воспитания и психологической поддержки, но и при организации рационального питания, так как даже незначительный дефицит органических (животный белок, полиненасыщенные жирные кислоты) и неорганических (железо, цинк, медь, йод, селен, магний и т.д.) компонентов рациона может значительно нарушить функции центральной нервной, эндокринной и иммунной систем. В связи с этим особенно актуальным является изучение фактического питания детей-инвалидов среднего школьного возраста, проживающих в интернатах при образовательных учреждениях.

Целью исследования стало изучение фактического питания и обоснование мер по его оптимизации у детей-инвалидов среднего школьного возраста, проживающих в школе-интернате 8 типа.

Материалы и методы

Обследованы 29 учащихся школы-интерната 8 типа г. Новочеркасска (ГБОУ РО «Новочеркасская школа-интернат») в возрасте 12 – 13 лет, которые были распределены на две группы: дети с дневным пребыванием в школе — I группа (5 мальчиков, 5 девочек) и дети с круглосуточным пребыванием в школе — II группа (13 мальчиков, 6 девочек).

Дети I группы получали второй завтрак, также при желании обед и полдник в интернате, и домашнее питание. Дети II группы получали 5-разовое питание в интернате, но при этом самостоятельно употребляли разрешенные продукты, привозимые родственниками при посещениях.

Изучение рационов питания осуществлялось по данным ежедневных меню и накопительных ведомостей учреждения и анализа используемого набора продуктов. Расчеты химического состава и энергетической ценности рационов и их статистическая обработка производилась с использованием программы анализа состояния питания человека, версия 1.2.4, зарегистрированной Российским агентством по патентам и товарным знакам 09.02.2004 № 2 004 610 397 ФГБУ «НИИ питания» РАМН. Изучение химического состава потребляемых рационов проводилось в сравнении с возрастными нормами физиологических потребностей для детей 11-14 лет с учетом гендерных различий [6]. Оценка физического развития обследованных детей проводилась по возрастным центильным таблицам индекса массы тела (ИМТ), разработанным по стандартам физического развития школьников г. Ростова-на-Дону.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. Проверка по критерию Колмогорова-Смирнова подтвердила нормальность распределения практически всех показателей в группах сравнения, в том числе при их разделении на гендерные подгруппы, что обосновало возможность использования t-критерия Стьюдента для оценки различий между средними величинами в группах сравнения с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$. Поскольку по критерию Lilliefors нормальность распределения подтверждалась не во всех показателях II группы, различия между выборками данных также проверялись с помощью непараметрической статистики по критериям Колмогорова-Смирнова и U-тесту Mann-Whitney в модуле «Nonparametric statistics» с той же с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты

Сравнение антропометрических данных мальчиков не выявило достоверных различий ни по одному критерию (табл. 1).

Отмеченные различия в показателях массы тела и индекса массы тела (ИМТ) у девочек могут объясняться тем, что в малочисленных группах существенно усиливается роль индивидуальных особенностей: в I группе 2 девочки в возрасте старше 13 лет с избыточной массой тела определили относительное превышение по массе и ИМТ средних по подгруппе величин. Вместе с тем средние значения ИМТ, в целом, по группам сравнения различий не выявили ($p > 0,05$).

Сравнение данных потребления энергии и макронутриентов выявляет заметные однонаправленные различия в химическом составе рационов: у мальчиков и девочек I группы, как правило, большинство сравниваемых показателей достоверно меньше, чем в соответствующих подгруппах детей II группы (табл. 2).

В подгруппах мальчиков отмечены достоверные различия в 8 показателях из 13. При этом достоверно выше показатели у мальчиков II группы, кроме показателя по добавленному сахару (г). В подгруппах девочек достоверные отличия наблюдали в 7 из 13 показателей. Сравнение с нормами физиологических потребностей средних величин потребления основных макронутриентов и энергии выявляет тенденцию относительного дефицита в рационе мальчиков I груп-

пы энергии, белка, жиров и углеводов (от 10,3 до 28,8 %), а у девочек — относительного дефицита энергии, белка и углеводов (от 5,6 до 26,3 %; по жирам — заметное превышение на 21,4 %). Напротив, в данных рационах детей II группы отмечены превышения возрастных норм физиологических потребностей: у мальчиков — по энергии и, особенно, жирам (на 46,2 %), у девочек — по показателям энергии, белка, жиров и углеводов (от 23,4 до 88,3 %).

Результаты анализа потребления микронутриентов отражали сходную тенденцию: средние значения детей I группы в большинстве случаев (в 9 из 11 показателей) меньше средних величин детей II группы. Из 9 полученных данных у мальчиков достоверно отличались 8 показателей, а у девочек — 7 показателей (табл. 3).

При сравнении с нормами физиологических потребностей у детей I группы отмечены относительные дефициты потребления кальция, магния, фосфора, витаминов В₁, В₂, ниацина и аскорбиновой кислоты (у мальчиков), у детей II группы, напротив, заметные превышения по большинству сравниваемых показателей (от 6,7 по фосфору до 120,2 % по витамину С).

Следует отметить, что показатели потребления натрия и калия достоверно выше у детей (независимо от пола) I группы, по сравнению с их сверстниками из II группы. При этом показатели I группы также существенно превышают нормы физиологических потребностей для данной возрастной группы.

Таблица / Table 1

Антропометрические показатели в группах сравнения
Anthropometrical indicators in comparison groups

Показатели Indicators	Мальчики Boys		Девочки Girls	
	I группа / group	II группа / group	I группа / group	II группа / group
Возраст, лет Age, years	12,4±0,3	12,4±0,1	13,0±0,2	12,3±0,2*
Длина тела, см Length of body, cm	150,4±6,6	149,7±3,6	149,8±3,4	150,3±3,8
Масса тела, кг Body mass, kg	39,66±5,75	40,27±2,47	50,54±4,56	40,38±3,15
ИМТ, усл. ед. BMI, standard units	17,3±1,8	17,8±0,6	22,5±1,8	17,8±0,8*
ИМТ-оценка, баллы BMI-value, scores	2,60±0,75	2,85±0,21	3,80±0,42	2,67±0,24*
Средние по группам Group average	I группа (мальчики и девочки) I group (boys and girls)		II группа (мальчики и девочки) II group (boys and girls)	
Возраст, лет Age, years	12,6±0,2		12,4±0,1	
ИМТ-оценка, баллы BMI-value, scores	3,20±0,42		2,79±0,15	

Примечание: * — статистически достоверные различия при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стюдента.

Note: * — statistically significant differences at $p \leq 0.05$ by Student's t-criterion.

Таблица / Table 2

Показатели потребления энергии и макронутриентов в группах сравнения
Indicators of consumption of energy and macronutrients in comparison groups

Показатели <i>Indicators</i>	Мальчики <i>Boys</i>		Критерий различий <i>Test of differences</i>	Девочки <i>Girls</i>		Критерий различий <i>Test of differences</i>
	I группа / <i>group</i>	II группа / <i>group</i>		I группа / <i>group</i>	II группа / <i>group</i>	
Энергия, ккал <i>Energy, kcal</i>	1965,8± ±174,2	2659, 8± ±27,4*	t, K-S, U	2065,0± ±485,8	3226,0± ±54,1*	t
±Δ% от N	-21,4	+6,4	-	-10,2	+40,3	-
Белок, г <i>Protein, g</i>	61,1±4,0	76,1±1,6*	t, K-S, U	59,5±11,9	129,9± ±1,3*	t, K-S, U
±Δ% от N	-18,5	+1,4	-	-5,6	+88,3	-
Общий жир, г <i>Common fat, g</i>	74,4±6,1	112,6± ±1,4*	t, K-S, U	93,5±17,9	111,2±1,6	-
±Δ% от N	-10,3	+46,2	-	+21,4	+44,4	-
НЖК, г <i>SFA, g</i>	27,1±2,2	44,7±0,7*	t, K-S, U	34,2±7,9	44,1±1,0	-
±Δ% от N	-2,1%	+61,4%	-	+33,6%	+72,2%	-
ПНЖК, г <i>PUFAs, g</i>	15,5±1,9	16,1±0,2	-	18,0±2,4	15,9±0,1	K-S, U
ω-6, %	14,4±1,6	14,3±0,1	-	16,5±2,0	14,2±0,1	K-S, U
ω-3, %	2,1±0,3	1,8±0,1	-	2,4±0,4	1,7±0,1	-
Холестерин, мг <i>Cholesterol, mg</i>	207,7± ±25,3	302,8± ±2,6*	t, K-S, U	288,8± ±70,5	301,4± ±60,4	-
±Δ% от N	+30,8%	+0,9%	-	-3,7%	+0,5%	-
Моно- и дисахариды, г <i>Mono- and disaccharides g</i>	126,4± ±28,1	128,1±2,7	-	126,7±38,0	123,8±1,8	-
Добавл. сахар, г <i>Added sugar, g</i>	46,2±16,4	35,1±1,7 *	K-S, U	53,7±12,8	32,4±1,6	-
Крахмал, г <i>Starch, g</i>	132,1± ±16,9	277,6± ±10,6 *	t, K-S, U	159,4±22,4	288,2± ±8,7*	t, K-S, U
Общие углеводы, г <i>Carbohydrates, g</i>	258,5± ±38,3	362,9± ±6,8 *	t, K-S, U	246,1± ±72,1	412,0± ±9,0*	t
±Δ% от N	-28,8%	0,0%	-	-26,3%	+23,4%	-
Пищевые волокна, г <i>Food fibers, g</i>	6,9±0,8	15,4±0,5*	t, K-S, U	7,9±1,1	15,1±0,5*	t, K-S, U

Примечание: * — статистически достоверные различия между группами сравнения ($p \leq 0,05$) по критериям t (t-критерию Стюдента), K-S (Колмогорова-Смирнова), U-тест (Mann-Whitney).

Note: * — statistically significant differences between comparison groups ($p \leq 0.05$) by criteria of t (Student's t-criterion), K-S (Kolmogorova-Smirnov), the U-test (Mann-Whitney).

На рис. 1 представлены частоты случаев дефицитов потребления энергии, макро- и микронутриентов в рационах детей двух групп по сравнению с возрастными нормами физиологических потребностей.

Анализируя полученные данные по частоте встречаемости детей со сниженным уровнем потребления энергии, макро- и микронутриентов выявлено, что среди обследуемых I группы лица с дефицитами потребления

энергии и основных питательных веществ встречаются заметно чаще (от 50,0 до 90,0 %), чем среди сверстников II группы (от 0,0% до 26,3%) (табл. 3).

Обсуждение

При обсуждении выявленных различий между группами наблюдений следует упомянуть о сложности ком-

Таблица / Table 3

**Показатели потребления микронутриентов (витаминов и минеральных веществ)
в группах сравнения**
*Indicators of consumption of micronutrients (vitamins and mineral substances)
in groups of comparison*

Показатели <i>Indicators</i>	Мальчики <i>Boys</i>		Критерий различий <i>Test of differences</i>	Девочки <i>Girls</i>		Критерий различий <i>Test of differences</i>
	I группа / <i>group</i>	II группа / <i>group</i>		I группа / <i>group</i>	II группа / <i>group</i>	
Натрий, мг <i>Sodium, mg</i>	3,5±0,3	1,3±0,1*	t, K-S, U	3,4±0,7	1,4±0,1*	t, K-S, U
±Δ% от N	+221,8%	+20,9	-	+212,7%	+23,6%	-
Калий, мг <i>Potassium, mg</i>	2052,0±222,3	1498,7±53,4*	t, K-S, U	2802,2±421,8	1466,3±138,5 *	t
±Δ% от N	+36,8%	-0,1%	-	+86,8%	-2,2%	-
Кальций, мг <i>Calcium, mg</i>	658,4±74,8	1087,4±42,2 *	t, K-S, U	654,3±157,8	1078,7±43,8 *	t
±Δ% от N	-45,1%	-9,4%	-	-45,5%	-10,1%	-
Магний, мг <i>Magnesium, mg</i>	253,4±13,8	539,6±13,3*	t, K-S, U	233,2±16,5	552,6±11,1*	t, K-S, U
±Δ% от N	-15,5%	+79,9%	-	-22,3%	+84,2%	-
Фосфор, мг <i>Phosphorus, mg</i>	1055,9±67,2	1288,3±9,7 *	t, K-S, U	1086,8±244,7	1279,8±22,0	-
±Δ% от N	-12,0%	+7,4%	-	-9,4%	+6,7%	-
Железо, мг <i>Iron, mg</i>	13,7±1,1	13,4±0,6	-	13,1±1,3	12,2±0,2	-
±Δ% от N	+13,8%	+11,1%	-	-13,7%	-18,5%	-
Витамин А, мкг <i>Vitamin A, mcg</i>	1057,0±77,5	1394,1±89,4*	t, K-S, U	916,8±136,6	1419,4±61,4*	t, K-S, U
±Δ% от N	+5,7%	+39,4%	-	+14,6%	+77,4%	-
Витамин В ₁ , мг <i>Vitamin B₁, mg</i>	0,9±0,1	2,2±0,1*	t, K-S, U	1,0±0,2	2,2±0,1*	t, K-S, U
±Δ% от N	-27,7%	+69,2%	-	-23,1%	+70,8%	-
Витамин В ₂ , мг <i>Vitamin B₂, mg</i>	1,1±0,1	2,1±0,1*	t, K-S, U	1,1±0,2	2,1±0,1*	t, K-S, U
±Δ% от N	-29,3%	+38,7%	-	-26,7%	+38,0%	-
Ниацин, мг <i>Niacin, mg</i>	11,8±1,0	23,5±0,6*	t, K-S, U	11,2±2,5	22,8±0,6*	t, K-S, U
±Δ% от N	-34,4%	+30,4%	-	-37,6%	+26,4%	-
Витамин С, мг <i>Vitamin C, mg</i>	52,2±15,0	129,2±5,7*	t, K-S, U	59,3±7,5	132,1±12,5*	t, K-S, U
±Δ% от N	-25,4%	+84,6%	-	-1,2%	+120,2%	-

Примечание: * — статистически достоверные различия между группами сравнения ($p \leq 0,05$) по критериям t (t-критерию Стюдента), K-S (Колмогорова-Смирнова), U-тест (Mann-Whitney).

Note: * — statistically significant differences between comparison groups ($p \leq 0.05$) by criteria of t (Student's t-criterion), K-S (Kolmogorova-Smirnov), the U-test (Mann-Whitney).

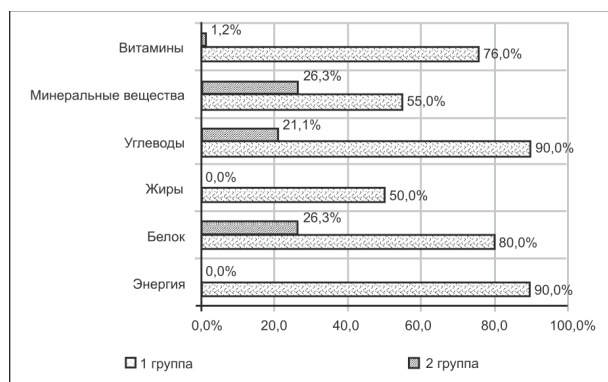


Рисунок 1. Частота встречаемости детей со сниженным уровнем потребления энергии, макро- и микронутриентов в группах сравнения (в %).

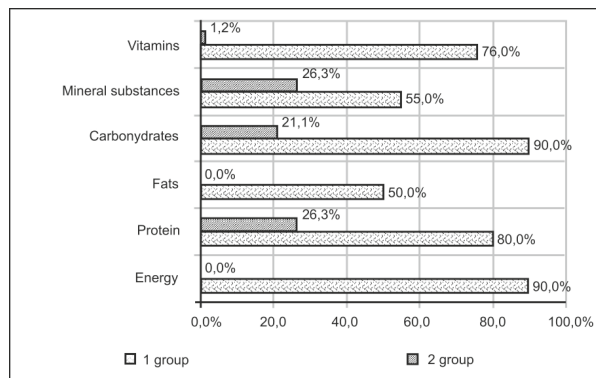


Figure 1. Frequency of occurrence of children with reduced level of consumption of energy, macro- and micronutrients in comparison groups (in %).

плексной оценки рационов питания детей I группы, у которых неучтенным остается домашнее питание (первый завтрак и ужин). Без учета фактора домашнего питания можно говорить лишь об «относительных дефицитах» в показателях химического состава рациона детей этой группы, которые находятся в пределах от 5,6 до 28,8 % по потреблению энергии и макронутриентов (без учета домашнего питания, которое занимает от 20,0 до 45,0 % питания).

