



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону



Том 11 № 4/2020
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 11 № 4 2020
(октябрь–декабрь)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 11 № 4 2020
(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, 2020 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Отпечатано: ИП Ютишев А. С.
344004, г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25, тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет 20.12.2020 г. Зак. № 1114. Тираж 100.

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, 2020

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)

Член-корр. РАН, 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)

Член-корр. РАН, 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)

Академик РАН, 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)

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

Член-корр. РАН, 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)

Dr. Sci. (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)

Corresponding Member of RAS, 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, Dr. Sci. (Medicine), 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)

Corresponding Member of RAS, 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 Pfi ster. (Cologne, Germany)

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

Consulting Editors

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

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

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

Corresponding member 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)

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

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

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, 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

- ▶ Павлова З.Ш., Голодников И.И.
ОЖИРЕНИЕ = ВОСПАЛЕНИЕ. ПАТОГЕНЕЗ. ЧЕМ ЭТО ГРОЗИТ МУЖЧИНАМ? 6–23
- ▶ Пампура А.Н., Мигачева Н.Б., Варламов Е.Е., Асманов А.И.
ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛИМИНАЦИИ АЛЛЕРГЕНОВ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ:
МИФЫ И РЕАЛИ 24–31

Оригинальные статьи

- ▶ Липилкин П.В., Шатохин Ю.В., Мацуга А.А.
НЕКОТОРАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 32–42
- ▶ Лобэ А.О., Чеботова А.И., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Сизякина Л.П.,
Радченко Е.Ю., Шлык С.В.
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
НАПРЯЖЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КАРДИАЛЬНОГО ПРОГНОЗА:
ВЗАИМОСВЯЗЬ С АФФЕКТИВНЫМИ СИМПТОМАМИ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА 43–50
- ▶ Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Пампура А.Н.
НАРУШЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С КРАПИВНИЦЕЙ 51–57
- ▶ Резниченко Н.А., Симрок В.В., Адунц А.Г.
ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА 58–66
- ▶ Шевелёк А.Н.
ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА УРОВЕНЬ
АЛЬДОСТЕРОНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 67–73

Клинические случаи

- ▶ Алиметова З.Р., Галиева А.И.
ГИПОПИТУИТАРИЗМ КАК СЛЕДСТВИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КРАНИОФАРИНГИОМЫ 74–77
- ▶ Газизова Г.Р., Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Галиева А.И.
АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 3 ТИПА 78–83
- ▶ Лебеденко А.А., Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Вострых Н.Н., Каушанская Е.Я.,
Лукиянова Е.А., Папшева Е.А., Смыкова Г.Н., Тараненко Л.Н.
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ 1 ТИПА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА 84–91

Обмен опытом

- ▶ Ануфриева В.Г., Лебеденко Е.Ю., Магомедова У.М., Михельсон А.Ф.
ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С CIN В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
РостГМУ 92–98
- ▶ Ковалев Е.В., Слись С.С., Григорьевна Я.Е., Пичурина Н.Л., Воловикова С.В., Гаевская Н.Е.,
Чемисова О.С., Карпущенко Г.В., Литовко А.Р., Носков А.К.
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ 99–106
- ▶ Латышевская Н.И., Мирочник В.В., Давыденко Л.А.
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ОПЕРАТОРОВ,
ЗАНЯТЫХ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ДОБЫЧИ И ПОДГОТОВКИ НЕФТИ 107–112
- ▶ Моргуль Е.В., Белик С.Н., Аветисян З.Е., Квасов А.Р., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П.,
Моргуль А.Р.
ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПОРАЖЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА КЛЕТОК СО СТЕПЕНЬЮ
НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ В УСЛОВИЯХ ВРЕДНОГО ПРОИЗВОДСТВА 113–120

CONTENTS:

Reviews

- ▶ Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I.
OBESITY = INFLAMMATION. PATHOGENESIS. HOW DOES THIS THREATEN MEN?6–23
- ▶ Pampura A.N., Migacheva N.B., Varlamov E.E., Asmanov A.I.
THE CAPACITY AND EFFECTIVENESS ELIMINATION DOMESTIC ANIMALS' ALLERGENS:
MYTHS AND REALITIES 24–31

Origins

- ▶ Lipilkin P.V., Shatokhin Yu.V., Matsuga A.A.
SOME CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME..... 32–42
- ▶ Lobe A.O., Chebotova A.I., Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Pleskachev A.S.,
Radchenko E.Yu., Shlyk S.V.
HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS AS A RISK FACTOR FOR
ADVERSE CLINICAL PROGNOSIS: RELATIONSHIP WITH AFFECTIVE DEPRESSIVE SYMPTOMS 43–50
- ▶ Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Pampura A.N.
CYTOKINE STATUS DISORDERS IN CHILDREN WITH URTICARIAL 51–57
- ▶ Reznichenko N.A., Simrok V.V., Adunts A.G.
THE INFLUENCE OF INDIVIDUAL GENETIC POLYMORPHISMS ON POSTMENOPAUSAL
OSTEOPOROSIS TREATMENT EFFECTIVENESS 58–66
- ▶ Shevelok A.N.
THE EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS ON ALDOSTERONE LEVELS
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION..... 67–73

Clinical cases

- ▶ Alimetova Z.R., Galieva A.I.
HYPOPITUITARISM AS A RESULT OF RECURRENT CRANIOPHARYNGIOMA..... 74–77
- ▶ Gazizova G.R., Shaydullina M.R., Valeeva F.V., Galieva A.I.
AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 3..... 78–83
- ▶ Lebedenko A.A., Berezhanskaya S.B., Todorova A.S., Vostrykh N.N., Kaushanskaya E.Y.,
Lukyanova E.A., Papsheva E.A., Smykova G.N., Taranenko L.N.
A RARE CASE OF TYPE I GLUTARIC ACIDURIA IN AN EARLY CHILD..... 84–91

Experience exchange

- ▶ Anufrieva V.G., Lebedenko E.Yu., Magomedova U.M., Mikhelson A.F.
APPROACHES TO MANAGING PATIENTS WITH CIN IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE..... 92–98
- ▶ Kovalev E.V., Slis S.S., Yanovich E.G., Pichurina N.L., Volovikova S.V., Gaevskaya N.E., Chemisova O.S.,
Karpushchenko G.V., Litovko A.R., Noskov A.K.
SOME FEATURES OF THE EPIDEMIC SPREAD OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)
IN THE ROSTOV REGION.....99–106
- ▶ Latyshevskaya N.I., Mirochnok V.V., Davydenko L.A.
BEHAVIOR AND RISK FACTORS FOR HEALTH OF OPERATORS EMPLOYED IN OIL
PRODUCTION AND PREPARATION ENTERPRISES.....107–112
- ▶ Morgul E.V., Belik S.N., Avetisyan Z.E., Kvasov A.R., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P.,
Morgul A.R.
RELATIONSHIP OF THE DAMAGE LEVEL OF CELL GENETIC APPARATUS WITH REPRODUCTIVE
HEALTH DISORDER DEGREE UNDER CONDITIONS OF HARMFUL PRODUCTION.....113–120

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.43

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23

Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам?

З.Ш. Павлова¹, И.И. Голодников²

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени
М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

На сегодняшний день жировая ткань перестала восприниматься только как энергетическая субстанция с присущими ей свойствами в виде терморегуляции и механической защиты, известными с начала двадцатого века. Жировая ткань — это полноценный эндокринный орган, который распределен по всему организму. Полноценность его работы напрямую влияет на энергетический баланс не только посредством участия в обмене углеводов и жиров, но и продукцией множества адипокинов, общим числом более 600, известных на сегодняшний день. В данном обзоре разбирается причинно-следственная связь субклинического или системного воспаления жировой ткани с избытком энергетических ресурсов, инсулинорезистентностью, лептином, адипонектином, метаболитами эстрогенов и одним из наиболее провоспалительных цитокинов интерлейкином 6. Также внимание уделено связи рака предстательной железы и ожирения как неоднозначной связи из-за максимально прикованного к тестостерону внимания. Дальнейшее изучение жировой ткани позволит установить конкретные патофизиологические механизмы ответственные за развитие не только нарушений углеводного обмена, но и ряда других систем ввиду не до конца понятного системного действия адипокинов и связанных с ними медиаторов воспаления у лиц с ожирением. Системный поиск литературы проводился по базам данных Medline, Scopus, Web of Science и eLibrary.

Ключевые слова: ожирение, воспаление, медиаторы воспаления, цитокины, адипокины, обзор.

Для цитирования: Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):6-23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.

Контактное лицо: Зухра Шариповна Павлова, zukhra73@gmail.com

Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men?

Z.Sh. Pavlova¹, I.I. Golodnikov²

¹Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Today, adipose tissue has ceased to be perceived only as an energetic substance with its intrinsic properties in the form of thermoregulation and mechanical protection, known since the beginning of the twentieth century. Today, adipose tissue is a full-fledged endocrine organ that is distributed throughout the body — the usefulness of its work directly affects the energy balance, not only through involvement in the metabolism of carbohydrates and fats, but also by the production of many adipokines, a total of more than 600 known today. This review research the causal relationship of subclinical or systemic inflammation of adipose tissue with an excess of energy resources, insulin resistance, leptin, adiponectin, estrogen metabolites and one of the most pro-inflammatory cytokines - interleukin 6. Attention is also paid to the relationship between prostate cancer and obesity, as an ambiguous relationship due to the maximum paying attention to testosterone. Further study of adipose tissue will make it possible to establish specific pathophysiological mechanisms responsible for the development of not only disorders of carbohydrate metabolism, but also a number of other systems in view of the not fully understood systemic action of adipokines and associated inflammatory mediators in obese individuals. Systematic literature search was performed in the Medline, Scopus, Web of Science and eLibrary databases.

Key words: obesity, inflammation, inflammation mediators, cytokines, adipokines, review.

For citation: Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men? *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):6-23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.

Corresponding author: Zukhra Sh. Pavlova, zukhra73@gmail.com.

*«Внезапная смерть, более характерна
для тучных, чем для худых»*

Гиппократ, IV век до н.э.

В начале XXI в. на фоне результатов экспериментальных и клинических исследований, возникла гипотеза, а потом и понимание, что ожирение приводит к субклиническому системному воспалению, на фоне которого развиваются последующие коморбидные состояния: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, нарушение обмена мочевой кислоты, нарушение баланса половых гормонов, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические заболевания, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей, на протяжении многих лет с той или иной степенью успешности, занимающиеся борьбой с многочисленными следствиями избыточно накопленной жировой ткани. И чем большее количество времени продолжается эта борьба, тем более выражены макро- и микрососудистые осложнения и тем менее привержен пациент к терапии.

Сейчас ученые уже активно обсуждают воспаление жировой ткани и эффективные меры борьбы с ним. Его называют по-разному, ввиду его субклинического течения, например, паравоспалением или низкоуровневым хроническим воспалением, метавоспалением и пр. Так ученые пытаются отобразить особенности воспаления жировой ткани. Стало понятно, что многие средства, которые использовались ранее и применяются сейчас при развитии атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний или метаболического синдрома, оказывали свое действие через подавление выраженности воспаления. Но даже пять лет назад заявление о воспалении жировой ткани воспринималось во врачебной среде осторожно, если не сказать скептически.

Немного исторических фактов:

- В 1876 г. Ebsstein выявил, что при СД-2 прием салицилата натрия ликвидирует симптомы сахарного диабета [1].
- В 1901 г. Williamson R.T. описал уменьшение глюкозурии под влиянием салицилата натрия [1].
- В 1957 г. Reid J., Macdougall A.I., Andrews M.M. сообщили, что при лечении ревматоидного артрита высокими дозами аспирина у лиц с сопутствующим сахарным диабетом за ненужностью прекращали лечение инсулином [1].
- Baron S.H., Yuan M.B. (1982 и 2001) многократно подтверждали благоприятное влияние салицилатов на гликемию при сахарном диабете 2 типа. Механизм снижения гликемии связывали с гипотетической стимуляцией секреции инсулина, но не с их противовоспалительным эффектом. Практическое применение салицилатов в лечении сахарного диабета также не нашли, так как необходимые для достижения сахароснижающего эффекта высокие дозы (до 7 г в день) вызывали тяжелые побочные явления [2].

- В 1993 г. впервые была установлена секреция фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) адипоцитами. Позже было определено, что жировые клетки продуцируют ряд гормоноподобных субстанций и медиаторов (адипокинов), способных влиять на воспалительный процесс. Решающим было обнаружение при ожирении, инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа, повышение уровня в крови С-реактивного белка (СРБ), общепризнанного маркера острой фазы воспаления [2].

Воспаление жировой ткани характеризуется клеточной инфильтрацией, нарушением микроциркуляции, фиброзом, нарушением секреции адипокинов, абсолютным или относительным повышением в крови неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты и прежде всего моноциты [3–5]. Факторы воспаления или цитокины активируют фосфолипазу А₂, которая способствует синтезу из фосфолипидов арахидоновой кислоты, активной участницы воспалительного процесса, которая в свою очередь повышает активность ферментов циклооксигеназы и липооксигеназы, а те стимулируют синтез простагландинов серии 2, 4 и лейкотриенов¹. Развиваются те пять стадий воспаления, которые подробно изучаются в курсе физиологии, отображенные на рис. 1.

Если посмотреть на рис. 2, то кроме каскада факторов воспаления в левой части рисунка видна и правая часть, отображающая еще одну важнейшую составляющую воспаления, — оксидативный стресс. И, как и должно быть при воспалении, цитокины стимулируют синтез активных форм кислорода, а активные формы кислорода, в свою очередь, стимулируют синтез цитокинов. Порочные круги — это визитная карточка системы воспаления.

Представление о жировой ткани, сугобо, как о хранилище энергетических ресурсов, утрачено навсегда. Жировая ткань приобрела статус эндокринного органа, способного продуцировать множество метаболически активных веществ, способных нарушить или поддерживать гомеостаз и их действие не ограничивается пределами синтезировавшей их ткани.

Что из себя представляет жировая ткань и из чего состоит? Развивается жировая ткань изначально из мезодермы (мезенхимальные стволовые клетки) и состоит из трех основных компонентов: из адипоцитов, клеток стромы и экстрацеллюлярного матрикса. В свою очередь строма представлена фибробластами, гладкомышечными, тучными и эндотелиальными клетками. Экстрацеллюлярный матрикс, в большей степени представлен фибриллярным коллагеном 1 и 3 типов, также гликопротеинами — ламинином, фибронектином и эластином [3–6].

В 95 % случаев всё начинается с того, что человек употребляет больше энергетических ресурсов, то есть он ест больше пищи, чем тратит калорий на физическую активность и метаболические процессы в организме. Съеденные лишние калории утилизируются в виде триглицеридов в адипоцитах, способствуя увеличению размера жировых клеток, то есть прогрессирует гипертрофия адипоцитов [7]. Рис. 3 очень четко отражает хронологию

¹ Kharrazian, D. Заболевания желудочно-кишечного тракта: результаты последних исследований и комментарии. Дата доступа — 02.04.2016; Доступно по адресу: <http://www.applied-kinesiology.ru/book/107>



Рисунок 1. Клинические признаки воспаления¹
Figure 1. Clinical signs of inflammation¹

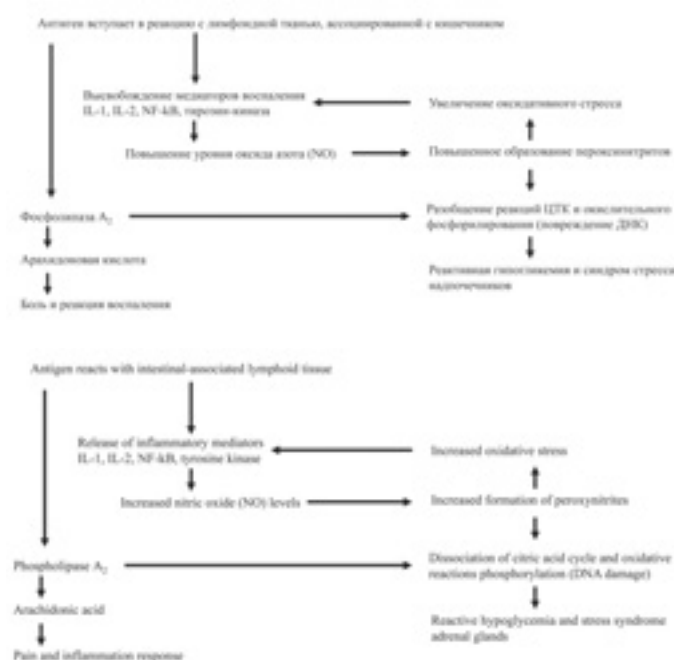


Рисунок 2. Схематическое изображение основных звеньев воспаления [3–5].
Figure 2. Schematic representation of the main links of inflammation [3–5].