Анализ питания подростков I группы отражает его недостаточность. Особенно это проявилось в группе мальчиков: отмечено уменьшение в рационе белков, жиров и углеводов и, соответственно, снижение калорийности рациона. Как выше указывалось, подростки I группы в интернате получают второй завтрак и обед по желанию. Однако данной услугой дети пользуются редко. Таким образом, дети, в основном, питаются дома, и рациональность этого питания проверить очень сложно. При этом на фоне имеющихся физиологических нарушений отмечается витаминно-минеральная недостаточность. У девочек она выражена сильнее. Индекс массы тела подростков I группы не увеличен, но парадоксальным выглядит при этом факт значительного увеличения объема талии, особенно у девочек. Это можно объяснить недостатком физической активности, которая не носит такого регламентированного характера, как у подростков II группы. Вместе с тем в обеих подгруппах девочек отмечен заметный дефицит потребления железа, который как микронутриент особенно важен для их организма в период становления менструальной функции.

Закключение

Таким образом, следует отметить, что питание детей, обучающихся в школе-интернате, имело недостатки, как в группе детей с дневным пребыванием (I группа), так и в группе с постоянным пребыванием в интернате

(II группа). Однако эти недостатки носят разнонаправленный характер: в I группе отмечен существенный дефицит макро и микро-нутриентного состава рациона и соответственное снижение калорийности питания; в то же время, во II группе на фоне некоторого дефицита, в основном минеральных веществ и пищевых волокон, отмечено значительное увеличение калорийности пищевого рациона, особенно, в группе девочек.

Выявленные нарушения определили перечень мер по оптимизации питания детей, которые должны быть направлены на проведение санитарно-просветительной работы с родителями. Тематика подобных бесед должна включать ознакомление с физиологическими особенностями детей, соответствующих возрастным групп, которые обуславливают особенности питания; обоснование необходимости пересмотра перечня разрешенных продуктов для дополнительного индивидуального питания детей, постоянно находящихся в интернате (целесообразно ограничиться только фруктами, что восполнит дефицит витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон); необходимо ознакомить родителей детей I группы с меню в интернате, которое можно взять за основу при организации домашнего питания. Режим дня детей, постоянно находящихся в интернате (II группа) исключает гиподинамию, что нельзя сказать о детях I группы, особенно девочках, поэтому способы увеличения физической активности должны быть сообщены родителям. Профилактические беседы с родителями необходимо проводить в присутствии детей. Эта рекомендация является принципиальной, т.к. формирование у детей отношения к здоровому образу жизни постепенное и при неоднократном повторении будет способствовать развитию здоровьесберегающего менталитета.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belik S., Avetisyan Z., Maksimov O., Kvasov A., Vanyan G. Interrelation of biochemical and psychophysiological param-

REFERENCES

1. Belik S., Avetisyan Z., Maksimov O., Kvasov A., Vanyan G. Interrelation of biochemical and psychophysiological

- eters of students with the level of vegetative regulation of their organism // *Modern European Researches*. – 2016. – № 4. – С. 5-12.
- Макунина О.А., Якубовская И.А. Структура и динамика состояния здоровья школьников 7-17 лет // *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. – 2015. – Т. 17. № 2. – С. 29-31.
 - Серов В.Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром) // *Medica mente. Лечим с умом*. – 2015. – № 1. – С. 16-19.
 - Бурдина О.М. Состояние иммунной системы часто болеющих детей // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. – 2013. – № 1 (30). – С. 30-31.
 - Кирилук О.М. Реабилитация детей-инвалидов // *Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии*. – 2013. – № 2 (16). – С. 79-85.
 - Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. – М., 2008.
 - parameters of students with the level of vegetative regulation of their organism. *Modern European Researches*. 2016;4:5-12.
 - ics of the state of health of school students of 7-17 years. *Elektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2015;17(2):29-31. (in Russ.).
 - Serov VN. Metabolic syndrome (neurometabolic endocrine syndrome). *Medica mente. Lechim s umom*. 2015;1:16-19. (in Russ.).
 - Burdina OM. Condition of the immune system of sickly children. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013;1(30):30-31. (in Russ.).
 - Kirilyuk OM. Rehabilitation of disabled children. *Teoriya i praktika servisa: ekonomika, social'naya sfera, tekhnologii*. 2013;2(16):79-85. (in Russ.).
 - Balanced diet. Standards of physiological needs for energy and feedstuffs for various groups of the population of the Russian Federation: methodical recommendations. МР 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. (in Russ.).

Информация об авторах

Белик Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7743-4144. E-mail: superbelik@mail.ru.

Жукова Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8344-5467. E-mail: zog.zhukova@yandex.ru

Харагургиева Ирина Мартиросовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-1167-5874. E-mail: otel-lia@yandex.ru

Журавлёв Петр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: superbelik@mail.ru.

Максимов Олег Леонидович, к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: horek1999@yandex.ru.

Аветисян Зита Ервандовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2642-9177. E-mail: avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Крючкова Вера Васильевна, доктор технических наук, профессор, профессор кафедры товароведения и товарной экспертизы, Донской государственный аграрный университет, Ростовская область, пос. Персиановский, Россия. E-mail: kverav@yandex.ru.

Information about the authors

Svetlana N. Belik, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of general hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7743-4144. E-mail: superbelik@mail.ru.

Tatyana V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of general hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8344-5467. E-mail: zog.zhukova@yandex.ru.

Irina M. Kharagurгиеva, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of general hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-1167-5874. E-mail: otel-lia@yandex.ru.

Peter V. Zhuravlyov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of general hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: superbelik@mail.ru.

Oleg L. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: horek1999@yandex.ru.

Zita Er. Avetisyan, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2642-9177. E-mail: avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Vera V. Kryuchkova, Dr. Sci. (Engineering), Professor, Professor of the Department of Commodity Research and Examination of Goods, Don State Agrarian University, settlement Persiansky, Rostov region, Russia. ORCID: 0000-0003-2058-2370. E-mail: kverav@yandex.ru.

Получено / Received: 9.07.2019

Принято к печати / Accepted: 6.10.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.126-002-07-08-089
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-87-91

Референтные интервалы магния у здоровых лиц, постоянно проживающих в Астрахани

О.В. Петрова^{1,2}, Д.М. Никулина², М.Ю. Мартиросов¹

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: установить референтные интервалы магния в сыворотке крови у здоровых лиц, постоянно проживающих в Астрахани. **Материалы и методы:** исследуемая группа была сформирована из 120 мужчин и 120 женщин здоровых жителей города Астрахани в возрасте от 21 до 50 лет (средний возраст $37,6 \pm 0,9$ года). Исследование магния проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas с 311» (фирмы «Roche Diagnostics», Германия) фотометрическим методом. **Результаты:** референтный интервал магния в сыворотке крови у здоровых мужчин и женщин в возрасте от 21 до 50 лет, постоянно проживающих в городе Астрахани, составляет $0,72 - 0,99$ ммоль/л. **Выводы:** установленный референтный интервал магния может быть использован в лабораториях города Астрахани, так как он был разработан с учетом отечественных и зарубежных рекомендаций по подбору доноров для исследования и обеспечению качества лабораторных исследований на всех этапах.

Ключевые слова: референтный интервал, магний, кровь, здоровое население Астрахани.

Для цитирования: Петрова О.В., Никулина Д.М., Мартиросов М.Ю. Референтные интервалы магния у здоровых лиц, постоянно проживающих в Астрахани. Обоснование мер оптимизации питания подростков, обучающихся в учебном заведении интернатного типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):87-91. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-87-91

Контактное лицо: Ольга Владимировна Петрова, students_asma@mail.ru.

Reference intervals of the magnesium in the healthy individuals, residents of Astrakhan

O.V. Petrova^{1,2}, D.M. Nikulina², M.U. Martirosov¹

¹Federal center cardiovascular surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Objective: to establish reference serum magnesium intervals in healthy individuals, residing in Astrakhan. **Materials and methods:** the investigated group was formed from 120 men and 120 women healthy residents of Astrakhan aged from 21 to 50 years (average age $37,6 \pm 0,9$). The study of calcium was carried out on an automatic biochemical analyzer “Cobas 311 c” (Roche Diagnostic, Germany) by photometric method. **Results:** the reference intervals for the magnesium in healthy men and women aged from 21 to 50 years, residing in Astrakhan is $0,72 - 0,99$ mmol/L. **Conclusion:** the reference range of total magnesium, established by us, can be used in laboratories of Astrakhan, as it was developed taking into account domestic and foreign recommendations for selection donors for research and ensuring the quality of laboratory research at all stages.

Keywords: reference interval, magnesium, blood, healthy residents of Astrakhan.

For citation: Petrova O.V., Nikulina D.M., Martirosov M.U. Reference intervals of the total magnesium in the healthy individuals, residents of Astrakhan. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):87-91. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-87-91

Corresponding author: Olga V. Petrova, students_asma@mail.ru.

Введение

На сегодняшний день трудно недооценивать значение результатов клинических лабораторных исследований. Однако сами по себе

результаты лабораторных исследований не имеют значения, если только они не сравниваются с референсным интервалом (РИ).

РИ — диапазон количества (концентрации) лабораторного показателя, установленного для здоровой по-

пуляции с учетом возрастных, гендерных и этнических особенностей [2,6].

Нормативно-правовые акты, регламентирующие работу клинико-диагностических лабораторий, рекомендуют клиническим лабораториям при внедрении в практику новых методов исследования, сопоставить РИ с имеющимися в справочной литературе или разработать собственные РИ [4,5,12,13].

Магний (Mg) является важным микроэлементом, который участвует энергетическом и электролитном обменах. Зависящими от магния органами являются сердце, матка, плацента, мозг. Незначительные колебания концентрации Mg приводят к изменению сосудистого тонуса, активации атеросклеротического процесса, изменению агрегационной функции тромбоцитов, неврологическим нарушениям и нарушениям сердечного ритма [1,3].

Цель исследования — установить РИ Mg в сыворотке крови у взрослого здорового населения города Астрахани.

Материалы и методы

Для расчета РИ использовали рекомендованные подходы с критериями включения и исключения [12,13,14].

Критерий включения — возраст старше 16 лет и практически здоровые взрослые.

Критерий исключения — низкокалорийная диета с недостаточным содержанием белка, беременность, прием антиагрегационных препаратов, оральных контрацептивов, заболевания почек, надпочечников, щитовидной железы, сахарный диабет.

Исследование Mg в сыворотке крови проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань) (главный врач — заслуженный врач Д.Г. Тарасов) у 120 мужчин и 120 женщин здоровых жителей города Астрахани в возрасте от 21 до 50 лет (средний возраст $37,6 \pm 0,9$ года). Здоровых жителей города Астрахани разделили на три возрастные группы: I группа (21 – 29 лет) — 40 мужчин и 40 женщин; II группа (30 – 39 лет) — 40 мужчин и 40 женщин; III группа (40 – 50 лет) — 40 мужчин и 40 женщин.

Забор крови осуществляли в утренние часы натощак. Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута с помощью систем для забора крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с активатором свертывания крови. Для получения сыворотки пробирки с кровью центрифугировали 5 мин при 2500 об/мин.

Исследование Mg проводилось на биохимическом анализаторе «Cobas c 311» (фирмы «Roche Diagnostics», Германия), фотометрическим методом, согласно инструкциям производителя. При проведении исследования в каждом случае использовали первичную пробирку и систему автоматической подачи образцов.

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows (Stat. Soft.Inc., США). Выбросы по Тьюке рассчитывали следующим образом $[Q1 - 1,5 \times IQR, Q3 + 1,5 \times IQR]$, где Q1, Q3 — границы первого и третьего квартилей, IQR — межквартирный размах. Рассчитывали CV_m , коэффициент межиндивидуальной вариации, по формуле $SD/X_{cp} \times 100$. Для определения различий вычисляли RCV (reference change value, значение контрольных изменений, %) рассчитывали по формуле [14,15,17]: $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV^{A2} + CV^2)^{1/2}$, где Z, равная 1,96, была отобрана для 95%-й вероятности, соответствующей существенному изменению, CVa — коэффициент аналитической вариации (%), CVi — коэффициент биологической вариации (%), указанные Ricos et al. Если наблюдаемое различие меньше, чем RCV, то различие незначительное [7,8,9,10,11].

Результаты

Для определения РИ использовали статистические подходы рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSI A28-3 [12].

На первых этапах исследования у мужчин и женщин определили содержание Mg в крови. Далее с помощью метода Тьюке [12] определили значения Mg, не входящие в интервал «нормальных» значений.

Таким образом, на основании метода Тьюке из дальнейшего анализа исключили 20 результатов определения

Таблица / Table 1

Среднее значение (X_{cp}), стандартное отклонение (SD) магния у здоровых мужчин и женщин, постоянно проживающих в Астрахани

Mean value (X_{mean}), standard deviation (SD) magnesium in healthy men and women permanent residents in Astrakhan

Показатель, единицы измерения <i>Indicator, units, measuring</i>	I подгруппа, 21–29 лет (n=60 человек) <i>I subgroup, 21 – 29 лет (n = 60 people)</i>		II подгруппа, 30–39 лет (n=80 человек) <i>II subgroup, 30 – 39 лет (n = 80 people)</i>		III подгруппа, 40–50 лет (n=80 человек) <i>III subgroup, 40 – 50 лет subgroup em (n = 80 people)</i>	
	X_{cp}	SD	X_{cp}	SD	X_{cp}	SD
Мужчины / Men						
Mg, ммоль/л <i>Mg, mmol/l</i>	0,86	0,07	0,86	0,07	0,86	0,07
Женщины / Women						
Mg, ммоль/л <i>Mg, mmol/l</i>	0,85	0,06	0,86	0,07	0,86	0,07

Mg. Исследуемая группа составила 220 человек (110 мужчин и 110 женщин).

Известно, что РИ лабораторных показателей зависят от характеристики референтной группы (пола, возраста, этнических особенностей). В связи с этим взрослое население Астрахани разделили на подгруппы по полу и возрасту.

На втором этапе исследования для определения гендерных и возрастных отличий содержания Mg в каждой подгруппе рассчитали $\bar{X}_{cp}$ (среднее значение) и SD (стандартное отклонение), результаты представлены в табл. 1.

Статистически значимых различий в содержании Mg в исследуемых подгруппах не выявлено (табл.1).

Таким образом, гендерных и возрастных различий в содержании Mg у здоровых взрослых, проживающих в Астрахани, не выявлено.

Ввиду отсутствия статистически значимых различий в исследуемых подгруппах, значений Mg у мужчин и женщин в одну группу.

Для получения РИ Mg мы рассчитали $\bar{X}$, SD, 5%, 25%, 50%, 75%, 95%. Результаты представлены в таблице 2.

Значения $\bar{X}_{cp}$ и 50 % были одинаковыми, что указывает на «нормальный тип» распределения значений данного показателя (табл.2).

Способ расчета РИ лабораторных показателей зависит от численности референтной группы и типа распределения значений. При численности референтной группы, равной или более 120 человек, и правильном типе распределения значений расчет РИ производится по формуле $\bar{X}_{cp} \pm 2SD$, в данном случае РИ находится в пределах $-2SD$ и $+2SD$ от средних значений [13,14,15].

При численности референтной группы менее 120 человек и неправильном типе распределения значений расчет РИ используется Робастный метод [16,17,18].

В настоящем случае численности референтной группы была более 120 человек, следовательно расчет производили, согласно рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов CLSI A28-3 [12], по формуле $\bar{X}_{cp} \pm 2SD$.

РИ Mg у здоровых взрослых, проживающих в Астрахани, составил 0,72 – 0,99 ммоль/л.

Представился интерес сопоставить, полученный РИ Mg, со справочными значениями РИ. Результаты сопоставления представлены в таблице 3.

При сопоставлении РИ выявлено, что нижняя граница РИ, полученная в настоящем исследовании, выше на 9,72 %, чем А.А Кишкуна, [1] и на 2,72 %, чем Г.Б. Алан [3]. Верхняя же граница РИ ниже на 6 %, чем в справочной литературе [1,3]. При сопоставлении границ РИ статистически значимых различий не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время клинические лаборатории оснащены современными автоматическими биохимическими анализаторами. При внедрении в практику лечебного усреднения нового оборудования или новой методики определения лабораторного показателя сотрудники клинической лаборатории должны сопоставить РИ, указанные в справочной литературе, либо установить собственные РИ для каждого лабораторного показателя и населения, которое лаборатория обслуживает.