событий: когда человек ест без избытка калорий, его адипоциты нормального размера и нормально кровоснабжаются. Когда пища поступает в избытке, адипоциты увеличиваются до тех пор, «укладывая в себя жировые запасы», пока они могут нормально кровоснабжаться. Бесконечно расти клетки не могут, и после возникновения микрогипоксии наступает этап, который будет детально описан ниже. В последующем увеличивается и количество жировых клеток, то есть кроме гипертрофии клеток развивается процесс гиперплазии жировой ткани, то есть увеличивается и количество жировых клеток. Большинство пациентов на вопрос

врача о количестве и качестве съедаемого отвечают, что их рацион достаточно скуден и порции существенно меньше, чем у каких-то друзей или знакомых, при этом эти друзья не имеют лишнего веса, потому что их метаболизм отличается особенностями, позволяющими «сжигать» избыток калорий. Чаще всего они искренне заблуждаются, хотя может показаться, что они лукавят. И конечно же, мы все имеем особенности, в том числе и в количестве усвояемых калорий. При этом закон сохранения массы Ломоносова – Лавуазье, не оставляет надежд на то, что, не употребляя лишних калорий, люди накапливают лишнюю жировую ткань.

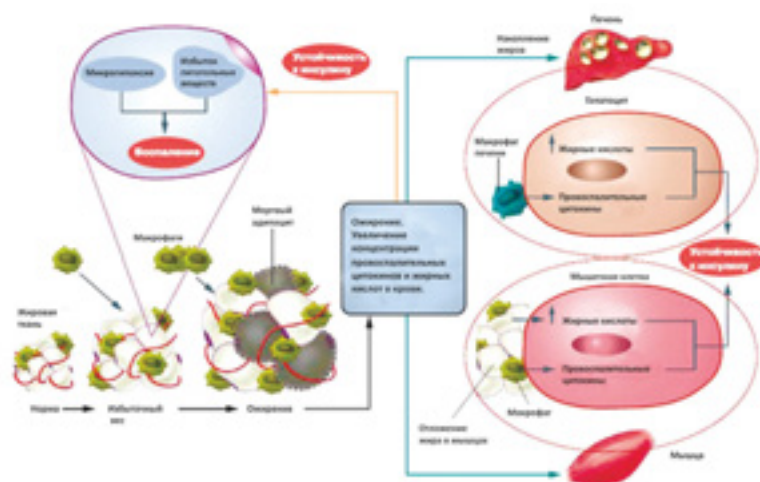


Рисунок 3. Хронология развития ожирения, хронического воспаления и инсулинорезистентности не только в жировой, но и в мышечной и печеночной тканях [7].

Figure 3. Chronology of development of obesity, chronic inflammation and insulin resistance not only in adipose tissue, but also in muscle and liver tissues [7].

Экспериментальные исследования на мышах, которых кормили высококалорийной пищей, стимулирующей воспаление, на разных этапах демонстрировали разный клеточный состав тканей. Например, миграция нейтрофилов и Т-лимфоцитов в жировую ткань стартовала на 3 – 7 дней раньше, чем макрофагов. Такая этапность свойственна любому воспалительному процессу, что подчеркивает идентичность процессов, протекающих при воспалении жировой ткани с классическим воспалительным процессом, направленным на борьбу, например, с инфекцией [3–6, 8, 9]. По данным ряда авторов, ожирение сопровождается инфильтрацией жировой ткани макрофагами, с прямо пропорциональным количеством накопления этих клеток, количеству жировой ткани. При достижении больших степеней ожирения количество макрофагов в жировой ткани может достигать от 40 до 50 % всех клеток [6, 7, 10–12]. Также отмечено, что инфильтрация макрофагами висцеральной части жировой ткани, превалирует над инфильтрацией в подкожном жире [3–5, 13, 14]. Кроме того, с прогрессией накопления жировой ткани прогрессивно увеличивается накопление и макрофагов [3–5, 15]. Иначе говоря, процесс накопления жировой ткани сопровождается повышением выраженности процесса воспаления. В то же время установлено, что снижение объема жировой ткани сопровождается снижением инфильтрации жировой ткани макрофагами, то есть выраженностью воспаления [3–5, 16, 17]. Есть у макрофагов, рекрутированных в жировую ткань, особая тропность к гипертрофированным и погибающим адипоцитам располагаться вокруг них в виде венца [3–5, 18]. Как правило это макрофаги класса M1, то есть имеющие провоспалительную направленность [3–5, 18]. Ряд ученых высказал предположение о том, что рекрутирование макрофагов связано с неминуемым апоптозом гипертрофированных клеток [19]. Половина этих макрофагов погибает [18]. Кроме макрофагов M1 существуют макрофаги M2. Если первые являются провоспалительными, то вторые, наоборот, обладают противовоспалительной на-

правленностью. В жировой ткани обнаруживаются и те, и другие, но при наборе веса, как правило, баланс смещен в пользу M1, что подчеркивает прогрессию воспаления [11, 20, 21]. Макрофагам присваивают одно из важнейших защитных свойств — препятствие в преобразовании преадипоцитов в зрелые адипоциты [22]. То есть таким образом организм блокирует развитие гиперплазии жировой ткани, и избыточно поступающие энергетические ресурсы продолжают накапливаться в имеющихся адипоцитах, способствуя их дальнейшей гипертрофии. Преадипоциты, которым заблокирован путь преобразования в адипоциты, приобретают характеристики стромальных клеток жировой ткани и продуцируют элементы экстрацеллюлярного матрикса [15], что приведет к развитию фиброза. Еще одно, не менее важное свойство, которое характерно макрофагам, это повышение экспрессии фактора ангиогенеза PDGF (platelet-derived growth factor), который является дирижёром в процессе формирования эндотелиальных клеток [23].

Итак, начало воспаления жировой ткани можно обозначить началом рекрутирования моноцитов и их экстравазацию из кровеносных сосудов в жировую ткань. После выхода из сосудистого русла моноциты приобретают статус макрофагов. Выход этих клеток из сосудов происходит на уровне капилляров и протекает в несколько этапов: связывание с молекулами адгезии; роллинг (перекатывание); активация; прикрепление моноцитов к сосудистой стенке; и собственно процесс выхода клетки за пределы сосуда [24] (рис. 4).

Самым важным моментом в этом процессе, без которого не произойдет взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, является появление молекул клеточной адгезии на поверхности и эндотелиальных клеток и лейкоцитов [25]. В качестве первичных активаторов моноцитов выступают белковые молекулы семейства селектинов (P- и E-селектины), после чего возможен их роллинг к эндотелию, связывание с другими молекулами, ассоциированными с эндотелием — ICAM (intercellular adhesion

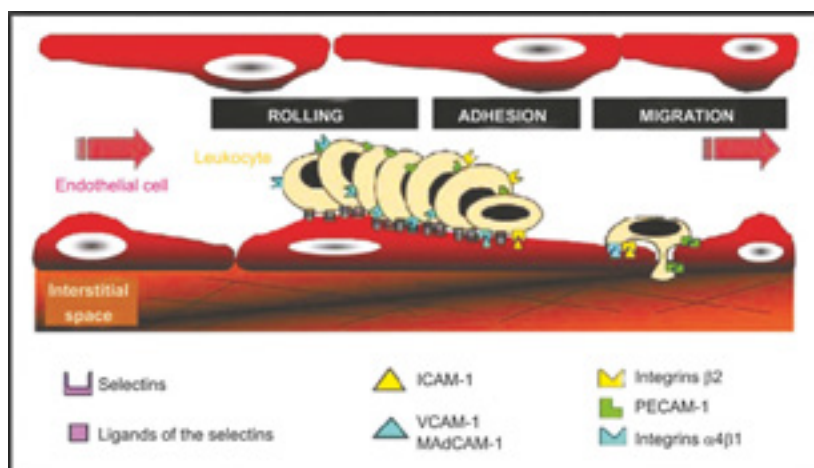


Рисунок 4. Этапы миграции моноцитов под воздействием хемоаттрактантов [24].
Figure 4. Stages of migration of monocytes under the influence of chemoattractants [24].

molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule). Затем путем взаимодействия с молекулами PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1), располагающимися на боковых поверхностях эндотелиальных клеток, увеличиваясь от сосудов к тканям, то есть с увеличением градиента концентрации этих молекул, что, собственно, и обеспечивает экстравазацию моноцитов. Отмечен факт увеличения количества перечисленных выше молекул у людей с избыточным количеством жировой ткани [26]. Что является пусковым крючком для начала рекрутирования моноцитов? За адгезию и миграцию лейкоцитов отвечают, в том числе, и хемокины. Хемокины в огромном количестве продуцируются адипоцитами, и существует много их разных видов [27]. Один из самых известных и активных вариантов хемокинов это MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), или CCL2 (chemokine ligand-2). Всё было вполне логично и понятно до тех пор, пока не было обнаружено, что хемокины синтезируются не только гипертрофированными адипоцитами, но и макрофагами, расположенными рядом с адипоцитами, преимущественно M1 [3–5, 25, 26]. Налицо формирование порочного круга: чем больше макрофагов, тем больше синтез хемокинов, которые привлекут еще больше моноцитов, которые после экстравазации преобразуются в макрофаги, заблокируют до определенной степени преадипоциты, увеличивая гипертрофию адипоцитов, также секретирующих хемокины и их рецепторы, поддерживая воспаление. Вся система воспаления состоит из множества порочных кругов, возможно, именно поэтому из нее так сложно вырваться.

Становится очевидным, что вовлечение микроциркуляции является неотъемлемой частью этого процесса. Обнаружено, что кровоток в жировой ткани при её избытке, то есть при ожирении, уменьшается и замедляется, но не меняется реология крови [15, 28, 29]. Значит основная проблема, связанная с микроциркуляцией при ожирении обусловлена изменениями эндотелия, что подтверждается усилением проницаемости сосудистой стенки при росте объема жировой ткани за счет увеличения фенестраций капилляров [15]. Само по себе выражение «нарушение микроциркуляции» — это общее понятие,

подразумевающее под собой огромный симптомокомплекс, состоящий из ряда патологических явлений. А если сказать, что замедление кровотока — это фактор, способствующий развитию ишемии, следствием чего будет развитие нарушения метаболизма жировой ткани, гипоксия и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф, то картина проясняется и замедление кровотока воспринимается совершенно иначе [30]. Гипоксия способствует синтезу и высвобождению каскада цитокинов, блокировке дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и активному участию макрофагов с их синтезом цитокинов. Гипоксия проявляется не только этими явлениями, но и маркерами гипоксии, такими как транскрипционный фактор или фактор-1 альфа [3–5]. Интересен факт изменения метаболизма адипоцитов в условиях гипоксии, когда повышалась продукция GLUT4 (Glucose transporter type 4), соответственно транспортировка и утилизация глюкозы адипоцитами. Становится очевидным вывод: гипоксия жировой ткани поддерживает и стимулирует развитие воспаления и таких следствий воспаления, как атеросклероз или развитие сахарного диабета 2 типа [31]. В ряде исследований показана прямая связь между количеством инфильтрирующих жировую ткань макрофагов и выраженностью нарушения дилатации сосудов, зависящей от состояния эндотелия. Всё то, что происходит при воспалении жировой ткани, способствует патологии эндотелия. Например, повышенная секреция ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), повышенный синтез факторов воспаления и свободных форм кислорода, способствующих окислительному стрессу, дислипидемия, повышенный уровень свободных жирных кислот, результат липогенеза de novo, то есть всё то, что приводит к дисфункции эндотелия, включая его гипертоническое ремоделирование и атеросклеротические изменения, с повышением сердечно-сосудистых рисков [15, 32–35].

Жировая ткань — это полноценный эндокринный орган, синтезирующий огромное количество биологически активных субстанций, имеющих системное и локальное воздействие. При воспалении жировой ткани происходят активные изменения в синтезе этих молекул. Для начала необходимо описать некоторые из них, наиболее

изученные и интересные. Начать хочется с фактора некроза опухолей альфа ФНО- α , одного из самых известных представителей цитокинов. Преимущественный синтез ФНО- α , жировой ткани, происходит не в адипоцитах, что казалось логичным, а в макрофагах [36]. Это один из самых многоликих факторов воспаления, принимающий активнейшее участие в развитии инсулинорезистентности (см. рис. 5).

Как же развивается процесс инсулинорезистентности? Понимание этого процесса принципиально важно для любого специалиста, занимающегося лечением людей с избыточной массой тела, даже если они не жалуются на ожирение и пришли на прием с совершенно другими проблемами. В нормальных условиях инсулин оказывает своё воздействие через инсулиновый рецептор, находящийся на клеточной мембране (рис. 5) [1]. В момент взаимодействия инсулина с его рецептором на внутренней стороне мембраны на участке инсулинового рецептора запускается процесс активации фермента тирозинкиназы, который стимулирует аутофосфорилирование тирозина, находящегося там же. Внутриклеточные адаптопротеины, прежде всего субстрат инсулинового рецептора (СИР-1 (IRS-1)) присоединяется к аутофос-

форилированным участкам инсулинового рецептора, на нём запускается фосфорилирование тирозина. А это стимулирует регуляторные внутриклеточные сигнальные пути инсулина, что в итоге приведёт к синтезу белка GLUT-4 и обеспечит проникновение глюкозы в клетку. При развитии воспаления жировой ткани внутриклеточные сигнальные пути инсулина нарушаются в результате разных процессов, но следствием является одно и то же — инсулинорезистентность. Например, повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 также могут активировать инсулиновый рецептор, но в отличие от физиологического пути при активации инсулином своего рецептора и фосфорилировании тирозина, цитокины активируют серинкиназу, соответственно, запускается фосфорилирование другой аминокислоты — серина, в том числе и в СИР-1 [37]. Этот процесс инактивирует СИР-1 или приводит к его разрушению, блокируя фосфорилирование тирозина и в рецепторе инсулина и в СИР-1, в результате чего нарушается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и характерные для инсулина действия. Иначе говоря, так развивается инсулинорезистентность [38]. ФНО- α стимулирует развитие инсулинорезистентности не только таким образом. Он способствует увеличению в крови