В связи с чем установлен собственный РИ для Mg у взрослого здорового населения г. Астрахани.

РИ содержания Mg в сыворотке крови составил 0,72 – 0,99 ммоль/л. Сопоставить полученные данные с данными, представленными в справочной литературе [1,3] представляет трудности, так как в справочной литературе не указана численность и состав референтной группы, не указан способ расчета РИ.

В литературе [16,17] показана возможность использования статистического показателя, а именно коэффициент межиндивидуальной вариации (CV_m) для принятия решения об установлении собственного РИ. CV_m Mg составил 8,14 %, что указывает на небольшую изменчивость Mg во взрослой популяции. В то же время CV_m Mg

Таблица / Table 2

**Значения магния (ммоль/л) у здоровых мужчин и женщин (n = 220 человек),
постоянно проживающих в Астрахани**
*Values of magnesium (mmol/l) in healthy men and women (n=220 people),
permanent residents in Astrakhan*

Показатель / Indicator	$\bar{X}_{cp} / \bar{X}_{mean}$	SD	5 %	25 %	50 %	75 %	95 %
Mg	0,86	0,07	0,75	0,81	0,86	0,91	0,97

Таблица / Table 3

**Референтные интервалы магния (ммоль/л) у здоровых мужчин и женщин (n = 220 человек),
постоянно проживающих в Астрахани**
Reference interval magnesium (mmol/l) in healthy men and women (n = 220 people), permanent residents in Astrakhan

Показатель / Indicator	РИ ¹ / Reference Interval ¹	РИ [1] / Reference Interval [1]	РИ [3] / Reference Interval [3]
Mg	0,72-0,99	0,65-1,05	0,70-1,05

Примечание: ¹РИ, полученные нами ($\bar{X}_{cp} \pm 2SD$).

Note: ¹ Reference Interval, obtained ($\bar{X}_{cp} \pm 2SD$).

(8,14 %), полученный в настоящем исследовании, в 2,26 раза больше опубликованного во взрослой популяции (3,6 %) [1,3].

Ricos с соавт. [14] в свою очередь предлагает оценить различия РИ с помощью расчета значений RVC. В данном случае RVC составило 24,6 %, что в 6,83 раза больше CVa (3,6 %), что указывает на отсутствие значимых различий.

Выводы

Несмотря на отсутствие значимых различий между РИ, полученными в ходе настоящего исследования, и представленными в справочной литературе, считаем (полагаем) правильным использовать в клинической практи-

ке РИ, рассчитанный и установленный нами, так как РИ был установлен с учетом отечественных и зарубежных рекомендаций по организации подбора доноров и качества лабораторных исследований на всех этапах технологического процесса.

На основании полученных результатов исследования можно сделать следующий вывод: РИ Mg в сыворотке крови у здоровых мужчин и женщин в возрасте от 21 до 50 лет, постоянно проживающих в городе Астрахани, составляет 0,72 – 0,99 ммоль/л.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алан Г.Б. *Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам*. - М.: Лабора; 2013.
2. Галимзянов Х.М., Пекин В.Н., Полуни И.Н., Никулина Д.М. Экологические проблемы и геоинформационное обеспечения Северного Каспия. // *Астраханский медицинский журнал*. - 2008. - Т. 3, №3 - С. 9 - 13.
3. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. - М.: ГЭОТАР-медиа; 2007.
4. Петрова О.В., Уртаева З.А., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Референтные интервалы показателей системы гемостаза у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического коагулометра «STA COMPACT» // *Медицинский вестник Юга России*. - 2016. - №2 - С. 63 - 66.
5. Петрова О.В., Жукова Е.Р., Мурыгина О.И., Смелцова Е.В., Бондаренкова О.Г., и др. Референтные значения глюкозы и общего холестерина у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического биохимического анализатора «Ilab 300 PLUS» // *Астраханский медицинский журнал*. - 2016. - Т. 11, №2 - С. 118 - 125.
6. Степанов Б.Г., Никулина Д.М., Багдасарян И.О. Выявление, лабораторное обследование и иммунореабилитация детей с лимфоаденопатией. // *International Journal on Immunorehabilitation*. - 1996. - №2. - С. 94.
7. Bertholf R.L. Statistical methods for establishing and validating reference intervals. // *Lab. Medicine*. - 2006. - V. 37(5). - P. 306-10. doi:10.1309/cbm-prfn-lu1x-a4xv
8. Blankenstein M.A. Reference intervals - eves met a normal person? // *Ann. Clin. Biochem.* - 2015. - V.52(Pt 1). - P.5-6. doi: 10.1177/0004563214561503
9. Bolann B.J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals. // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2013. - V.51(11). - P. e279 - e281. doi:10.1515/cclm-2013-0356.
10. Bosco Gahutu J. Clinical chemistry reference intervals in a Rwandan population. // *Br. J. Medicine Medical Res.* - 2013. - V.3(3). - P.532 - 42. doi: 10.9734/bjmmr/2013/2741.
11. Daly C.H., Liu X., Grey V.L., Hamid J.S. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric reference intervals. // *Clin. Biochem.* - 2013. - V.46(13 - 14). - P.1220 - 27. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.058.
12. *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. CLSI C28 - A3*. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
13. Horowitz G.L. Estimating reference intervals. // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2010. - V. 133(2). - P. 175 - 7. doi: 10.1309/AJCPQ4N7BRZQVHAL.
14. Katayev A., Balciza C., Seccombe D.W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better

REFERENCES

1. Alan HB. *Klinicheskoe rukovodstvo Titsa po laboratornym testam* [Tietz Clinical Guide to laboratory test]. Moscow, Labo- ra, 2013. (In Russ.).
2. Galimzyanov HM, Pekin VN, Polunin IN, Nikulina DM. Environmental problems and geoinformation providing Northern Caspian Sea. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2008;3(3):9-13. (In Russ.).
3. Kishkun AA. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki* [Guide to laboratory methods of diagnostics]. Mos- cow, GEOTAR-media, 2007. (In Russ.).
4. Petrova OV, Urtaeva ZA, Shashin SA, Tarasov DG. Reference hemostasis intervals of values in the adult population of the Astrakhan region using automatic coagulometer "Sta Com- pact". *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016;(2):63-66. (In Russ.).
5. Petrova OV, Zhukova ER, Murygina OI, Smelcova EV, Bondarenkova OG, et al. Reference values of glucose and total cho- lesterol when using automatic biochemical analyzer "Ilab 300 plus". *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2013;11(2):118-125. (In Russ.).
6. Stepanov BG, Nikulina DM, Bagdasarjan IO. Identification, laboratory inspection and immunorehabilitation of children with a limfadenopatiya. *International Journal on Immunorehabilitation*. 1996;(2):94. (In Russ.).
7. Bertholf RL. Statistical methods for establishing and validat- ing reference intervals. *Lab. Medicine*. 2006;37(5):306 - 10. doi: 10.1309/cbm-prfn-lu1x-a4xv.
8. Blankenstein MA. Reference intervals - eves met a normal person? *Ann. Clin. Biochem.* 2015;52(Pt1):5-6. doi: 10.1177/0004563214561503.
9. Bolann BJ. Easy verification of clinical chemistry reference intervals. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51(11):e279-e281. doi: 10.1515/cclm-2013-0356.
10. Bosco Gahutu J. Clinical chemistry reference intervals in a Rwandan population. *Br. J. Medicine Medical Res.* 2013;3(3):532-42. doi: 10.9734/bjmmr/2013/2741.
11. Daly CH, Liu X, Grey VL, Hamid JS. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric refer- ence intervals. *Clin. Biochem.* 2013;46(13-14):1220-27. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.058.
12. *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. CLSI C28 - A3*. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
13. Horowitz GL. Estimating reference intervals. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010;133(2):175-7. doi: 10.1309/AJCPQ4N7BRZQVHAL.
14. Katayev A, Balciza C, Seccombe DW. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better

- way? // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2010. - V. 133(2). - P. 180 - 6. doi: 10.1309/ajcpn5bmtsflcdyp.
15. Melzer S., Zachariae S., Bocsi J., Engel C., Loffler M., Tarnok A. Reference intervals for leukocyte subsets in adults: Results from a population-based study using 10-color flow cytometry. // *Cytometry B Clin. Cytom.* - 2015. - V.88(4). - P.270 - 81. doi: 10.1002/cyto.b.21234.
 16. Ridefelt P., Hellberg D., Aldrimer M., Gustafsson J. Estimating reliable pediatrics reference intervals in clinical chemistry and haematology. // *Acta Paediatr.* - 2014. - V. 103(1). - P.10 - 5. doi: 10.1111/apa.12438.
 17. Shaw J.L., Cohen A., Konforte D., Binesh-Marvasti T., Colantonio D.A., Adeli K. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. // *Clin. Biochem.* - 2014. - V.47(3). - P.166 - 72. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.008.

Информация об авторах

Петрова Ольга Владимировна, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0003-3544-2266. E-mail: agma@astranet.ru.

Никулина Дина Максимовна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой биологической химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. E-mail: agma@astranet.ru.

Мартиросов Михаил Юрьевич, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия. E-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Information about the authors

Olga V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia; Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0003-3544-2266. E-mail: agma@astranet.ru.

Dina M. Nikulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. E-mail: agma@astranet.ru.

Michail U. Martirosov, physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia. E-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Получено / Recived: 13.05.2019

Принято к печати / Accepted: 4.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.9:614.4:(470.61)

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-92-97

Эпидемиологический анализ заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Ростовской области

А.П. Хаметова¹, Н.Л. Пичурина¹, Г.В. Карпущенко², А.В. Полонский²,
М.В. Забашта¹, И.В. Орехов¹, В.И. Адаменко¹

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

²Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: проведение эпидемиологического анализа заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) на территории Ростовской области для определения современного нозоареала и выявления особенностей эпидемического процесса. **Материалы и методы:** анализ заболеваемости проводили по данным, предоставленным специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Ростовской области», с использованием традиционных методов ретроспективного и оперативного анализов. Для обработки информации применяли общепринятые методы вариационной статистики. **Результаты и обсуждение:** проанализирован уровень и многолетняя динамика заболеваемости ИКБ в Ростовской области за период с 2012 по 2018 гг. Установлено, что инфицирование людей происходит в природных, смешанных и антропоургических очагах, с выраженным сезонным характером — подъемами заболеваемости в мае-июле. В основном, болеет взрослое трудоспособное городское население. Заболевание протекает в эритемной форме средней тяжести. Определено, что современный нозоареал включает 22 административные территории области. **Заключение:** полученные данные свидетельствуют об актуальности и необходимости углубленных клинико-эпидемиологических исследований при изучении иксодового клещевого боррелиоза в Ростовской области.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, заболеваемость, эпидемиология.

Для цитирования: Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Карпущенко Г.В., Полонский А.В., Забашта М.В., Орехов И.В., Адаменко В.И. Эпидемиологический анализ заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):92-97. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-92-97

Корреспондирующий автор: Анна Петровна Хаметова, plague@aanet.ru

Epidemiological analysis of the lyme borreliosis incidence in Rostov region

A.P. Khametova¹, N.L. Pichurina¹, G.V. Karpushchenko², A.V. Polonskiy²,
M.V. Zabashta¹, I.V. Orekhov¹, V.I. Adamenko¹

¹Rostov-on-Don Anti-plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

²Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to conduct an epidemiological analysis of the Lyme borreliosis incidence in Rostov region to determine the modern nosoareal and to identify the characteristics of the epidemic process in clinical practice. **Materials and methods:** the analysis of incidence was performed according to the data provided by the Center for Hygiene and Epidemiology in Rostov Region with the use of the traditional methods of retrospective and operational analysis. For data processing we used generally accepted methods of variational statistics. **Results:** the level and the long-term dynamics of incidence of Lyme borreliosis (LB) in Rostov region during the period from 2012 to 2018 have been analyzed. It was determined that human infection occurs in natural, mixed and anthropurgic foci, with an obvious seasonal character - increasing in May-July. The most affected is working-age population from urban areas. The illness is flowing in erythematous form of moderate severity. We have determined that the modern nosoareal consists of 22 administrative territories of the region. **Conclusion:** The obtained data indicate relevance and necessity for proper clinical and epidemiological researches in the study of Lyme borreliosis in Rostov region.

Key words: Lyme borreliosis, incidence, epidemiology.

For citation: Khametova A.P., Pichurina N.L., Karpushchenko G.V., Polonskiy A.V., Zabashta M.V., Orekhov I.V., Adamenko V.I. Epidemiological analysis of the Lyme borreliosis incidence in Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):92-97. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-92-97

Corresponding author: Anna P. Khametova, plague@aanet.ru

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), является наиболее распространенной болезнью в группе трансмиссивных инфекций. Открытие его возбудителей — одно из самых ярких событий медицинской микробиологии, инфекционной патологии и паразитологии последней четверти XX в. [1] В Российской Федерации эта инфекция имеет широкое распространение. Из года в год наблюдается увеличение числа административных территорий, в которых регистрируют случаи заболеваний ИКБ. Если в 1991 г. таких областей было семь, то в 2018 г. в 76 из 85 регионов страны зарегистрировали заболеваемость ИКБ (6481 случаев; 4,42 на 100 тыс. населения)¹. Несмотря на то что природные очаги иксодового клещевого боррелиоза приурочены, главным образом, к лесным ландшафтам умеренного климатического пояса, они охватывают и территории всех регионов юга России, занимая степную, предгорную и горную ландшафтные зоны.

Цель исследования — проведение эпидемиологического анализа заболеваемости ИКБ на территории Ростовской области для определения современного нозоареала и особенностей эпидемического процесса при этой инфекции.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости проводили по сведениям, предоставленным специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Ростовской области» с использованием традиционных методов эпидемиологического анализа [2,3] Для обработки информации применяли общепринятые методы вариационной статистики. [4,5].

Результаты

В Ростовской области клинические случаи ИКБ диагностируют с 2012 г. В структуре общей заболеваемости природно-очаговыми инфекциями по данным за 2018 г. болезнь Лайма занимает первое место по числу случаев (31), что составляет 32,3 % от общего количества заболеваний (94).

Анализ административной приуроченности выявления больных позволил определить современный нозоареал, который ограничивается 12 административными районами (Азовский, Аксайский, Багаевский, Белокалитвенский, Зерноградский, Каменский, Матвеево-Курганский, Мясниковский, Орловский, Родионо-Несветайский, Сальский, Тарасовский) и 10 городами - Ростов-на-Дону, Азов, Батайск, Волгодонск, Донецк, Каменск-Шахтинский, Новочеркасск, Сальск, Таганрог, Шахты (рис. 1).



Рисунок 1. Нозоареал иксодового клещевого боррелиоза в Ростовской области (2018 г.).

Figure 1. Nosoareal of Lyme borreliosis in Rostov region (2018).

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

Уровень заболеваемости ИКБ в Ростовской области ниже среднероссийского, с тенденцией к увеличению, средний ежегодный темп прироста составляет 35,0 %. Показатели заболеваемости варьировались от 0,23_{0/0000} (2014 г.) до 0,79_{0/0000} (2017–2018 г.) (рис. 2).

Рост заболеваемости ИКБ обусловлен не только сохраняющейся численностью иксодовых клещей, основных переносчиков патогенных боррелий в активно функционирующих природном и антропоургическом очагах, но и возрастающей осведомленностью специалистов органов здравоохранения области об этой инфекции.

При сравнительном анализе уровня заболеваемости по административным районам и городам, установлено, что регистрировали в основном единичные случаи с наиболее высокими показателями в г. Сальске (8,46_{0/0000}, 2016 г.), Сальском районе (6,66_{0/0000}, 2016 г.), г. Каменск-Шахтинском (5,44_{0/0000}, 2015 г.), Родионо-Несветайском (4,33_{0/0000}, 2016 г.) и Тарасовском (3,39_{0/0000}, 2013 г.) районах. Болеют как сельские, так и городские жители, причем доля горожан в структуре заболеваемости составляет 80 %. Значительное число больных ИКБ — 53 человек (50,5 %) — выявлено в г. Ростове-на-Дону, что обусловлено лучшей клинической и лабораторной базой лечебно-профилактических организаций, большей информированностью врачей о региональной инфекционной патологии либо более частой обращаемостью населения за медицинской помощью.