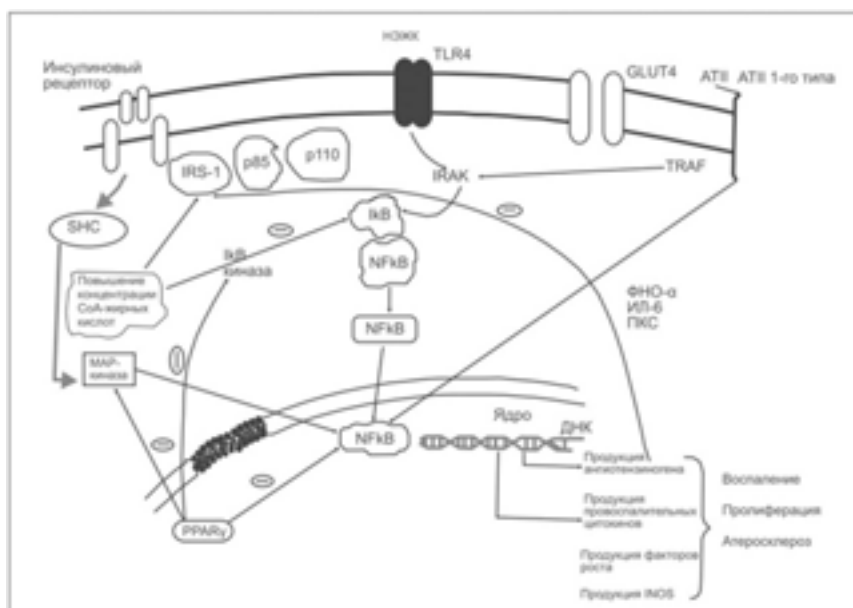


Рисунок 5. Взаимосвязь инсулинорезистентности, липотоксичности, эндотелиальной дисфункции, реализующаяся через I κ B/NF κ B: GLUT4 – белки мембранные, переносчики глюкозы; IRAK – киназа, ассоциированная с рецептором ИЛ-1; TRAF – фактор, ассоциированный с рецептором ФНО- α IRS-1 – субстрат инсулинового рецептора 1 (СИР-1); MAP – митогенактивированный белок; SHC – коллаген гомологичный Src; PPAR γ – рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом- γ ; NF κ B – транскрипционный фактор; I κ B – ингибиторный белок NF κ B; p85 – регуляторная субъединица энзима PI3-K; p110 – каталитическая субъединица энзима PI3K; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ПКК – протеинкиназа C – источник указан в сноске 1.
Figure 5. Interrelation of insulin resistance, lipotoxicity, endothelial dysfunction, realized through I κ B / NF κ B: GLUT4 – membrane proteins, glucose transporters; IRAK – kinase associated with the IL-1 receptor; TRAF – factor associated with the TNF- α receptor; IRS-1 – substrate of insulin receptor 1 (SIR-1); MAP – mitogen-activated protein; SHC – collagen homologous to Src; PPAR γ – receptor that activates the proliferation of peroxisome- γ ; NF κ B – transcription factor; I κ B – inhibitory protein NF κ B; p85 – regulatory subunit of the PI3-K enzyme; p110 – catalytic subunit of the PI3K enzyme; TLR4 – Toll-like receptor 4; NEFA – non-esterified fatty acids; TNF- α – tumor necrosis factor α ; PKC – protein kinase C – source footnote 1.

свободных жирных кислот, и это еще один путь для развития инсулинорезистентности, причем во многих тканях [39]. Кроме того, ФНО- α подавляет активность генов, при стимуляции которых повышается депонирование и усвоение свободных жирных кислот и глюкозы, и наоборот, повышает активность генов, стимулирующих липогенез, подавляя секрецию адипонектина и стимулируя синтез ИЛ-6 [40]. Кроме того, он подавляет активность процесса окислации жирных кислот, повышая экспрессию генов, контролирующих синтез холестерина и жирных кислот [40].

Во-первых, он активно стимулирует в клетках синтез не только себя самого и своих же рецепторов, но и синтез других факторов воспаления. Во-вторых, он поддерживает продолжение воспалительной инфильтрации тканей, повышая экспрессию молекул адгезии на мембранах клеток. В-третьих, он выступает индуктором метаболизма арахидоновой кислоты, а это будет повышать степень выраженности воспаления, синтез простагландинов серии 2 и 4, тромбоксана, нарушая процессы свертывания крови и повышая риск тромбообразования. В-четвертых, он также активно стимулирует синтез факторов хемотаксиса и прежде всего MCP-1, что поддерживает и усиливает дальнейшую инфильтрацию жировой ткани [41]. В-пятых, помня о том, что синтез оксида азота — это инсулинзависимый процесс, ФНО- α способствует поддержанию и индукции патологии эндотелия, через угнетение дилатации сосудистой стенки посредством снижения синтеза оксида азота [41]. По данным ряда исследований, подтверждена четкая взаимосвязь между уровнями в крови интерлейкина-6 и ФНО- α с состоянием эндотелия у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь [2]. В-шестых, высказывается гипотеза о том, что именно ФНО- α активно влияет на способность макрофагов блокировать преобразование преадипоцитов в адипоциты, а соответственно, очевидны два результата из этого явления — стимуляция фиброза жировой ткани и прогрессия ожирения. Седьмая функция, которая очевидно связана с ФНО- α — это активация внутриклеточных воспалительных сигнальных путей, в том числе и I κ B (Inhibitor of kappa B), IKK β (I κ B Kinase β), NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B), c-Jun N-терминальную киназу (JNK), что повышает синтез факторов воспаления и реактивных форм кислорода, а это в свою очередь поддерживает и стимулирует воспаление [3–5]. Опять же очередной порочный круг, так свойственный системе воспаления. В-восьмых, ФНО- α ингибирует активность промотора гена адипокина, который обладает выраженными противовоспалительными свойствами адипонектина [2]. В-девятых, он же снижает экспрессию GLUT4 в клетках жировой и мышечной тканей [2], то есть основных потребителей глюкозы, запуская тем самым через ряд метаболических действий глюконеогенез в печени. В-десятых, в клетках печени ФНО- α повышает экспрессию генов, участвующих в производстве жирных кислот, и подавляет экспрессию тех генов, которые способствуют окислению жирных кислот. Иначе говоря, стимулируется синтез липопротеидов очень низкой плотности и гипертриглицеридемия [2]. Нельзя однозначно, негативно или позитивно, расценивать любую молекулу в организме. Тот же ФНО- α , который вызывает инсулинорезистент-

ность в организме беременных женщин, способствуя перераспределению энергетических ресурсов от матери к плоду, обеспечивая таким образом рост плода, воспроизводство в частности и сохранение жизни, в целом. Синтез ФНО- α у беременных женщин обеспечивается плацентой, особенно повышено продуцируя этот цитокин во второй половине беременности. При этом около 94 % ФНО- α , продуцируемого плацентой, выбрасывается в кровь матери и только 6 % — в кровоток плода [7]. Здесь уместно напомнить, что инсулинорезистентность бывает и физиологической, а не только патологической, как в случае с беременностью или с пубертатным периодом у подростков, обеспечивая рост тела.

Не менее популярным, но имеющим противоположные свойства, является адипонектин (GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30). Его ген ACDC (adipocyte gene, C1q and collagen domain containing) расположен на хромосоме 3q27 на локусе, который ассоциируется с развитием метаболического синдрома на фоне висцеральной формы ожирения. Этот адипокин вырабатывается примерно в 100 раз больше, чем другие адипокины, и составляет у мужчин около 8 – 30 мкг/мл [3–5]. Его главный производитель — это адипоциты, причем, по мнению ряда ученых, преимущественно клетки, находящиеся в подкожной части жировой ткани (табл. 1) [2] и плацентой, во время беременности. Но существуют и прямо противоположные представления о месте синтеза этого адипокина.

Если посмотреть на данные о подкожной жировой ткани в таблице, то видно, что именно здесь в большем количестве синтезируются противовоспалительные адипокины, такие как ASP, адипонектин, лептин и PPAR- γ . И именно поэтому с высокой долей вероятности у людей с метаболически здоровым ожирением преобладает подкожная часть жировой ткани над висцеральной.

Основными функциями противовоспалительного фактора адипонектина является подавление выраженности воспаления через ингибирующее действие транскрипционного фактора NF- κ B, регуляция внутриклеточного уровня триглицеридов, снижение гипергликемии, балансирование энергетического гомеостаза и антиатерогенное действие, что в комплексе способствует снижению выраженности инсулинорезистентности и воспаления [3–5, 42, 43]. Адипонектин всегда будет снижен при высокой степени выраженности воспаления жировой ткани. По результатам инструментальных методов исследования содержание адипонектина обеспечивается синтезом абдоминально расположенной жировой ткани, и чем выше ИМТ и соотношение окружности талии/окружность бедер, тем меньше уровень адипонектина [44, 45]. Кроме того, синтез этого адипокина не зависит от таких факторов, как возраст, прием пищи или краткосрочный период голода и суточные ритмы [37]. Этот адипокин снижает секрецию провоспалительных цитокинов и не только ФНО- α , но и ИЛ-6, ПКС, но и факторов хемотаксиса [46]. По мнению некоторых авторов, существует обратная корреляция между уровнем адипонектина и СРБ [47]. Четкого понимания причин снижения адипонектина пока нет. Можно предположить, что наличие полиморфизма гена адипонектина (ADIPOQ), будет способствовать развитию, инсулинорезистентности,