По месту предполагаемого заражения 64 случая (61 %) произошли на территории Ростовской области, 27 имели завозной характер (34,2 %). В пяти случаях (4,8 %) место инфицирования не было установлено.

В большинстве случаев район вероятного инфицирования и постоянного проживания заболевших совпадали. Однако из числа больных зарегистрированных в г. Ростове-на-Дону 11 человек, вероятно, инфицированы во время пребывания в Азовском, Орловском Мясниковском, Родионово-Несветайском районах и в Волгодонске, Новошахтинске, Шахтах, Новочеркасске. Стоит отметить, что в г. Новошахтинск заболеваемость ИКБ не регистрируют. Также, у больного, зарегистрированного

в г. Каменск-Шахтинский, инфицирование произошло на территории Кашарского района, в котором отсутствует регистрация заболеваемости этой инфекцией. Данные факты, возможно, указывают на недостаточную настороженность сотрудников местных лечебных организаций в отношении клинических проявлений природно-очаговых инфекций и наличие не выявленных больных.

При анализе заболеваемости выявлены не только «местные», но и «заносные» случаи ИКБ, по спектру которых можно судить о широкой географической распространенности данной инфекции не только на территории Российской Федерации, но и в мире. Так, из случаев, диагностируемых в г. Ростове-на-Дону, инфицирование 11 человек произошло на территории Краснодарского края (10,5 % от общего числа заболевших), двух — в Республике Адыгея, по одному — в Республиках Карелия и Крым и Тульской области.

Диагноз ИКБ был поставлен в Шахтах и Батайске горожанам, выезжавшим на сезонные работы в Республику Дагестан (по одному случаю соответственно). В Мясниковском районе зарегистрирован больной, гостивший в инкубационном периоде в Тверской области. Инфицировались отдыхавшие или находившиеся в рабочих командировках на Украине (три случая), Израиле, Швеции, в Германии, в Швейцарии, на Мальте (по одному случаю).

В основном, заражение происходило в антропоургических очагах ИКБ (83,2 %, 84 случая), на долю природных («диких») очагов приходится 11,9 % (12 случаев) и 4,9 % в очагах смешанного типа. Возможной причиной этого явилось недостаточное внимание к вопросам санитарного состояния населенных пунктов и проведения акарицидных мероприятий, что может повлечь за собой расширение территорий очагов и создать дополнительные риски инфицирования [6].

В Ростовской области ИКБ регистрируют среди всех возрастных групп (от 1,6 до 70 лет). Но чаще болеют люди трудоспособного возраста (20–59 лет), на долю которых приходится 61,9 %, большую группу составляют

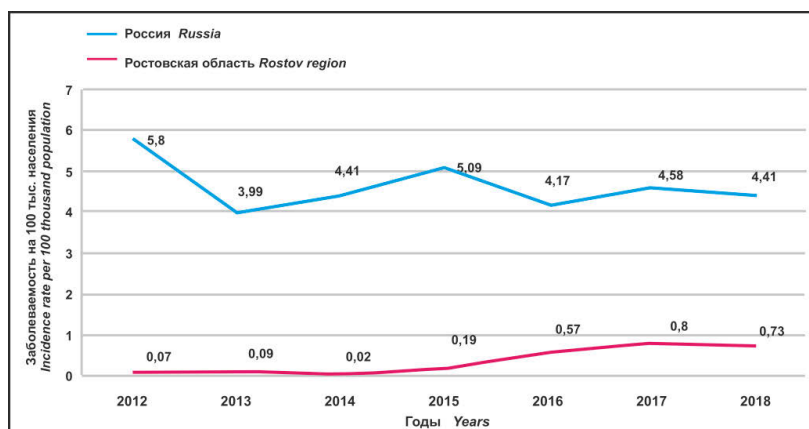


Рисунок 2. Заболеваемость ИКБ населения Российской Федерации и Ростовской области в 2012–2019 гг.
Figure 2. The incidence of Lyme borreliosis in the population of the Russian Federation and Rostov region in 2012–2019.

дети до 14 лет (18,1 % случаев) и люди старшей возрастной группы (17,1%), на долю возрастной группы от 15 до 19 лет приходится 2,9 %.

Женщины болеют чаще мужчин (60 % и 40 % соответственно). Заболеванию подвержены люди различных социальных и профессиональных групп (учащиеся, неорганизованные, пенсионеры, инженеры, банковские служащие и другие).

При анализе динамики эпидемического процесса установлено, что заболеваемость имеет четко выраженный сезонный характер с ежегодными подъемами в мае-июле. За указанный период зарегистрировано 74 (70,5 %) больных (рис. 3). Именно в этот временной промежуток жители Ростовской области массово посещают степи, леса, сады, водоемы и др., значительно увеличивая степень риска контактов с компонентами паразитарной системы. На этот период приходится рост численности иксодовых клещей, что связано с благоприятными природно-климатическими условиями и биологическими циклами переносчиков.

При анализе заболеваемости ИКБ по механизмам передачи возбудителя установлено, что у 68 больных (64,8 %) инфицирование связано с реализацией трансмиссивного механизма передачи возбудителей: у 62 заболевших в эпидемиологическом анамнезе отмечен укус клещом, а у шести — кровососущими насекомыми, в том числе комарами. Не установлен механизм передачи у 37 заболевших, 16 из них в период, предшествующий заболеванию, отдыхали или работали на пригородных участках, в лесопарковых зонах и санаториях.

Анализ сроков своевременности госпитализации больных показал, что большинство заболевших обращались за медицинской помощью с 1 по 7 день — 68 человек (64,7 %), причем в первый день обратились 11 человек; с 8 по 14 день — 17 человек (16,2 %); с 15 по 22 день — 5 (4,8 %); в более поздние сроки 15 человек — 14,3 %. Из 105 заболевших госпитализированы 87 человек (82,9 %).

Учитывая, что для ИКБ характерно системное поражение органов в различный период инфекционного процесса, его называют «великим имитатором». Это

определяет сложность клинической диагностики [7,8], что, в свою очередь, требует большего внимания к сбору эпидемиологического анамнеза.

Установлено, что на основании жалоб больных, данных анамнеза и первичного обследования, специалистами лечебного звена были поставлены следующие предварительные диагнозы: болезнь Лайма — у 54 человек (51,4 %); острая респираторная вирусная инфекция — у 27 человек (25,7 %) и у 24 человек (22,5 %) — лихорадка неясного генеза (4), рожистое воспаление (3), аллергический дерматит (2), Крымская геморрагическая лихорадка (2), укус клещом (2), острый вирусный гепатит (2), вирусный менингит (1), острый серозный менингит (1), инфекционный мононуклеоз (1), флегмона (1), лишай (1), карбункул (1), фарингит (1), гепатит (1) (рис. 4).

Из карт эпидемиологического обследования очагов инфекционной болезни (историй болезней) определено, что в 104 случаях лабораторное подтверждение клинического диагноза было получено с помощью иммуноферментного анализа, и в одном случае — на основании анамнестических данных и наличия сигнального признака, а именно кольцевидной эритемы. При проведении лабораторных исследований сывороток крови больных были выявлены антитела IgM и IgG, титр которых нарастал медленно, особенно на начальных этапах болезни, что затрудняло клинико-лабораторную диагностику. Следует отметить, что у 12 (11,5 %) больных на начальных стадиях боррелиозной инфекции выявлены специфические антитела класса G. Выявление IgG при раннем боррелиозе, при отсутствии IgM и клинической симптоматики заболевания, возможно, указывает на предшествующий контакт с боррелиями, который пациент отрицает вследствие бессимптомного или abortивного течения инфекции и отсутствия данных об укусах кровососов [8].

Среди клинических форм болезни большую часть составили эритемные (68 случаев, 64,8 %) и безэритемные (37 случаев, 35,2 %) формы. По степени тяжести заболевания преобладала среднетяжелая — в 92 случаях (87,6 %), легкая форма была у 10 больных (9,5 %) и тяжелая форма — у трех (2,9 %) больных. Клиническая картина болезни у

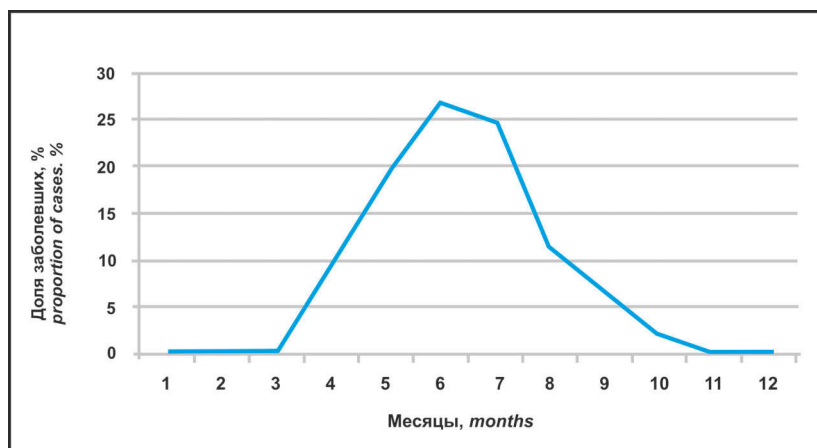


Рисунок 3. Внутригодовая динамика заболевших ИКБ в Ростовской области в 2012-2019 гг.
Figure 3. Intra-annual dynamics of patients with Lyme borreliosis in Rostov region in 2012-2019.

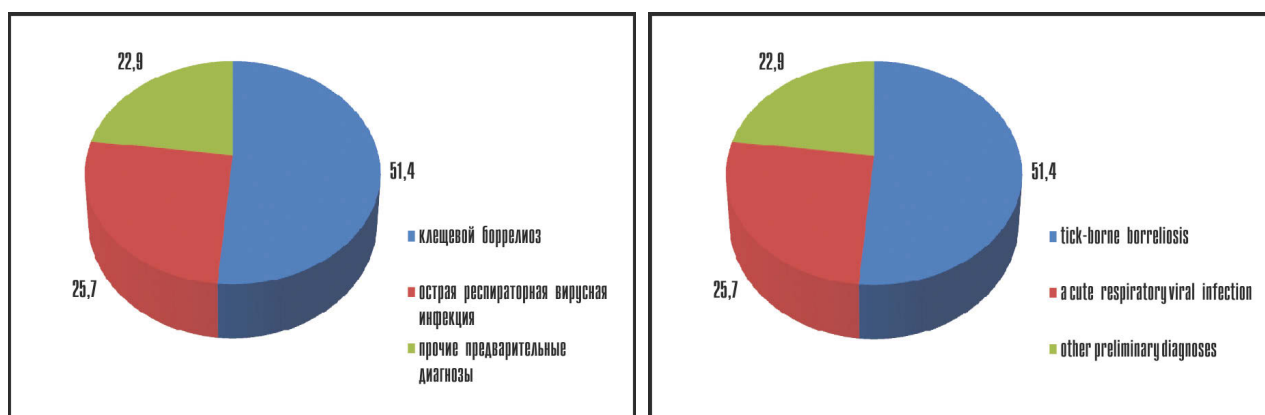


Рисунок 4. Спектр предварительных диагнозов (2012-2018 гг.) у больных ИКБ.
Figure 4. Spectrum of preliminary diagnoses (2012-2018) of the patients with Lyme borreliosis.

детей не отличалась от проявлений у взрослых. У 12 из 19 заболевших (63,2 %), наблюдали различные поражения кожи в виде мигрирующей эритемы, аллергического дерматита, рожистого воспаления; у семи (36,8 %) — в безэритемной форме, с общеприобретенным синдромом средней степени тяжести.

Закключение

В настоящий момент на территории Ростовской области функционируют природные и антропогенные очаги иксодового клещевого боррелиоза. Нозоареал охватывает 22 административные территории. В основном болеет трудоспособное городское население. Заболевание протекает в эритемной форме средней тяжести. Диагностика болезни затруднена, особенно при нали-

чии у больного безэритемной формы. При верификации диагноза большое значение имеет сбор эпидемиологического анамнеза, установление факта пребывания заболевшего на территории вероятного инфицирования, с учетом сезона заболевания.

Таким образом, имеющиеся данные по заболеваемости ИКБ свидетельствуют об актуальности этой проблемы в Ростовской области. Для обеспечения лучшего качества жизни населения требуется мониторинг ИКБ, включающий углубленные клинико-эпидемиологические исследования в сочетании с данными о характеристике природных очагов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: Фолиант, 2000.
2. Шаханова Л.И. Теория, методы и практика социально-экономических исследований в эпидемиологии. Социально-экономическая значимость инфекционных болезней. – М.: 1982.
3. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. – М.: Медицина, 2001.
4. Марченко Б.И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования. – Таганрог: Сфинкс, 1997.
5. Савилов Е.Д. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – М.: Наука-Центр, 2011.
6. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.П., Шкварин В.А. Эпидемиология. Том 2. – М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
7. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М.: Наука; 2013.
8. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). Пособие для врачей. – Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест»; 2005.

REFERENCES

1. Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. Lyme borreliosis (tick-borne tick-borne borreliosis). St. Petersburg: Tome, 2000. (in Russ.)
2. Shakhanova LI. Theory, methods and practice of socio-economic research in epidemiology. The socio-economic importance of infectious diseases. Moscow; 1982. (in Russ.)
3. Cherkasskii, BL. A Guide to General Epidemiology. Moscow: Medicine; 2001. (in Russ.)
4. Marchenko BI. Health at the population level: statistical research methods. Taganrog: Sphinx; 1997. (in Russ.)
5. Savilov ED. Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of material. Moscow: Nauka-Center; 2011. (in Russ.)
6. Briko NI, Zueva LP, Pokrovskii VI, Sergiev VP, Shkvarin VA. Epidemiology. Volume 2. Moscow: Medical News Agency; 2013. (in Russ.)
7. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. Moscow: Science; 2013. (in Russ.)
8. Manzenyuk IN, Manzenyuk OYu. Tick borreliosis (Lyme disease). A manual for doctors. Koltsovo: CJSC Vector-Best; 2005. (in Russ.)

Информация об авторах

Хаметова Анна Петровна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

Пичурина Наталья Львовна, к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

Забашта Марина Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

Орехов Игорь Владимирович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

Адаменко Владислав Иосифович, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

Карпущенко Гарри Викторович, главный врач, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

Полонский Александр Васильевич, заведующий отделением профилактики природно-очаговых и паразитарных заболеваний, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Anna P. Khametova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Highly Dangerous Infections, Rostov-on-Don Antiplague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Natalya L. Pichurina, Cand. Sc. (Med.), head. Laboratory of Epidemiology of Highly Dangerous Infections, Rostov-on-Don Antiplague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Marina V. Zhabashita, Cand. Sc. (Bio.), Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Highly Dangerous Infections, Rostov-on-Don Antiplague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Igor V. Orekhov, Cand. Sc. (Bio.), Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Highly Dangerous Infections, Rostov-on-Don Antiplague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Vladislav I. Adamenko, Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Highly Dangerous Infections, Rostov-on-Don Antiplague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Garry V. Karpushenko, Head Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Alexander V. Polonsky, Head of the Department for the Prevention of Natural Focal and Parasitic Diseases, Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Получено / Recived: 17.10.2019

Принято к печати / Accepted: 20.10.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616-006.448:616.74-002.77-009.7
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-98-104

Дебют множественной миеломы с ревматической полимиалгии

Э.Р. Израелян, К.С. Головатая, О.К. Бондаренко, А.В. Найда, А.Х. Пудеева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Представлено клиническое наблюдение пациента, поступившего с типичной клиникой ревматической полимиалгии (РПМА), явившейся манифестацией миеломной болезни. Широко известна связь между ревматической полимиалгией и гигантоклеточным артериитом (ГКА), однако, редко сообщается об ассоциации РПМА с лимфопролиферативными заболеваниями. В данном случае отмечено улучшение состояния пациента после проведенного химиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, миеломная болезнь, гигантоклеточный артериит, лимфопролиферативные заболевания.

Для цитирования: Израелян Э.Р., Головатая К.С., Бондаренко О.К., Найда А.В., Пудеева А.Х. Дебют множественной миеломы с ревматической полимиалгии. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):98-104. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-98-104

Контактное лицо: Израелян Эдгар Рудикович, e.israelyan@yandex.ru.