Таблица / Table 1

Факторы высвобождаемые и экспрессируемые разными отделами жировой ткани-подкожной и висцеральной, с акцентом, на количество тех или иных адипокинов, в разных частях [2]

Factors released and expressed by different parts of adipose tissue, subcutaneous and visceral, with an emphasis on the amount of certain adipokines, in different parts [2]

Факторы / Factors	Адиipoциты висцеральной жировой ткани / Visceral adipose tissue adipocytes	Адиipoциты подкожной жировой ткани / Adipocytes of subcutaneous adipose tissue
1	2	3
Высвобождаемые факторы / Released Factors		
17-β-гидроксистероидная оксидоредуктаза / 17-β-hydroxysteroid oxidoreductase	+	+
Agouti сигнальный белок / Agouti signaling protein	+	+
ASP / ASP	+	++
IGF-связывающий протеин-3 / IGF-binding protein-3	+	+
IL-6 / IL-6	++	+
LPL / LPL	+	+
PAI-1 / PAI-1	++	+
TNF-α / TNF-α	+	+
A1-кислый гликопротеин / A1-acid glycoprotein	+	+
Аденозин / Adenosine	+	+
Адипонектин / Adiponectin	+	++
Адипонутрин / Adiponutrin	+	+
Алипопротеин E(apoE) / Alipoprotein E (apoE)	+	+
Ангиотензиноген / Angiotensinogen	++	+
Апелин / Apelin	+	+
CETP / CETP	++	+
Висфатин / Visfatin	++	+
Гаптоглобин / Haptoglobin	+	+
IGF-1 / IGF-1	+	+
Коллаген 1,3,4 и 6-го типов / Collagen 1,3,4 and 6 types	+	+
Ламинин / Laminin	+	+
Лептин / Leptin	+	++

1	2	3
Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов / <i>Matrix metalloproteinases of the 2nd and 9th types</i>	+	+
Монобутирин / <i>Monobutylin</i>	+	+
Остеонектин / <i>Osteonectin</i>	+	+
Пантофизин / <i>Pantofizin</i>	+	+
Простациклин / <i>Prostacyclin</i>	+	+
P450-ароматаза / <i>P450 aromatase</i>	+	+
Резистин / <i>Resistin</i>	++	+
Ретинолсвязывающий протеин-4 (RBP4) / <i>Retinol Binding Protein-4 (RBP4)</i>	+	+
Резистин-подобные молекулы (RELM α , RELM β) / <i>Resistin-like molecules (RELMα, RELMβ)</i>	+	+
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) / <i>Vascular endothelial growth factor (VEGF)</i>	+	+
С-реактивный протеин / <i>C-reactive protein</i>	+	+
Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) / <i>Transforming growth factor β (TGF-β)</i>	+	+
Фактор, вызванный ограничением пищи / <i>Food restriction factor</i>	+	+
Фактор роста гепатоцитов / <i>Hepatocyte growth factor</i>	+	+
Фибронектин / <i>Fibronectin</i>	+	+
Эстрогены / <i>Estrogens</i>	+	+
Экспрессируемые факторы / <i>Expressed factors</i>		
PPAR- γ / <i>PPAR-γ</i>	+	++
Белки, разобщающие окислительное фосфорилирование 1,2 и 3-го типов / <i>Proteins that uncouple oxidative phosphorylation of types 1,2 and 3</i>	+	++

Примечание: ASP (acylation-stimulating protein) – протеин, стимулирующий ацилирование; IGF (insulin like growth factor) – инсулин-подобный фактор роста; IL – интерлейкин; LPL – липопротеинлипаза; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена-1; TNF- α – фактор некроза опухолей- α ; apo – апополипротеин; CETP – белок переносчик эфиров холестерина; PPAR γ – пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов γ типа.

Abbreviations: ASP – acylation-stimulating protein; IGF – insulin like growth factor; IL – interleukin; LPL – lipoprotein lipase; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1; TNF- α – tumor necrosis factor- α ; apo – apolipoprotein; CETP – cholesterol ester transporter protein; PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor γ .

метаболического синдрома и прочим патологиям, сопровождающимся субклиническим воспалением жировой ткани. Противоатерогенное действие адипонектина объясняется его способностью связываться с субэндотелиально расположенным коллагеном в тех местах, где возникает поражение сосудистой стенки. Под воздействием адипонектина подавляется активность транскрипционного фактора NF- κ B, экспрессия молекул адгезии VCAM, ICAM-1 и E-селектина, пролиферация гладкомышечных клеток и дисфункция эндотелия [2]. Экспериментальные

работы по введению рекомбинантного адипонектина крысам с индуцированным атеросклерозом продемонстрировали положительный эффект: адипонектин вызывал существенное улучшение состояния эндотелия и останавливал прогрессирование атеросклероза. Длительные наблюдения за индейцами племени Пима продемонстрировали обратную зависимость между гипoadипонектием и выраженностью инсулинорезистентности /гиперинсулинемии и вероятностью развития сахарного диабета 2 типа. А повышение уровня адипонектина в

крови уменьшает риск заболеваемости диабетом 2 типа, независимо от других факторов [48–50].

Один из наиболее изученных и часто упоминаемых цитокинов- интерлейкин-6 - ИЛ-6. Этот цитокин обладает выраженной провоспалительной направленностью, за которым закрепился статус одного из «организаторов» инсулинорезистентности, активно синтезируемый макрофагами, преимущественно абдоминальной частью жировой ткани, эндотелиоцитами в период воспаления, гипоксии, при травмах [37]. Но возникающая под его воздействием инсулинорезистентность обладает принципиальной избирательностью. То есть в жировой и печеночной тканях действительно возникает инсулинорезистентность, а вот в нервной или мышечной тканях, ИЛ-6, наоборот, повышается чувствительность этих тканей к инсулину. Его концентрация находится в положительной зависимости от величины ИМТ и, по ряду данных, от величины комплекса интима-медиа, и прогрессивно растет при развитии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа. Но в человеческом организме нет ничего однозначного. Так, и ИЛ-6 обладает и противоположными свойствами. Например, он способен уменьшить выраженность воспаления путем подавления синтеза ряда цитокинов, в том числе и ФНО- α [37]. ИЛ-6, как ФНО- α , обладают аутокринным и паракринным воздействием, и их концентрация в тканях в 100 раз выше, чем в крови, ввиду чего лабораторная диагностика анализов крови на уровень этих цитокинов не обладает объективностью, которая достоверно отображала бы происходящее в организме [37]. Интересные экспериментальные данные были представлены в конце прошлого века, когда в мозг животным вводили ИЛ-6 и это приводило к снижению веса через повышение расхода энергии. Эта же информация согласуется с тем, что уровень ИЛ-6 именно в центральной нервной системе находится в отрицательной корреляции с весом человека. При этом, мыши с полиморфизмом гена, ответственного за синтез ИЛ-6 и высоким его уровнем, имеют нарушения роста, низкий вес и уменьшение содержания жира [51]. Исходя из этого можно сделать вывод о неоднозначности и разнонаправленности воздействия на энергетический баланс ИЛ-6 в разных системах организма. Кроме нервной ткани мышечная ткань относится к тем, на которые ИЛ-6 оказывает больше положительное влияние, чем отрицательное. Достаточно давно в экспериментальных работах было продемонстрировано, что ИЛ-6 способствует утилизации глюкозы мышечными тканями, то есть действует физиологично [52]. Показано также, что умеренная физическая активность существенно повышает секрецию ИЛ-6 мышечными клетками, способствуя восстановлению чувствительности к инсулину и предотвращению больших метаболических патологий, в очередной раз подтверждая полезность физической активности [52–54]. При этом синтез других провоспалительных цитокинов не повышается. Очень важным аспектом, определяющим повышение синтеза ИЛ-6, является количество гликогена в миоцитах и обратно-пропорциональная зависимость синтеза ИЛ-6 от этого количества [55–57]. При проведении исследования на здоровых добровольцах, проводя инфузию ИЛ-6 в течение трех часов, отметили, что повышался липолиз, окислация жиров, при этом не

изменялась концентрация катехоламинов, инсулина или глюкагона [57]. Иначе говоря, ИЛ-6 является неким «надзирателем» над энергетическими ресурсами мышечной ткани и активно синтезируется при повышении физической активности, помогая высвободить энергетические ресурсы-глюкозу, свободные жирные кислоты, и в то же время способствует их «усвоению» мышечными клетками. В спортивной медицине стабилизацию его уровня при регулярных тренировках называют «эффектом тренированности» [37]. В качестве примера — данные, которые приводил в своей статье профессор Шварц В., о том, что у здоровых людей ИЛ-6 в крови в среднем составляет от 1 до 2 пг/мл. После физической активности его уровень повышается через 1–3 часа. Отмечается зависимость уровня ИЛ-6 от интенсивности физической нагрузки. При умеренной нагрузке (около 40 % максимального потребления O_2 - V_{O_2Max}) у велосипедиста уровень ИЛ-6 существенно не менялся, но при повышении нагрузки при езде на велосипеде (60 % максимального потребления O_2) уровень ИЛ-6 через три часа был на уровне 25 пг/мл [1]. А при сверхнагрузках, например, при марафонском забеге, уровень ИЛ-6 достигал 80 пг/мл.