Onset of multiple myeloma with rheumatic polymyalgia

E.R. Israelyan, C.S. Golovataya, O.K. Bondarenko, A.V. Nayda, A.K. Pudееva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

A clinical observation of a patient presented with a typical clinic of rheumatic polymyalgia (RPM), which was a manifestation of myeloma. The relationship between rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis (GCA) is well known, but association of RPM with lymphoproliferative diseases is rarely reported. In this case there was a clinical improvement in the patient's condition after chemotherapy treatment.

Key words: rheumatic polymyalgia, myeloma, giant cell arteritis, lymphoproliferative diseases.

For citation: Israelyan E.R., Golovataya C.S., Bondarenko O.K., Nayda A.V., Pudееva A.K. Onset of multiple myeloma with rheumatic polymyalgia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):98-104. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-98-104

Corresponding author: Edgar R. Israelyan, e.israelyan@yandex.ru.

Введение

Моноклональные гаммапатии (парапротеинемии) — это совокупность заболеваний, объединенных моноклоновой пролиферацией клеток В-лимфоидного звена с продуцированием патологических иммуноглобулинов. Отличительной особенностью служит продукция моноклонального иммуноглобулина (М-компонента, М-градиента, М-протеина, парапротеина), который определяется в сыворотке крови и/или моче [1].

Некоторые моноклоновые неоплазии, связанные с В-лимфоцитами, относят к группе плазмноклеточных дискразий (ПД): миеломную болезнь, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, наследственный

первичный амилоидоз [2]. Общность патогенетических механизмов, системных проявлений, поражений костно-мышечного аппарата, лабораторных показателей создают сложность в дифференциальной диагностике между ПД и ревматическими заболеваниями, а иногда эти проявления могут быть первыми симптомами лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [2].

Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) — это онкогематологическое В-клеточное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, и секрецией моноклонального иммуноглобулина и/или легких цепей в сыворотке крови и/или в моче [3]. Наиболее часто болезнь дебютирует с критериев «CRAB» (гиперкальциемия, почечное повреждение, анемия,

остеолиз), но в 20 % случаев возможно атипичное начало, в частности, с ревматологической симптоматики [4].

Ревматическая полимиалгия — это воспалительный синдром, развивающийся у людей старшего возраста, характеризующийся болью и скованностью в плечевом и/или тазовом поясе. Часто сопровождается конституциональными симптомами (33 – 50 %). Клинические проявления описываются аббревиатурой SECRET: S — stiffness (скованность и боль), E — elderly (пожилые люди), C — constitutional symptoms (конституциональные симптомы), R — rheumatism (артрит), E — elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) (повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), T — temporal arteritis (височный артрит) [5].

В зарубежных источниках имеются работы, освещающие взаимосвязь РПМА с ММ [6-8]. Точные патогенетические аспекты подобной ассоциации до конца не известны, однако, по мнению Johanan E. et al. [6], можно выделить несколько возможных механизмов:

1. Измененный иммунный надзор, вызывающий как ревматические, так и онкологические заболевания. Основной дефект — дефицит Т-клеток супрессоров, что может привести к неконтролируемой пролиферации В-лимфоидных клеток, а затем к переходу от поликлональной лимфоидной гиперплазии к моноклональной пролиферативной.

2. Дистантное действие медиаторов, гормонов и цитокинов опухолевого генеза (интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-17 (IL-17), трансформирующий фактор роста β (TGF β)).

3. Нераспознанные метастазы в кости могут быть причиной болей в плечевом/тазовом поясе и, таким образом, симулировать клинику РПМА.

4. Развитие РПМА после проводимой ранее противоопухолевой терапии может служить признаком рецидива заболевания или прогрессирования метастатического процесса.

Большинство клинических случаев, рассматривающих вопрос ассоциации РПМА и ММ в англоязычной литературе, датированы концом прошлого века [7,8,9,10,11]. Не удалось найти отдельные работы, описывающие дебют миеломной болезни с симптомов ревматической полимиалгии, в отечественных публикациях. В связи с чем приводимый нами пример является крайне актуальным.

Клинический случай

Пациент К., 73 лет, в апреле 2019 г. обратился в консультационную поликлинику Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) с жалобами на периодическое повышение температуры до 37,5 °С, боль в мышцах плечевого пояса с двух сторон, затрудняющую подъем рук вверх, недомогание, общую слабость. Также отмечал снижение аппетита и похудание на 5 кг.

Анамнез заболевания: считал себя больным с декабря 2018 г., когда впервые стал отмечать немотивированную слабость мышц плечевого пояса, невозможность самостоятельно расчесаться, одеться. Пациент обратился к неврологу в поликлинику по месту жительства, где поставлен диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника, назначено лечение — мидокалм, найз. Отмечался кратко-

временный эффект (уменьшение болей в мышцах), а затем боли вновь усилились, исчез аппетит, пациент начал терять в весе. Больной стал с трудом подниматься с постели, начал отмечать чувство «утренней скованности» в плечевом поясе в течение 1 часа. Выполнено исследование общего анализа крови (ОАК): гемоглобин (Hb) — 11,4 г/дл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену — 90 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 158,6 мг/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 170 Ед/л, ревматоидный фактор (РФ) — 2,2 Ед/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 6,34 Ед/мл. При проведении игольчатой электромиографии (И-ЭМГ) патологии не выявлено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), двусторонний субдельтовидный бурсит. Протеинограмма не была выполнена. В связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения пациент был госпитализирован в отделение терапии №2 клиники РостГМУ.

Анамнез жизни: туберкулез, венерические заболевания, гепатиты отрицал. Семейный анамнез без особенностей. Страдал артериальной гипертензией уже 6 лет (АГ II степени, 2 стадии, риск 3), лечение получал (розувастатин, периндоприл, лерканидипин). В 2016 г. перенес оперативное вмешательство: стентирование левой бедренной артерии по поводу атеросклероза левой бедренной артерии, назначен Тромбо Асс 100 мг/сут для профилактики тромбоэмболических осложнений.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, гиперстенического телосложения, особенностей со стороны внутренних систем и органов не выявлено. Со стороны костно-мышечной системы: кожа над суставами не изменена, движения в верхнем плечевом поясе ограничены из-за болезненности, пальпация мышц плечевого пояса, коленных и голеностопных суставов болезненна, контуры суставов без изменений, подвижность ограничена.

Исходя из жалоб пациента, анамнеза заболевания и данных осмотра, были предположены следующие заболевания: дерматомиозит/полимиозит, ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия.

Исходя из диагностических критериев дермато-/полимиозита (Bohan et Peter, 1975) [12], данные заболевания были исключены на основании: нормального уровня КФК, И-ЭМГ без патологии, отсутствия типичных кожных проявлений.

Исходя из диагностических критериев ревматоидного артрита (РА) (ACR/EULAR, 2010) [13], данное заболевание было исключено на основании: отсутствия поражения мелких суставов кистей и стоп, нормальных уровней РФ и АЦЦП.

Используя общепринятые диагностические критерии РПМА (ACR/EULAR, 2012) [14], был выставлен диагноз: ревматическая полимиалгия.

Известно, что РПМА в 16 – 20 % случаев сочетается с ГКА, что требует большей стартовой дозы преднизолона. В соответствии с диагностическими критериями ГКА по версии ACR 1990 г. данное заболевание было исключено.

Проводимая в отделении терапия солумедролом 125 мг в/в и метипредом (4 мг по 3 раза в день) оказывала лишь кратковременный эффект в течение первых дней с возвращением скованности в плечевом поясе.

Учитывая тот факт, что РПМА может выступать в качестве паранеопластического синдрома как при солидных опухолях, так и при ЛПЗ (лимфома, миелома) были проведены: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), остеосцинтиграфия, спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки и забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, консультация уролога. От биопсии мышцы пациент отказался.

Результаты проведенных исследований:

ОАК: лейкоциты — $6,42 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты (ЭР) — $3,39 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 107 г/л, гематокрит — 28,2 %, тромбоциты — $210 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 70 мм/ч. Лейкоцитарная формула: п/я нейтрофилы — 8,0 %, с/я нейтрофилы — 60 %, лимфоциты — 22 %, моноциты — 8 %, базофилы — 0 %, эозинофилы — 0 %.

Общий анализ мочи: цвет — соломенно-желтый, относительная плотность — 1025, pH — 5,5, белок — 0,3 г/л, лейкоциты — 2 – 4, ЭР — 0 – 1 в поле зрения. Глюкоза, лейкоциты, уробилин, кетоны — отрицательно.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 6,62 ммоль/л, мочевина — 6,0 ммоль/л, билирубин общий — 4,6 мкмоль/л, общий белок — 91 г/л, холестерин — 4,7 мкмоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,31 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,97 ммоль/л, триглицериды — 0,8 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 33 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 20 Ед/л, креатинин — 80 мкмоль/л, СРБ — более 120 мг/л, гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП) — 60 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 606 МЕ/л, амилаза — 45 МЕ/л, кальций — 2,26 ммоль/л, калий — 4,6 ммоль/л, натрий — 125 ммоль/л.

ФГДС, колоноскопия, УЗИ ОБП, СКТ органов грудной клетки и забрюшинного пространства: без особенностей.

МРТ шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника: дегенеративно-дистрофические изменения данных отделов, спондилез, спондилоартроз.

Остеосцинтиграфия: на полипозиционных остеосцинтифото определяется интенсивная и умеренная гиперфиксация радиофармпрепарата (РФП) в шейном отделе (по левому и правому контуру), обоих грудинно-ключичных и правом акромиально-ключичном сочленениях, обоих илеосакральных сочленениях, надвертлужной области слева, заднем отрезке 10-го ребра справа, в верхней трети правой большеберцовой кости, диффузно-неравномерное распределение РФП в грудном и поясничном отделах позвоночника.

Консультация уролога: доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Было предположено, что кратковременный эффект глюкокортикостероидной терапии, данные остеосцинтиграфии, наличие очагов диффузно-неравномерного распределения РФП в грудном и поясничном отделах позвоночника, обоих илеосакральных сочленениях, верхней трети большеберцовой кости по данным остеосцинтиграфии, анемия (ЭР — $3,47 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 107 г/л), увеличение общего белка (91 г/л), повышенная концен-

трация ЩФ при нормальных АСТ, АЛТ и ГГТП, протеинурия (0,3 г/л) гипонатриемия могли служить признаками миеломной болезни. Для подтверждения данной гипотезы были проведены исследования: анализ мочи на белок Бенс-Джонса методом иммунофиксации — отрицательно, электрофорез белковых фракций сыворотки крови — Gamma фракция 40,3 % (норма 11,1 – 18,8 %), определение моноклональности иммуноглобулинов крови методом электроиммунофиксации, что позволило выявить полноразмерный моноклональный Ig G lambda + свободные легкие цепи (СЛЦ) λ типа.

Была назначена консультация гематолога, для окончательной верификации диагноза предложена и проведена стерильная пункция. При исследовании костного мозга отмечалось увеличение числа плазматических клеток до 20 %. Выставлен следующий клинический диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией G λ , диффузно-узловая форма, IIA стадия (Durie-Salmon), II стадия (ISS). Пациент был переведен в гематологическое отделение РостГМУ для проведения химиотерапии комбинированного режима схемой VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). На фоне проведенного лечения пациент отметил регресс миалгического синдрома в виде снижения болезненности мышц плечевого пояса и увеличения объема движений.

Обсуждение

Анализируя данные первичного обследования больных ММ, Абдулкадыров К.М. и Бессмельцев С.С. [16] выяснили, что оссалгический синдром встречается более чем у 70 % пациентов в начале заболевания. Часто миелома дебютирует с острых болей в каком-либо отделе скелета по типу корешкового синдрома, или же первым ее проявлением может служить спонтанный перелом одной из костей. Такие больные долгое время могут лечиться у невролога с консультациями онколога, гинеколога и даже фтизиатра. Сроки наблюдения неврологом с момента обращения до установления истинной причины заболевания составляют в среднем 2 года и 7 месяцев [16].

Миалгический синдром в дебюте заболевания встречается крайне редко [17]. В литературе описана ассоциация миеломы с дермато- и полимиозитом [17–20]. В 10 – 15 % случаев наблюдается связь первичного амилоидоза (AL-амилоидоза) с ММ, который может предшествовать миеломной симптоматике или развиваться как коморбидное заболевание. Обнаружение амилоидных депозитов в мышце как в единственном месте его накопления описывается крайне редко. В 1,5 % случаев у больных с AL-амилоидозом мышечный биоптат содержит амилоид и клинически дополняется симптомом «плечевой подушки», макроглоссией, дисфагией, хромотой челюсти и хрипотой [21]. По данным УЗИ выявляются утолщения сухожилий двуглавой и надостной мышц плеча, гипохогенные массы вокруг сухожилий и синовиальных сумок (чувствительность — 72 %, специфичность — 97 %) [21], что не отмечается у пациента в представленном нами клиническом случае. Механизм миалгии при AL-амилоидозе, связан, во-первых, с сенсорно-моторной периферической нейропатией вследствие демиелинизации нервных волокон, поражения окружающей соединитель-

ной ткани и эндоневральных капилляров, нарушения аксоплазматического транспорта, и как итог, процессов деполяризации мембраны [17].

Во-вторых, амилоидные депозиты, откладываясь около сосудов мышц, приводят к ишемии и последующему их фиброзу, снижают эластичность, вследствие чего нарушен акт сокращения, препятствуют выведению продуктов метаболизма, а накопившись на сарколемме миофибрилл, нарушают электрическую проводимость по мышечному волокну [21].

Боль в мышцах может отмечаться и в процессе проводимого лечения ММ из-за: бортезомиб-индуцированной мышечной токсичности [22], инфильтрации миеломных клеток в мышцу на фоне терапии препаратами Г-КСФ [23], развития аутоиммунной реакции в виде миозита на фоне аллогенной трансплантации костного мозга и развития болезни «трансплантат против хозяина» [24].

РПМА — второй по частоте встречаемости аутоиммунный ревматологический синдром (после РА). Его дебют приходится на больных старше 60 лет. Нередко возникают трудности в дифференциальной диагностике РПМА и дебюта РА у пожилых пациентов, а также дермато-/полимиозита за счет превалирования конституциональных жалоб и «утренней скованности» над суставной симптоматикой. Однако нормальные значения РФ и АЦЦП, уровня КФК, отсутствие поражения типичных суставов (пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых) кистей и стоп, изменений на И-ЭМГ и эрозивного поражения в динамике наблюдения делают диагноз РПМА наиболее вероятным.

Некоторые авторы выделяют атипичную форму РПМА (РПМА-подобный синдром), характеризующуюся некоторыми особенностями течения: дебют в возрасте младше 50 лет, ограниченное участие только одной стороны в воспалительном процессе, дистальное либо асимметричное вовлечение суставов, отсутствие боли и скованности, в том числе утренней, мышц плечевого пояса, СОЭ меньше 40 либо больше 100 мм/ч, патология грудино-ключичных суставов по результатам визуализирующих методов исследования, «взрывное» начало, отсутствие эффекта от проводимой глюкокортикостероидной (в дозе < 20 мг per os в сутки) и иммуносупрессивной терапии. Подобная клиническая картина должна насторожить врачей в отношении возможной ассоциации с злокачественными опухолями [25, 26].

В патогенезе РПМА и ММ важное значение придает дисбалансу между Th17- и регуляторными Т-клетками (Трег). В развитии РПМА Th17-клетки ответственны за синтез цитокинового кластера IL-6/IL-17 [27], обуславливающего раннюю стадию заболевания. При ММ Th17-клетки увеличивают экспрессию TGF β , IL-6 [28], роль последнего особенно важна, он участвует как в росте, выживаемости, миграции миеломных клеток, так и в образовании остеодеструктивных очагов, лекарственной устойчивости (предотвращает дексаметазон-индуцированную гибель опухолевых клеток) [16]. Натуральные Трег развиваются во время нормального созревания Т-клеток в тимусе и отвечают за толерантность к аутоантигенам, а также оказывают супрессорный эффект на синтез «провоспалительных» цитокинов [28].

Воздействие TGF β в комбинации с IL-6 или IL-21 на наивные Т-клетки приводит к появлению Th17-клеток

и продукции IL-17 [29]. Стоит отметить, что IL-6 играет важную роль в поддержании баланса между Th17-клетками и Трег, поэтому повышение уровня этого медиатора смещает равновесие в сторону Th17-пути и образования IL-17, что определяет общность развития патологических механизмов при РПМА и ММ.

При стимуляции CD4+ Т-клеток в присутствии TGF β повышается экспрессия основного фактора транскрипции Трег Forkhead box P3 (Foxp3), в результате чего появляются индуцированные Трег (иТрег), коэкспрессирующие CD25+ и служащие еще одним источником IL-17 [29]. Как и в Th17-клетках, для этого необходим IL-6, преодолевающий ингибиторный эффект Foxp3, но совместно с ROR γ t (retinoid orphan nuclear receptor) и ROR α . При аутоиммунных и онкозаболеваниях отмечается увеличение IL-17 продуцирующих Трег, индуцирующих воспаление и развитие опухоли, сохраняя при этом иммуносупрессию на эффекторные Т-клетки. В свою очередь сам IL-17 способствует экспрессии матриксной металлопротеиназы, межклеточных молекул адгезии, простагландина E2. Он ингибирует ответ по Th1-типу, отвечающего за действие цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров на опухоль [30].

Сверхэкспрессия Foxp3 при ММ предполагает накопление Трег в опухолевом микроокружении и/или вовлечении этого гена в развитие и прогрессирование миеломы [28]. Важно отметить, что соотношение между нативными и аномальными Трег смещено в сторону последних, вследствие чего снижается толерантность к аутоантигенам, повышается количество гиперактивных Т-клеток с последующей дефектной передачей сигналов Т-клеточным рецепторам и возросшей чувствительностью к костимуляторным сигналам.

Стандартная доза преднизолонa (15 – 20 мг/сутки) у большинства пациентов оказывает быстрый положительный эффект с существенным улучшением клинической картины в течение 1 – 2 дней. СОЭ/СРБ являются важными диагностическими параметрами, контролирующими динамику РПМА [5]. Невозможность нормализации этих показателей ведет к поиску ГКА (был исключен клинически) либо альтернативного диагноза. Кратковременный эффект глюкокортикостероидной терапии, накопление РФП в обоих грудино-ключичных сочленениях, грудном и поясничном отделах позвоночника насторожили в отношении паранеопластической природы РПМА. Зная о том, что в группе больных РПМА риск развития злокачественных процессов выше, нежели в интактной группе [31], был начат онкопоиск, направленный как на солидные опухоли (рак простаты, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легких, рак толстой кишки), так и на гематологические заболевания (лимфома, миелома). Диагноз ММ был подтвержден электрофорезом белковых фракций — Gamma фракция 40,3 % (норма 11,1 – 18,8 %), методом иммунофиксации крови (обнаружение моноклонального Ig G lambda + СЛЦ λ типа) и исследованием стернального пунктата (число плазматических клеток до 20 %). Регресс «утренней скованности» и боли в мышцах плечевого пояса позволяет судить о РПМА как о паранеопластическом синдроме.

В британском популяционном исследовании GPRD (General Practice Research Database) было выявлено, что

риск развития рака в первые 6 месяцев после постановки диагноза РПМА составляет 69 % [32]. Важно отметить, что ММ является одним из 5 онкологических заболеваний, которые удастся подтвердить в первый год после верификации РПМА в 9 % случаев [26], поэтому от своевременно обнаруженного злокачественного процесса зависит назначение специфического химиотерапевтического лечения.

Заключение

Данным клиническим случаем мы бы хотели обратить внимание, что после постановки диагноза РПМА

необходимо исключить паранеопластическое происхождение ее симптомов, особенно у лиц пожилого возраста, учитывая возможную ассоциацию не только с солидными опухолями (рак простаты, рак мочевого пузыря, аденокарцинома легких, гастрин-продуцирующие опухоли желудка) [26], но и с лимфопролиферативными заболеваниями, в частности с миеломной болезнью.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001.
2. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А., Седышев С.Х., Александрова Е.Н., и др. Ревматические маски плазматических дискразий // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — №51(2). — С. 35-43. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1271
3. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
4. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff N.G., et al. Beyond the CRAB Symptoms: A study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. — 2010. — V. 10(6). — P.464-472. doi: 10.3816/CLML.2010.n.080
5. Стерлинг Дж. Уэст. *Секреты ревматологии*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
6. Nashitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders clues to occult neoplasia // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 1995. — V.24(4). — P.231-241. doi: 10.1016/S0049-0172(95)80033-6
7. Keung Y.K., Yung C., Wong J.W., Shah F, Cobos E. Association of Temporal Arteritis, Retinal Vasculitis, and Xanthomatosis With Multiple Myeloma: Case Report and Literature Review // *Mayo Clinic Proceedings*. — 1998. — V.73(7). — P.657-660. doi: 10.1016/S0025-6196(11)64890-8
8. Gelber M. Polymyalgia rheumatica as the presenting symptom of multiple myeloma // *Harefuah*. — 1995. — V.128(9). — P.544-549.
9. Speed C.A., Haslock I. Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis and malignancy // *Postgraduate Medical Journal*. — 1995. — V.71(838). — P.500—502. doi: 10.1136/pgmj.71.838.500
10. Ilfeld D, Barzilay J, Vana D, Ben-Bassat M, Joshua H, Pick I. IgG monoclonal gammopathy in four patients with polymyalgia rheumatic // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 1985. — V.44(7). — P.501—501. doi: 10.1136/ard.44.7.501
11. Kalra L., Delamere J.P. Lymphoreticular malignancy and monoclonal gammopathy presenting as polymyalgia rheumatic // *Rheumatology*. — 1987. — V.26(6). — P.458—9. doi: 10.1093/rheumatology/26.6.458
12. Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — №26(2). — С. 83-92.
13. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — №1. — С. 10-15. doi: 10.14412/1995-4484-2011-861
14. Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. Ревматическая полимиалгия: редко диагностируемое, но нередко встречающееся

REFERENCES

1. Volkova MA. *Clinical Oncohematology: Guide for Physicians*. Moscow: Medicine; 2001. (In Russian).
2. Vasilyev VI, Gorodetsky VR, Logvinenko OA, Sedyshev SK, Aleksandrova EN, et al. Rheumatic masks of plasma cell dyscrasias. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):35-43. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-1271
3. Rukavitsyn OA. *Hematology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
4. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, et al. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. Elsevier BV; 2010;10(6):464—8. doi: 10.3816/clml.2010.n.080
5. Sterling G. *Rheumatology secret*. 3rd ed. GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)
6. Nashitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders clues to occult neoplasia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1995;24(4):231—41. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80033-6
7. Keung YK, Yung C, Wong JW, Shah F, Cobos E. Association of temporal arteritis, retinal vasculitis, and xanthomatosis with multiple myeloma: case report and literature review. *Mayo Clinic Proceedings*. 1998 Jul 1;73(7):657—60. doi: 10.4065/73.7.657
8. Gelber M. Polymyalgia rheumatica as the presenting symptom of multiple myeloma. *Harefuah*. 1995;128(9):544-549.
9. Speed CA, Haslock I. Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis and malignancy. *Postgraduate Medical Journal*. 1995;71(838):500—2. doi: 10.1136/pgmj.71.838.500
10. Ilfeld D, Barzilay J, Vana D, Ben-Bassat M, Joshua H, Pick I. IgG monoclonal gammopathy in four patients with polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985;44(7):501—501. doi: 10.1136/ard.44.7.501
11. Kalra L, delamere JP. Lymphoreticular malignancy and monoclonal gammopathy presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 1987;26(6):458—9. doi: 10.1093/rheumatology/26.6.458
12. Zykova AS, Novikov PI, Moiseev SV. Adult dermatomyositis: new classification criteria and modern treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017; 26(2):83-92. (In Russ.).
13. Karateev D.E., Olyunin Y.A., Luchikhina E.L., Karateyev D.E., Olyunin Y.A., Luchikhina E.L. New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):10-15. doi: 10.14412/1995-4484-2011-861 (In Russ.).
14. Bashkova IB, Busalaeva EI. Rheumatic polymyalgia: frequent disease, which is rarely diagnosed. *RMJ. Medical review*. 2017; 1:48—52. (In Russ.).

- заболевание // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2017. — №1. — С. 48-52.
15. Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
 16. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. *Множественная миелома: руководство для врачей*. — М.: СИМК, 2016.
 17. Islam A., Myers K., Cassidy D., Ho S.F., De Silva M. Muscle Involvement in Multiple Myeloma: Report of a Patient Presenting Clinically as a Polymyositis // *Hematology*. — 1999. — V.4(2). — P.123-125. doi: 10.1080/10245332.1999.11746437
 18. Vallabhajosyula S., Bekur R., Bhat R., Gnanadev N., Belurkar S. Polymyositis associated with non-secretory myeloma - a case report // *Australasian Medical Journal*. — 2011. — V.4(4). — P.205-209. doi: 10.4066/AMJ.2011.661
 19. Islam M.S., Kotoucek P. Multiple Myeloma Associated with Dermatomyositis: A Short Report and Mini-Review // *International Journal of Blood Research and Disorders*. — 2018. — V.5(1). doi: 10.23937/2469-5696/1410029
 20. Santos-Faria D., Leite Silva J., Sousa-Neves J., Ramos Rodrigues J., Afonso C., Peixoto D. Systemic sclerosis and myositis as a paraneoplastic syndrome secondary to multiple myeloma // *Acta Reumatologica Portuguesa*. — 2018. — V.4. — P.316-317.
 21. Gertz M.A., Kyle R.A. Myopathy in primary systemic amyloidosis // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 1996. — V.60. — P.655-660. doi: 10.1136/jnnp.60.6.655
 22. Guglielmi V., Nowis D., Tinelli M., Malatesta M., Paoli L., et al. Bortezomib-Induced Muscle Toxicity in Multiple Myeloma // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. — 2017. — V.76(7). — P.620-630. doi: 10.1093/jnen/nlx043
 23. Kikuchi M., Inagaki T., Ueda R. Multiple myeloma with infiltration into skeletal muscle after injections of granulocyte-colony stimulating factors // *Geriatrics & Gerontology International*. — 2004. — V.4(4). — P.250-254. doi: 10.1111/j.1447-0594.2004.00256.x
 24. Stephenson A.L. Myositis associated graft-versus-host-disease presenting as respiratory muscle weakness. *Thorax*. // *BMJ*. — 2001. — V.56(1). — P.82—4. doi: 10.1136/thorax.56.1.82
 25. Colombo I., Fruguglietti M.E., Napoli L., Sciacco M., Tagliaferri E., Della A. IgD Multiple Myeloma Paraproteinemia as a Cause of Myositis // *Neurology Research International*. — 2010. — V.2010. — Article ID 808474, 3 pages. doi: 10.1155/2010/808474
 26. Manzo C., Natale M. Polymyalgia rheumatica and cancer risk: the importance of the diagnostic set // *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. — 2016. — V.8. — P.93-95. doi: 10.2147/OARRR.S116036
 27. Сатыбалдаев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В. Ревматическая полимиалгия // *Научно-практическая ревматология*. — 2018. — №56(2). — С. 215-227.
 28. Braga W.M.T., Atanackovic D., Colleoni G.W.B. The Role of Regulatory T Cells and TH17 Cells in Multiple Myeloma // *Clinical and Developmental Immunology*. Hindawi Limited. — 2012. — V.2012. — Article ID 293479, 4 pages. doi: 10.1155/2012/293479
 29. Jung M.K., Kwak J-E., Shin E-C. IL-17A-Producing Foxp3+ Regulatory T Cells and Human Diseases // *Immune Network*. — 2017. — V.17(5). — P.276-286. doi: 10.4110/in.2017.17.5.276
 30. Mazerolles F., Stolzenberg M-C., Pelle O., Picard C., Neven B., et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-FAS Patients Have an Abnormal Regulatory T Cell (Treg) Phenotype but Display Normal Natural Treg-Suppressive Function on T Cell Proliferation // *Frontiers in Immunology*. — 2018. — V.9. — P.718. doi: 10.3389/fimmu.2018.00718
 31. Nasonov E.L. *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
 32. Bessmeltsev M.M., Abdulkadyrov K.M. *Multiple myeloma: Guide for Physicians*. Moscow: SIMK; 2016. (In Russ.).
 33. Islam A., Myers K., Cassidy D.M., Ho S.F., De Silva M. Muscle Involvement in Multiple Myeloma: Report of a Patient Presenting Clinically as Polymyositis. *Hematology*. 1999;4(2):123—5. doi: 10.1080/10245332.1999.11746437
 34. Vallabhajosyula S., Bekur R., Bhat R., Gnanadev N., Belurkar S. Polymyositis associated with non-secretory myeloma — a case report. *Australasian Medical Journal*. 2011;4(4):205—9. doi: 10.4066/amj.2011.661
 35. Md Serajul I., Pavel K. Multiple Myeloma Associated with Dermatomyositis: A Short Report and Mini-Review. *International Journal of Blood Research and Disorders*. 2018;5(1). doi: 10.23937/2469-5696/1410029
 36. Santos-Faria D., Leite Silva J., Sousa-Neves J., Ramos Rodrigues J., Afonso C., Peixoto D. Systemic sclerosis and myositis as a paraneoplastic syndrome secondary to multiple myeloma. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2018; 4:316-317.
 37. Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1996; 60:655-660.
 38. Guglielmi V, Nowis D, Tinelli M, Malatesta M, Paoli L, Marini M, et al. Bortezomib-Induced Muscle Toxicity in Multiple Myeloma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76(7):620—30. doi: 10.1093/jnen/nlx043
 39. Kikuchi M, Inagaki T, Ueda R. Multiple myeloma with infiltration into skeletal muscle after injections of granulocyte-colony stimulating factors. *Geriatrics and Gerontology International*. 2004;4(4):250—4. doi: 10.1111/j.1447-0594.2004.00256.x
 40. Stephenson AL. Myositis associated graft-versus-host-disease presenting as respiratory muscle weakness. *BMJ*; 2001;56(1):82—4. doi: 10.1136/thorax.56.1.82
 41. Colombo I, Fruguglietti ME, Napoli L, Sciacco M, Tagliaferri E, Della Volpe A, et al. IgD Multiple Myeloma Paraproteinemia as a Cause of Myositis. *Neurology Research International*. 2010;2010:1—3. doi: 10.1155/2010/808474
 42. Manzo C, Natale M. Polymyalgia rheumatica and cancer risk: the importance of the diagnostic set. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2016;8:93-95. doi: 10.2147/OARRR.S116036
 43. Satybaldaev AM, Demidova NV, Savushkina NM, Gordееv AV. Polymyalgia rheumatica. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215-227. (In Russ.).
 44. Braga WMT, Atanackovic D, Colleoni GWB. The Role of Regulatory T Cells and TH17 Cells in Multiple Myeloma. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:1—4. doi: 10.1155/2012/293479
 45. Jung MK, Kwak J-E, Shin E-C. IL-17A-Producing Foxp3+ Regulatory T Cells and Human Diseases. *Immune Network*. 2017;17(5):276. doi: 10.4110/in.2017.17.5.276
 46. Mazerolles F, Stolzenberg M-C, Pelle O, Picard C, Neven B, Fischer A, et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-FAS Patients Have an Abnormal Regulatory T Cell (Treg) Phenotype but Display Normal Natural Treg-Suppressive Function on T Cell Proliferation. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00718
 47. Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology*. 2010;49(6):1158—63. doi: 10.1093/rheumatology/keq040
 48. Muller S, Hider SL, Belcher J, Helliwell T, Mallen CD. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort

31. Ji J., Liu X., Sundquist J., Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden // *Rheumatology. Oxford University Press (OUP)*. — 2010. — V.41(6). — P.158–1163. doi: 10.1093/rheumatology/keq040
32. Muller S., Hider S.L., Belcher J., Helliwell T., Mallen C.D. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2013. — V.73(10). — P.1769–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203465
- study in the General Practice Research Database. *Annals of the Rheumatic Diseases BMJ*. 2013;73(10):1769–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203465

Информация об авторах

Израелян Эдгар Рудикович, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6666-549X; e-mail: e.israelyan@yandex.ru.

Головатая Кристина Сергеевна, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8496-3300; e-mail: christina_golovataya@mail.ru.

Бондаренко Ольга Константиновна, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9543-4551; e-mail: bondarenkoo.olga@yandex.ru.

Найда Александра Валерьевна, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5544-9065; e-mail: lexandry@yandex.ru.