Не менее важную роль ИЛ-6 играет и в работе иммунной системы, активизируя ее, в том числе и в аспекте дифференцировки Т-клеток, вызревания В-клеток, стимуляции синтеза гемопоеза, синтезе С-реактивного белка, выступая в роли двуликого Януса, будучи про- и противовоспалительным маркером системы воспаления [37]. Еще одним достаточно хорошо изученным адипокином является лептин, на который возлагались большие надежды ученых и врачей. Но все оказалось не так просто. Лептин был выделен сравнительно недавно, в 1994 г. Синтезируется этот адипокин, преимущественно, адипоцитами. Вместе с инсулином, лептин относится к тем соединениям, которые отражают объем жировой ткани [58]. Лептин еще называют гормоном насыщения, потому что он снижает аппетит и стимулирует прекращение приема пищи, воздействуя на центры в дугообразных ядрах гипоталамуса. В экспериментальных работах с животными, имеющими ожирение, экзогенный ввод лептина не приводил к положительным результатам ввиду развития лептинрезистентности по аналогии с инсулинорезистентностью, когда уровень гормона растет, а его эффекты не прослеживаются. Как и другие адипокины, несмотря на свой противовоспалительный профиль, лептин способен стимулировать и лейкоциты, макрофаги (рекрутированные моноциты) и лимфоциты к синтезу цитокинов [59]. Иначе говоря, противовоспалительный статус лептина не оправдался, и этот цитокин, как и большинство других, имеет разнонаправленное действие. Есть еще одно наблюдение на уровне гипотезы, пока не получившее достоверных доказательств: высокие уровни лептина способствуют повышению риска тромбообразования за счет воздействия на специфические рецепторы к лептину, расположенные на тромбоцитах.

Чем больше получаем информации о действии тех же цитокинов, тем больше имеем представление о глобальности их действия. Кроме адипокинов, то есть веществ, вырабатываемых в жировой ткани, есть другие ткани и вещества, вырабатываемые в них и оказывающие влия-

ние на весь организм, включая жировую ткань. Например, белок, вырабатываемый остеобластами, то есть в костной ткани, остеокальцин, наиболее известный как маркер остеогенеза, играет еще очень много важнейших ролей в организме. Он — активный участник энергетической регуляции, так как повышает чувствительность к инсулину и способствует утилизации глюкозы. Кроме того, он стимулирует синтез адипонектина в клетках жировой ткани. Иначе говоря, налицо явно противовоспалительный акцент этого белка, который предложено считать остеокином по принципу названия продуцирующей ткани [60]. Но это — ещё не все известные его свойства. Он способствует повышению синтеза тестостерона, то есть обладает и анаболическим действием в отношении мышечной ткани [60]. У тестостерона широкий спектр воздействия на организм. Изучение мышечной ткани с её эндокринными свойствами привело к тому, что был предложен ещё один новый термин — адипомиокины, из названия которого становится ясно, что существуют вещества, одинаково активные в отношении и жировой и мышечной, тканей и способные производиться ими обеими. Один из наиболее хорошо изученных провоспалительных цитокинов ИЛ-6, признан и миокином, причем с явным противовоспалительным действием, направленным на повышение утилизации глюкозы мышцами (описан его эффект «тренированности», выше). Кроме ИЛ-6, ИЛ-7 и 8 повышают β -оксидацию жирных кислот, а ИЛ-15, во время активной мышечной работы, повышает утилизацию глюкозы [60]. То есть ученые подтверждают воздействие адипокинов на мышечную ткань и подчеркивают взаимосвязь и взаимодействие разных тканей организма.

Одним из звеньев воспаления жировой ткани на фоне возникшей инсулинорезистентности является активированный липолиз и липогенез *de novo*. Основным блокаторм липолиза является инсулин, и при развитии инсулинорезистентности этот процесс становится бесконтрольным. Освобождающиеся в большом количестве свободные жирные кислоты являются потенциальными активаторами внутриклеточных провоспалительных киназ, таких как JNK (c-Jun N-terminale Kinase), IKK β , протеинкиназа-С (ПК-С), что приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B с запуском или поддержанием воспаления [1]. Кроме того, свободные жирные кислоты являются превосходным субстратом для производства на мультиферментном комплексе — синтазе жирных кислот [FASN, fatty acid synthase] [61]. Ее роль заключается в последовательном удлинении радикала жирных кислот на 2 углеродных атома, вплоть до получения 16-й углеродной насыщенной жирной кислоты — пальмитиновой. Донором 2-х углеродных атомов является малонил-КоА. Избыток пальмитиновой кислоты является потенциальным стимулятором TLR4 (Toll-подобный рецептор 4), которые также способны напрямую активировать транскрипционный фактор NF- κ B и провоспалительные киназы, стимулирующие развитие воспаления или его поддержание и усиление [2].

Окислительный стресс — это нарушенный в пользу последних баланс между восстановителями и окислителями. Повышенный уровень липидов, прежде всего, в адипоцитах, потенцирует НАДФ-оксидазу (никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза) [1, 2], которая локализуется, преимущественно, на мембранах митохондрий. Это повышает количество окислителей и, прежде всего, супероксида, который синтезируется, в основном, в макрофагах¹, но не только. Его синтез налажен и в нейтрофилах, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, также в фибробластах [62]. Это ведет к снижению уровня супероксиддисмутазы (СОД), одного из самых мощных антиоксидантов, и синтезу внутриклеточных киназ: протеинкиназ С (β , σ , θ), JNK, p38 MARK, IKK β . Может активироваться синтез керамидов. Всё это в комплексе, накапливаясь, например, в миоцитах, способствуют активации всё того же фактора транскрипции NF- κ B, с дальнейшим синтезом цитокинов и реактивных форм кислорода, с развитием или усилением воспаления, его порочных кругов и ещё большему накоплению жировой ткани [2]. В ответ на воспалительную реакцию повышается синтез окиси азота, который при низком уровне СОД и высоком уровне супероксида, вступая в реакцию с ним, стимулирует синтез группы одних из самых мощных окислителей — пероксинитратов. Они в свою очередь блокируют активность фермента цис-аконитазы в цикле трикарбоновых кислот и комплекс II в реакции окислительного фосфорилирования. Результатом подобных действий является разобщение окислительного фосфорилирования, повреждение ДНК и прогрессирование воспаления (рис. 2), источник указан в сноске 1.