Пудеева Ася Хачересовна, студент 5 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9599-3724; e-mail: asya_pudeeva@mail.ru.

Information about the authors

Edgar R. Israelyan, 6 year student of the medical and preventive faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6666-549X; e-mail: e.israelyan@yandex.ru.

Christina S. Golovataya, 6 year student of the medical and preventive faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8496-3300; e-mail: christina_golovataya@mail.ru.

Olga K. Bondarenko, 6 year student of the medical and preventive faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9543-4551; e-mail: bondarenkoo.olga@yandex.ru.

Aleksandra V. Nayda, 6 year student of the medical and preventive faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5544-9065; e-mail: lexandry@yandex.ru.

Asya K. Pudeeva, 5 year student of the medical and preventive faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9599-3724; e-mail: asya_pudeeva@mail.ru.

Получено / Received: 18.10.2019

Принято к печати / Accepted: 13.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 612.648:616-003.96:616.15

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-105-110

Отечная форма гемолитической болезни плода и новорожденного

М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин, Ю.А. Порутчикова, А.В. Симонова

*Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

Представлено клиническое наблюдение недоношенного новорожденного пациента с отеочной формой гемолитической болезни. Особенностью данного случая является его относительная редкость в виду благоприятного исхода на иболее тяжелой формы гемолитической болезни при крайне тяжелом исходном состоянии плода.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь, отеочная форма, плод, новорожденный.

Для цитирования: Пухтинская М.Г., Эстрин В.В., Порутчикова Ю.А., Симонова А.В. Отечная форма резус-изоиммунизации плода и новорожденного. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):105-110. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-105-110

Контактное лицо: Пухтинская Марина Гаевна, puhmar@mail.ru.

Edematous form of the Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn

M.G. Pukhtinskaya, V.V. Estrin, Yu. A. Porutchikova, A.V. Simonova

*Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Clinical observation of a premature newborn patient with an edematous form of the Hemolytic Disease is presented. A feature of this case is its relative rarity in view of the favorable outcome of the most severe form of hemolytic disease in an extremely severe initial condition of the fetus.

Key words: hemolytic disease, edematous form, fetus, newborn.

For citation: Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V., Porutchikova Yu.A., Simonova A.V. Edematous form of rhesus-isoimmunization of the fetus and newborn. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):105-110. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-105-110

Corresponding author: Marina G. Pukhtinskaya, puhmar@mail.ru.

Введение

Развитие гемолитической болезни плода и новорожденного остается актуальной проблемой современной отечественной перинатальной медицины [1]. Особая озабоченность клиницистов и организаторов здравоохранения объясняется тем, что согласно официальным статистическим данным, частота развития резус-изоиммунизации не снижается [2]. Кроме того, вероятность неблагоприятного исхода заболевания в случае развития наиболее тяжелой, отеочной формы, остается на высоком уровне [3].

В статье представлен редкий клинический случай наблюдения недоношенного новорожденного с благопри-

ятным исходом отеочной формы резус-изоиммунизации при крайне тяжелом исходном состоянии плода.

Материалы и методы

Ребенок П., мужского пола родился 23.01.19 в 11⁰⁵ в родильном отделении РНИИАП от матери 29 лет, со А(II) Rh(-) принадлежностью группы крови, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от IV беременности, протекавшей с выделением в урогенитальном соскобе методом ПЦР *Gardnerella*, *Klebsiella* spp. Развитие I-ой беременности в 2006 г. и II-ой беременности в 2012 г. — без особенностей, дети здоровы; III-я беременность — внематочная; левосторонняя трубэктомия.

Из анамнеза течения IV беременности известно, что в 23-й неделе гестации был обнаружен титр анти-Rh-антител 1:4. В 27 недель гестации при титре антител 1:2048 выполнено внутриматочное внутрисосудистое переливание (ВВП) плоду отмытых лейкофильтрованных эритроцитов (ЭМОЛТ) донора 0(I) Rh(-). В 29 недель гестации при титре антител 1:2098 — повторное ВВП с использованием ЭМОЛТ 0(I) Rh(-). В 32 недели 4 дня при титре антител 1:4096 — третье ВВП ЭМОЛТ 0(I) Rh(-) плоду.

В 32 недели 6 дней по результатам УЗИ — признаки нарушения фетальной гемодинамики; кардиомегалия, гидроперикард, гепатомегалия плода. Проведено оперативное родоразрешение. Масса тела при рождении 2840 граммов, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 1 – 2 – 3 балла. В родильном зале проводились реанимационные мероприятия в полном объеме: непрямой массаж сердца, трехкратное введение адреналина на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) 100 % кислородом. После восстановления сердечной деятельности ребенок транспортирован в отделение реанимации НИИАП в обогреваемом транспортном кювезе, на транспортном аппарате ИВЛ. Пуповинный билирубин — 57,3 мкмоль/л, прямой — 7,3 мкмоль/л, гемоглобин — 34 г/л.

Диагноз при направлении: внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов (P20.0); тяжелая асфиксия при рождении (P 21.0); ишемия мозга (P 91.0); резус-изоиммунизация плода и новорожденного (55.0); водянка плода, обусловленная изоиммунизацией (56.0); синдром дыхательных расстройств (P22.0). Другие случаи недоношенности в сроке гестации 32 недели и 6 дней. (P07.3).

Состояние ребенка при поступлении в реанимацию — крайне тяжелое, обусловленное отечной формой гемоли-

тической болезни, водянкой плода, нарушениями системы гемостаза по типу гипокоагуляции, анемией, тяжелой неврологической и дыхательной недостаточностью, гипоксемией с необходимостью аппаратного протезирования функции дыхания методом высокочастотной осцилляторной ИВЛ (Рисунок 1.1, 1.2).

Клинически: ЧСС=136\мин., $t=36,6^{\circ}\text{C}$, $\text{StO}_2=38\%$, АД=60/34 мм.рт.ст. Реакция на осмотр отсутствует. Кома I. Большой родничок не пальпируется из-за отека тканей. Мышечная атония. Арефлексия. Поза «лягушки». Менингеальные симптомы отрицательные. Диаметр зрачков — мидриаз; реакция на свет вялая. Кожный покров бледный, мраморный, выраженный периоральный и акроцианоз. Видимые слизистые бледные. Тотальные отеки лица, мягких тканей шеи, туловища, конечностей по типу анасарки. Склерема верхних и нижних конечностей. Множественные петехиальные кровоизлияния на лице, туловище, конечностях. Тоны сердца глухие, ритмичные. Пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. Проводится протезирование функции дыхания в режиме осцилляторной высокочастотной ИВЛ 100 % кислородом. Аускультативно-резко ослабленное дыхание; крепитирующие хрипы в легких с обеих сторон на всем протяжении. Живот напряжен, вздут, увеличен в размерах; пальпация затруднена из-за выраженного отека передней брюшной стенки. Гепатоспленомегалия (печень +3,5 см, селезенка +2,0 см). В пупочной вене расположен катетер С8 (глубина внутренней части катетера 5,0 см.); набор крови свободный. Мочеиспускания, отхождения мекония при осмотре не было. Наблюдается массивное кровотечение из желудка, ануса; длительная кровоточивость из мест взятия капиллярных проб.

Предварительный диагноз: резус-изоиммунизация плода и новорожденного (55.0); синдром дыхательных

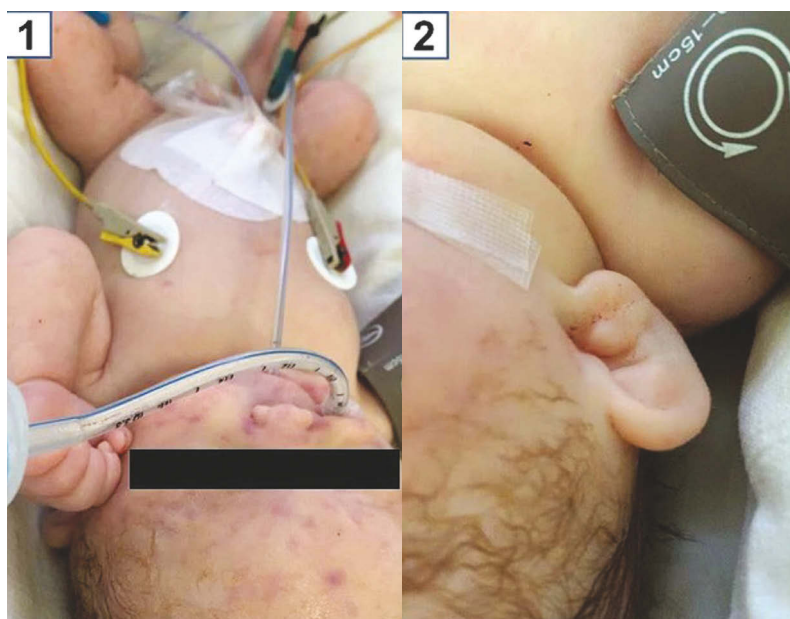


Рисунок 1. Внешний вид пациента при поступлении в отделение реанимации: петехиальные кровоизлияния на лице, туловище и конечностях (1); степень выраженности отека тканей на примере ушной раковины (2).

Figure 1. The patient's appearance upon admission to the intensive care unit: petechial hemorrhages on the face, trunk and extremities (1); severity of tissue edema on the example of the auricle (2).

расстройств (P22.0); внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов (P20.0); тяжелая асфиксия при рождении (P21.0); ишемия мозга (P91.0); осложнения: водянка плода, обусловленная изоиммунизацией (56.0), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, мелена, желудочное кровотечение; сопутствующий: другие случаи недоношенности в сроке гестации 32 недели и 6 дней. (P07.3); внутриутробная инфекция.

Данные лабораторного обследования при поступлении:

- в общем анализе крови — лейкоциты «OVER», тромбоцитопения $79,0 \times 10^9/\text{л}$, анемия — гемоглобин 34 г/л, эритроциты $01,19 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 11,1 %;
- биохимия крови — гипогликемия 1,4 ммоль/л, гипопроотеинемия 24,4 г/л, гипоальбуминемия 16,7 г/л, билирубинемия 57,3 мкмоль/л за счет непрямой фракции;
- биохимическая коагулограмма — выраженные признаки гипокоагуляции (АЧТВ 178,6 сек., ПТВ 35,4 сек., ТВ 36,5 сек, фибриноген 9,90 г/л; МНО 3,05 МЕ, ПТИ 21,30 %);
- кислотно-щелочное состояние крови — декомпенсированный респираторный ацидоз, гипоксемия,

гиперкапния, лактатемия (pH -6,9; pCO_2 50,8; pO_2 78,1; АВЕ-19,3 ммоль/л; лактат-12,6 ммоль/л).

Заключение рентгенографии органов грудной и брюшной полости: признаки воспалительных изменений в легких с обеих сторон, кардиомегалия, гепатоспленомегалия, асцит, гиперпневматизация петель кишечника.

Заключение эхокардиографического исследования: дилатация правых отделов сердца; гипертрофия задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки; сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена (рисунок 2.4, 2.5).

Данные УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров печени и селезенки, изменения паренхимы печени, признаки асцита; выраженный отек мягких тканей и подкожной жировой клетчатки брюшной полости (рисунок 2.3, 2.6).

Данные нейросонографии: признаки незрелости головного мозга; с обеих сторон субэпендимально лоцируются гематомы размерами слева — 2,4х5,9 мм, справа — 2,5х6,0 мм в проекции передних рогов бокового желудочка; гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга и подкорковых ядер; субэпендимальные кровоизлияния с обеих сторон; дилатация передних рогов бокового желудочка (рисунок 2.1, 2.2).

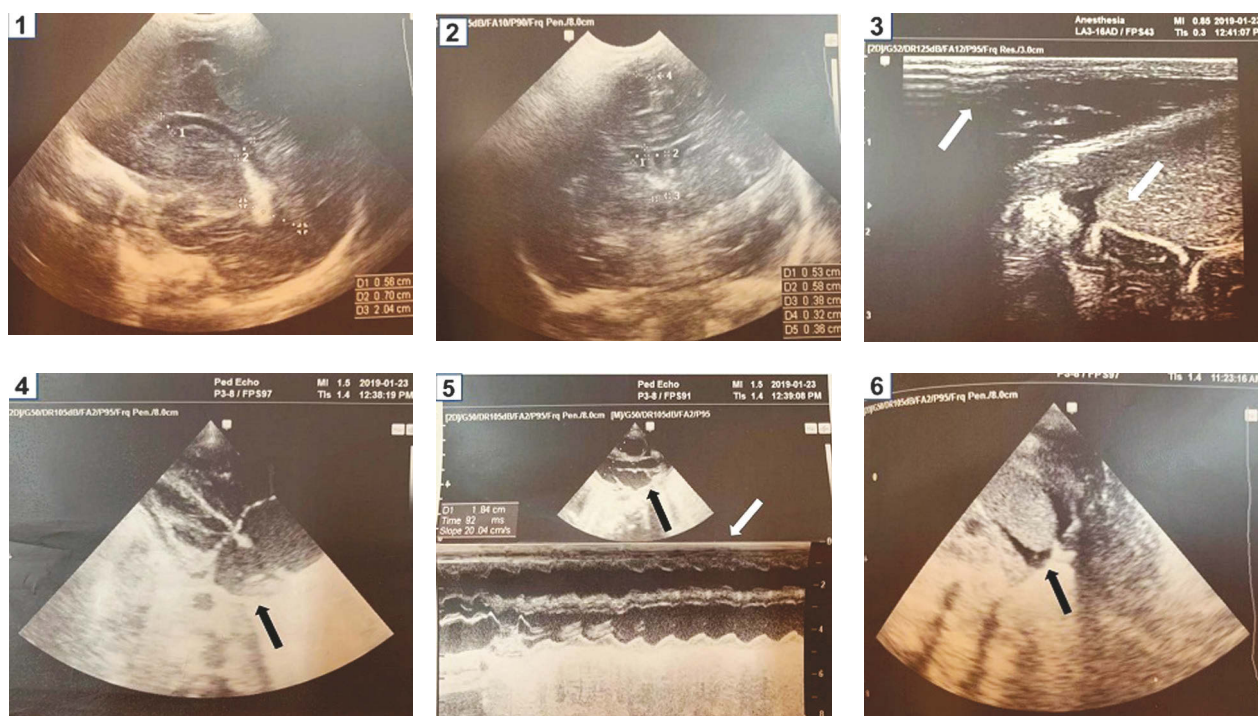


Рисунок 2. Результаты УЗИ пациента при поступлении в отделение реанимации: ультразвуковое исследование сердца (4, 5) стрелками обозначены дилатация полостей сердца, гипертрофия миокарда; ультразвуковое исследование печени (3) и селезенки (6) стрелками обозначены признаки асцита; нейросонограмма (1, 2) гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга и подкорковых ядер; субэпендимальные кровоизлияния с обеих сторон; дилатация передних рогов бокового желудочка.

Figure 2. Patient ultrasound results upon admission to the intensive care unit: heart ultrasound (4, 5) arrows indicate dilatation of the heart cavities, myocardial hypertrophy; ultrasound examination of the liver (3) and spleen (6), arrows indicate signs of ascites; neurosonogram (1, 2) hypoxic-ischemic changes in the brain parenchyma and subcortical nuclei; subependymal hemorrhages on both sides; dilatation of the anterior horns of the lateral ventricle.

Данные микробиологического обследования (зев, нос, пупок, глаза, эндотрахеальная трубка) — рост *Klebsiella spp.* 1×10^5 КОЕ/мл; посев крови стерилен.

ПЦР, ИФА-обследование крови, мочи, ликвора — без особенностей.

Прокальцитонин крови — больше 2 нг/мл; CRP — не обнаружен.

В первые сутки поступления в отделение реанимации, учитывая тяжесть состояния, пациенту проведена операция частичного обменно-заменного переливания крови (ОЗПК) согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) 2017г.) в объеме 50 мл/кг. Использовали эритроцитарную массу O(I) Rh-отр; плазму свежзамороженную нативную AB(IV), Rh-отр в соотношении 2/1; всего перелито эритроцитарной массы 140,0 мл и 70,0 мл плазмы. Во время проведения операции гемодинамика у пациента оставалась стабильной (АД=68/32, ЧСС=148/мин, $StO_2=91\%$).

24.01.2019 проведено ОЗПК-2 в объеме 2 ОЦК — 320 мл; использовали эритроцитарную массу O(I) Rh-отр; плазму свежзамороженную нативную AB(IV), Rh-отр в соотношении 2/1. Исходный общий билирубин — 320 мкмоль/л; после ОЗПК — 164 мкмоль/л, что подтверждало эффективность проведенной терапии.

26.01.2019 проведено ОЗПК-3 в объеме 2 ОЦК — 456 мл; использовали эритроцитарную массу O(I) Rh-отр; плазму свежзамороженную нативную AB(IV), Rh-отр в соотношении 2/1. Исходный общий билирубин 356 мкмоль/л; после ОЗПК отмечено снижение общего билирубина почти в 2 раза — 182 мкмоль/л.

В отделении реанимации проводилась сочетанная поликомпонентная интенсивная терапия.

Респираторная терапия — последовательно, поэтапно: осцилляторная ВЧ ИВЛ, ИВЛ стандартных параметров, спонтанное дыхание через носовые канюли методом CPAP, через маску кислородную.

Антибиотикотерапия (стартовая, с последующей смесью) — решением консилиума, по жизненным показаниям, с учетом чувствительности выделенной микрофлоры, клинической симптоматики, письменного согласия родителей пациента: ампициллин, бакперазон, дорипрекс, амикацин, нетилмицин, флуконазол с профилактической целью.

Гемостатическая терапия: викасол, дицинон.

Инфузионно-трансфузионная терапия:

- коррекция гипокоагуляции — плазма нативная свежзамороженная карантинизированная AB(IV), Rh-отр; протромплекс;
- коррекция анемии — отмытые эритроциты по индивидуальному подбору O(I) Rh-отр; коррекция тромбоцитопении — тромбоконцентрат O(I) Rh-отр;
- коррекция гипопроteinемии, гипоальбуминемии — альбумин 10%;
- парентеральное питание — р-р глюкозы 20 %, 10 % с компонентами, аминовен 10 %, смooф-липид 20 %.

Иммунопротективная терапия — пентаглобин в/в.

Вазопрессорная терапия — инфузия допамина 5 мкгр/кг/мин.

Фототерапия.

Энтеральное кормление через зонд каждые 3 часа смесью Пре-Нан.

Дальнейшее динамическое клинико-лабораторное наблюдение пациента с учетом анамнестических данных развития беременности позволило поставить клинический диагноз основной: другие нетравматические кровоизлияния новорожденного (P52.8); ишемия мозга (P91.0); резус-изоиммунизация плода и новорожденного (P55.0) бактериальный сепсис новорожденного неуточненный (P36.9); осложнения: водянка плода, обусловленная изоиммунизацией (P56.0), двухсторонняя пневмония, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность; сопутствующий диагноз: другие случаи недоноженности в сроке гестации 32 недели и 6 дней (P07.3).

Результаты

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось; отмечена положительная динамика заболевания. 4.02.2019, на 12-е сутки госпитализации в ОРИТ, пациент экстубирован и переведен на спонтанное дыхание через назальные канюли методом CPAP. На 20-е сутки решением консилиума для дальнейшего лечения ребенок переведен в отделение патологии новорожденных (рис. 3). Пациент выписан из ОПН 07.03.2019 под наблюдение участкового педиатра в удовлетворительном состоянии.



Рисунок 3. Внешний вид пациента при переводе из отделения реанимации.

Figure 3. Patient's appearance when transferred from the intensive care unit.

Известно, что современная медицина располагает единственным эффективным методом терапии тяжелой гемолитической болезни плода — внутриматочное внутрисосудистое переливание отмытых лейкофильтрованных эритроцитов (ЭМОЛТ) донора O(I) Rh(-) группы крови [4]. Операция внутриутробного переливания позволяет стабилизировать показатели «красной крови»

плода и максимально пролонгировать беременность [4,5]. Показанием для проведения операции является степень анемии плода. В нашем случае внутриматочное внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ проводилось трижды, что указывало на крайне тяжелое исходное состояние плода.

Согласно существующим клиническим рекомендациям, кесарево сечение остается предпочтительным методом ведения родов в случае развития отечной формы гемолитической болезни и внутриутробными переливаниями ЭМОЛТ плоду в анамнезе [4,5]. Таким образом, правильность выбора оперативной тактики родоразрешения в представленном нами клиническом случае не вызывает сомнения.

Выводы ряда проанализированных научных исследований, посвященных обсуждаемой теме, утверждают, что внутриутробное внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ плоду снижает необходимость или частоту проведения ОЗПК в раннем неонатальном периоде [6, 7, 8]. В настоящем случае трехкратное внутриматочное переливание ЭМОЛТ плоду не привело к снижению частоты ОЗПК в раннем неонатальном периоде. При этом не вызывает сомнения, что крайне тяжелое исходное состояние новорожденного определяло врачебную тактику. В соответствии с клиническими рекомендациями, операция частичного ОЗПК нашему пациенту была проведена в первые часы жизни с заменой 45 – 90 мл/кг крови пациента на аналогичный объем эритроцитарной

массы 0(I) резус-отрицательной группы [8]. В дальнейшем было выполнено еще 2 операции обменно-заменного переливания крови в стандартном объеме двух объемов циркулирующей крови (ОЦК).

Таким образом, благоприятный исход отечной формы гемолитической болезни в нашем случае был обусловлен последовательным проведением повторных внутриматочных внутрисосудистых переливаний ЭМОЛТ плоду; выбором оперативного метода ведения родов; повторных ОЗПК в раннем неонатальном периоде в сочетании с применением современных методов интенсивной, в том числе, респираторной, антибактериальной, инфузионно-трансфузионной терапии и парентерального питания.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение подтверждает, что на современном этапе благоприятный исход отечной формы гемолитической болезни плода и новорожденного возможен в случае сочетанного оказания высокотехнологичной акушерско-гинекологической, неонатальной и реанимационной помощи.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Конопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенситизацией. Диагностика, лечение, профилактика. Методическое письмо Минздрава, 2012.
2. Конопляников А.Г., Павлова Н.Г. Исоэрологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: *Акушерство. Национальное руководство*. – 2015. – С. 324-334.
3. Qureshi H., Massey E., Kirwan D., Davies T., Robson S., et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. // *Transfusion medicine*. – 2014. – V.24. – P. 8- 20. doi: 10.1111/tme.12091
4. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G., Todros T., Villa S. et al. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. // *Blood Transfus.* – 2015. – V.13. – P.109-134. doi: 10.2450/2014.0119-14
5. Bennardello F., Curciarello G. Survey of the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. // *Blood Transfus.* – 2013. – V.14. – P. 518-527. doi: 10.2450/2013.0179-12
6. Байбарина Е.Н., Дегтярева Д.Н. *Избранные клинические рекомендации по неонатологии*. – М.: GEOTAR-Медиа, 2016.
7. Бойко Н.В., Модель Г.Ю., Алехина В.И. Особенности адаптации новорожденных, перенесших внутриутробные гемотрансфузии. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2018. – № 25(3). – С. 34-39.
8. Иванова А.В., Захарова С.Ю., Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Генералов А.Е. Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015. – № 60(1). – С. 44-48.

REFERENCES

1. Savelieva GM, Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, Konoplyannikov AG. Hemolytic disease of the fetus in pregnant women with Rh sensitization. Diagnosis, treatment, prevention. Methodical letter of the Ministry of Healthcare, 2012. (in Russ.)
2. Konoplyannikov AG, Pavlova NG. Isoerythrological incompatibility of blood of mother and fetus. Hemolytic disease of the fetus and newborns. In: *Obstetrics. National leadership*. 2015: 324-334. (in Russ.)
3. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion medicine*. 2014;24:8-20. doi: 10.1111/tme.12091
4. Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, Todros T, Villa S, et al. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus.* 2015;13:109-134. doi: 10.2450/2014.0119-14
5. Bennardello F, Curciarello G. Survey of the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. *Blood Transfus.* 2013;11:518-527.
6. Baybarina EN, Degtyarev DN. *Selected clinical guidelines on neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (in Russ.)
7. Boyko NV, Model GYu, Alekhina VI. Features of adaptation of newborns who have had intrauterine blood transfusions. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018;25(3):34-39. (in Russ.)
8. Ivanova AV, Zaharova SJu, Kosovcova NV, Pavlichenko MV, Generalov AE. Specific features of a neonatal period in infants following intrauterine intravascular blood transfusion for fetal hemolytic disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015;60(1):44-48. (In Russ.)

Информация об авторах

Пухтинская Марина Гавевна, д.м.н., в.н.с. АРО Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: puhmar@mail.ru.

Эстрин Владимир Владимирович, профессор, д.м.н., руководитель АРО Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: medinsur@aanet.ru.

Порутчикова Юлия Александровна, главный врач Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ulyagabriel@mail.ru.

Симонова Анна Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением реанимации Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: anuta84@hotmail.com.

Information about the authors

Marina G. Pukhtinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Department of Anesthesiology and Resuscitation Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: puhmar@mail.ru.

Vladimir V. Estrin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Anesthesiology and Resuscitation Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: medinsur @ aanet.ru.

Yulia A. Porutchikova, Chief Medical Officer Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ulyagabriel@mail.ru.

Anna V. Simonova, Cand. Sci. (Med.), Manager of Intensive Care unit Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: anuta84@hotmail.com.

Получено / Received: 31.08.2019

Принято к печати / Accepted: 30.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.5(9)

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-111-112

Профессор И.И. Потоцкий – 120 лет со дня рождения

В.А. Гребенников, С.В. Гребенникова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Статья посвящена творческому пути профессора Ивана Ивановича Потоцкого, с 1939 по 1974 гг., руководившего кафедрами дерматологии Хабаровского, Кубанского, Киевского ГИДУВа и Киевского медицинских институтов и создавшего научную школу дерматовенерологов (48 кандидатских и докторских диссертаций), подготовившего для Ростовского медицинского университета двух заведующих кафедрой.

Ключевые слова: дерматовенеролог, юбилей, научные исследования.

Для цитирования: Гребенников В.А., Гребенникова С.В. Профессор И.И.Потоцкий — 120 лет со дня рождения. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):111-112. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-111-112

Контактное лицо: Гребенникова Светлана Викторовна, svetgrva@yandex.ru.

Prof. I.I. Pototsky – 120th birth anniversary

V.A. Grebennikov, S.V. Grebennikova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

It is reported on the creative path of Professor Ivan Ivanovich Pototsky, who for a long time (from 1939 to 1974) headed the departments of dermatology of the Khabarovsk, Kuban, Kiev GIDUV and Kiev medical institutes and created a scientific school of dermatovenerologists (48 Ph.D. and doctoral dissertations), which prepared for Rostov Medical University 2 Heads of the department.

Key words: dermatovenerologist, anniversary, scientific research.

For citation: Grebennikov V.A., Grebennikova S.V. Prof. I.I. Pototsky — 120th Birth Anniversary. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):111-112. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-111-112

Corresponding author: Svetlana V. Grebennikova, svetgrva@yandex.ru.

Иван Иванович Потоцкий родился в 1898 г. После окончания медицинского факультета Саратовского университета в 1924 г. он работал практическим врачом в дерматовенерологических учреждениях. С 1929 г. — ординатор и ассистент на кафедре кожных и венерических болезней Ташкентского медицинского института под руководством проф. А.И. Картамышевым. Ученая степень кандидата медицинских наук ему была присуждена в 1935 г., звание приват-доцента — в 1938 г. Завершая свою докторскую диссертацию «Роль нервной системы при воспалительных заболеваниях кожи», которая была защищена в Киевском медицинском институте в 1939 г., он более двух лет работал в Ленинграде в институте физиологии АН СССР под руководством акад. Л.А. Орбели.

Затем с 1939 г. он возглавил кафедру кожных и венерических болезней в Хабаровском медицинском инсти-

туте, выполняя в военные годы роль консультанта военных госпиталей Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре, что было отмечено правительственной наградой.

В сложных условиях военного времени под руководством И.И. Потоцкого были выполнены три кандидатских и одна докторская диссертации, изданы два сборника научных трудов и одна монография.

В 1945 г. И.И. Потоцкий был избран в Кубанский медицинский институт на заведование кафедрой, которой руководил до 1958 г. Одновременно он являлся консультантом Абинского лепрозория, Ново-Покровского лепрозория и Сочинских дерматологических санаториев «Звездочка» и «Радуга». Из Абинского лепрозория с 1949 по 1955 гг. на амбулаторное лечение были выписаны 126 больных лепрой. Под руководством И.И. Потоцкого по проблеме лепры в эти годы были выполнены кандидатские диссертации М.А. Эльфонда, Л.М. Хасабова,

Т.Н. Злачевской. Проф. И.И. Потоцкий и ведущий ученый по лепре в СССР профессор Н.А. Торсуев, главный лепролог МЗ РФ, руководивший экспериментально-клиническим лепрозием в Ростове-на-Дону, были друзьями. Сочинское курортное управление издало под редакцией И.И. Потоцкого два сборника и одну монографию по лечению кожных заболеваний сульфидными ваннами.

Кафедрой кожных и венерических болезней Киевского института усовершенствования врачей он руководил с 1958 по 1960 гг., а до 1974 г. заведовал кафедрой Киевского медицинского института. Затем до 1978 г. был профессором-консультантом той же кафедры.

Им опубликовано всего свыше 330 статей, 10 монографий, справочник дерматовенеролога, выдержавший два издания, и 2 учебника (один из которых — в соавторстве с проф. Н.А. Торсуевым). Основные монографии — микробная экзема, кожные поражения при заболеваниях крови, чешуйчатый лишай, красная волчанка, кератодермии, ихтиоз. Многие годы профессор И.И. Потоцкий занимался изучением поражений кожи при заболеваниях кроветворных органов, генетически обусловленных болезней кожи (ихтиоз, ладонно-подошвенные кератодермии), псориаза, красной волчанки, экземы, хронической крапивницы, уделяя большое внимание разработке методов лечения заболеваний кожи и сифилиса. Им в соавторстве были изобретены новые лекарственные препараты ДИХАСК, каприлат натрия, каприлат аммония, дибромсалициланимид, отмеченные четырьмя авторскими свидетельствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прохоренков В.И., Яковлева Т.А. *Отечественные дерматовенерологи. Библиографический справочник.* - М.:Мед. книга, 2003.
2. Белова-Рахимова Л.В., Прохоренков В.И. *История венерологии, дерматологии и лепрологии в России и СССР (1900-1959 гг.).* - Красноярск, 2013.

Информация об авторах

Виктор Андреевич Гребенников, д.м.н., проф., заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Светлана Викторовна Гребенникова, аспирантка кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Получено / Received: 11.09.2019

Принято к печати / Accepted: 6.10.2019

Много энергии и труда вложил И.И. Потоцкий в подготовку научных и педагогических кадров. 42 его ученика защитили кандидатские диссертации. Он воспитал 6 докторов медицинских наук. Ученики проф. И.И. Потоцкого в разные годы руководили и руководят кафедрами дерматовенерологии в городах Ростове-на-Дону (два заведующих кафедрой — последовательно), Краснодаре, Волгограде, Хабаровске, Чите, Киеве, Виннице, Симферополе, Тернополе.

Общественная деятельность всегда являлась важной частью работы И.И. Потоцкого наряду с лечебной, научной и педагогической. Многие годы он возглавлял научные общества дерматовенерологов Хабаровского и Краснодарского краев, Киева и Украинское республиканское научное общество. Являлся главным дерматовенерологом МЗ Украины, членом экспертной Высшей аттестационной комиссии, членом редакционной коллегии БМЭ, журнала «Вестник дерматологии и венерологии». Он был избран почетным членом 18-ти Советских и Болгарского научных обществ дерматовенерологов.

Для профессора И.И.Потоцкого был характерен тесный позитивный эмоциональный контакт с сотрудниками, учениками, вызванный сочетанием его высокого профессионального уровня с бескорыстным вкладом в молодых людей, для которых он не жалел ни сил, ни времени.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Prohorenkov VI, YAKovleva TA. *Otechestvennye dermatovenereologi. Bibliograficheskij spravochnik.* Moscow:Med. Kniga; 2003. (in Russ.)
2. Belova-Rahimova LV, Prohorenkov VI. *Istoriya venerologii, dermatologii i leprologii v Rossii i SSSR (1900-1959 gg.).* Krasnoyarsk; 2013. (in Russ.)

Information about the authors

Viktor A. Grebennikov, Dr Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Svetlana V. Grebennikova, Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.