Врачей всегда интересует практическое выражение научных изысканий и возможное практическое применение этих знаний. Например, как воспаление может воздействовать на гормональный фон у мужчин? Очень интересные данные представили ученые в 2004 г. [63], когда провели исследование мочи на наличие и соотношение метаболитов эстрогенов гидроксилированных форм 2-гидроксиэстрогена (2-(ОН)-Е1) и 16-гидроксиэстрогена (16-(ОН)-Е1) у пациентов с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Результаты были таковыми: у пациентов с данными заболеваниями 2-(ОН)-Е1 был в 10 раз ниже, чем у здоровых пациентов, и соотношение 16-(ОН)-Е1/2-(ОН)-Е1 было в 20 раз выше, чем в контрольной группе. Напомним, что 2-(ОН)-Е1 — это слабый в аспекте эстрогенного действия метаболит, не несущий никаких угроз человеку, получающий статус онкопротекторного после прохождения стадии метоксилирования. В тот же момент 16-(ОН)-Е1 — это сильный метаболит с выраженной эстрогенной активностью, обладающий существенным митогенным воздействием на клетки. Ученые сделали вывод, что воспалительный процесс повышает вероятность метаболизма эстрогенов по пути синтеза 16-(ОН)-Е1, а он в свою очередь поддерживает дальнейшее воспаление и пролиферацию, свойственную этим заболеваниям. Кроме того, ученые продемонстрировали существенное преобладание эстрогенов над уровнем андрогенов в синовиальной жидкости таких

¹ Презентация-патофизиология воспаления. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

пациентов. Еще больший интерес вызывает информация о том, что в инфильтрированных макрофагами тканях была выявлена положительная корреляция между активностью ароматазы и синтезом цитокинов. То есть повышенное производство факторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-1 или ИЛ-6, повышают активность ароматазы, а она способствует избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол с развитием андрогенного дефицита и гиперэстрогении, способствующей дальнейшей активации транскрипционного фактора воспаления -NF- κ B. То есть налицо очередной порочный круг. Тестостерон, по мнению автора (и мы с этим согласны), вызывает проапоптотический и подавляющий эффект в отношении макрофагов и прямо противоположный эффект с эстрадиолом. Иначе говоря, оба стероидных гормона действуют на процесс воспаления с диаметрально противоположным эффектом [63].

Таким образом, иллюзии о том, что ожирение — это косметический дефект, с которым легко справиться усилием воли или рядом хирургических операций, начиная от липосакции и заканчивая бариатрическими операциями, утрачены. Результаты множества исследований не оставили сомнений в том, что избыток жировой ткани стимулирует развитие ожирения. Именно избыточно калорийная пища и сниженная физическая активность индуцируют сначала накопление жировой ткани, в которой и развивается субклиническое воспаление. С учетом того, что жировая ткань иногда составляет более 50 % от всей массы тела, масштаб возникающих проблем сложно переоценить. Весь процесс воспаления сопровождается формированием порочных кругов, когда цитокины стимулируют синтез оксидантов, а те поддерживают и стимулируют синтез цитокинов; когда цитокины стимулируют не только синтез других цитокинов, но и самих себя и свои же рецепторы; когда избыточно развитые адипоциты стимулируют синтез хемокинов, те привлекают моноциты, они, став макрофагами, также стимулируют цитокины и хемокины, способствуя дальнейшему росту ожирения и синтезу цитокинов; или когда цитокины повышают активность ароматазы, та, снижая уровень тестостерона и повышая уровень эстрадиола, сокращая объем мышечной ткани и физической активности, способствует росту ожирения, дальнейшей активации ароматазы, и повышению уровня гиперэстрогении, которая в свою очередь усиливает синтез цитокинов, повышая активность внутриклеточных провоспалительных киназ [63]. Подобных порочных кругов в системе воспаления множество. Эта одна из основ воспаления. Иначе говоря, однажды начавшись, процесс воспаления жировой ткани становится самоподдерживающимся процессом, усиливая и воспаление и стимулируя дальнейший рост жировой ткани. Этот рост жировой ткани, а в дальнейшем и её отложение в мышечной, печеночной и других тканях, обусловлен в последующем не только поступлением избытка жиров с пищей, но и включением в процесс повышенного липолиза на фоне инсулинорезистентности и снижения уровня оксидации жиров за счет блокады PPAR γ и АМФК (аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа) и уровня адипонектина. При множестве эффективных средств, в том числе и медикаментозных, самым лучшим и надежным средством, особенно в сово-

купности с использованием лекарственных средств, является модификация образа жизни. Этому важнейшему разделу мы посвятим отдельную статью. И конечно же, несмотря на глобальный рост ожирения в мире, вернее, ориентируясь на этот глобальный рост ожирения, надо неустанно говорить о профилактике ожирения, и воспаления этой ткани, потому что врачебным искусством и является недопущение развития заболевания.

Вместе с ростом количества людей с избыточной массой тела и / или ожирением в масштабе эпидемии прогрессирует и рост онкологических заболеваний. Несмотря на то, что ожирение в 95 % случаев — это модифицируемый фактор, большинство людей самостоятельно не могут справиться с этим недугом, а значит коморбидные патологии развиваются также масштабно, как и само ожирение, включая рак предстательной железы (РПЖ), который является одним из самых распространенных раков среди мужского населения. Долгое время основной причиной РПЖ считался тестостерон. Рассматривать ожирение как потенциальную причину этого или другого онкологического процесса никому не приходило в голову. Этот интерес возник значительно позже (рис. 6).

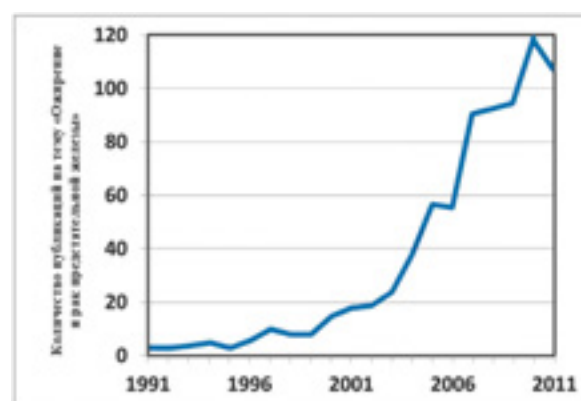
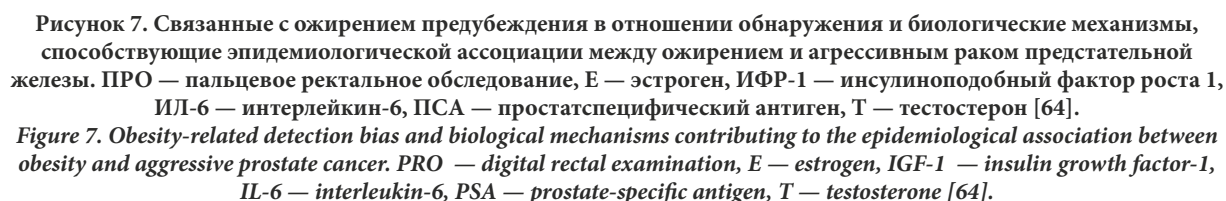


Рисунок 6. С использованием поисковых терминов «ожирение» и «рак предстательной железы» количество публикаций на платформе PubMed увеличилось за последние 20 лет почти в 25 раз [64].

Figure 6. Using the search terms obesity and prostate cancer, the number of publications on the PubMed platform has increased over the past 20 years by almost 25 times [64].

В 2013 г. были опубликованы результаты метаанализа, который включил в себя статьи с 1991 по 2012 гг. [64]. Данные, которые интересовали ученых, были следующими: наличие ожирения, ИМТ, риск развития рака простаты, заболеваемость раком простаты, смертность от рака простаты, радикальная простатэктомия, андрогенная депривационная терапия, лучевая терапия, брахитерапия, рак простаты и качество жизни с этим заболеванием, рак простаты и активное наблюдение, инсулин, инсулиноподобный фактор роста, андроген, эстрадиол, лептин, адипонектин и ИЛ-6. Из полученных данных ученые сделали вывод о том, что ожирение связано с повышенной частотой возникновения агрессивной формы РПЖ; повышенным риском развития дефицита гормонов после радикальной простатэктомии и лучевой терапии с использованием внешнего воздействия (луча); более



контроль за органическими изменениями, например, объёма предстательной железы, но и лабораторные изменения уровня общего тестостерона, эстрадиола, инсулина, так как они играют ключевую роль в происходящих органических изменениях. И самое главное, приводя состав тела к норме, мы делаем свою практику более эффективной, потому что воздействуем на причину, а не на следствие. Кроме того, достигая физиологических параметров состава тела, мы решаем сразу много задач, а не одну, так как избыточная масса тела и / или ожирение всегда сопровождаются большим количеством коморбидных патологий. Мы выражаем надежду на то, что наши научные работы внесут свой вклад в расширение границ осознания масштабности и сложности такого заболевания, как ожирение, и ключевого звена его патогенеза — воспаления.

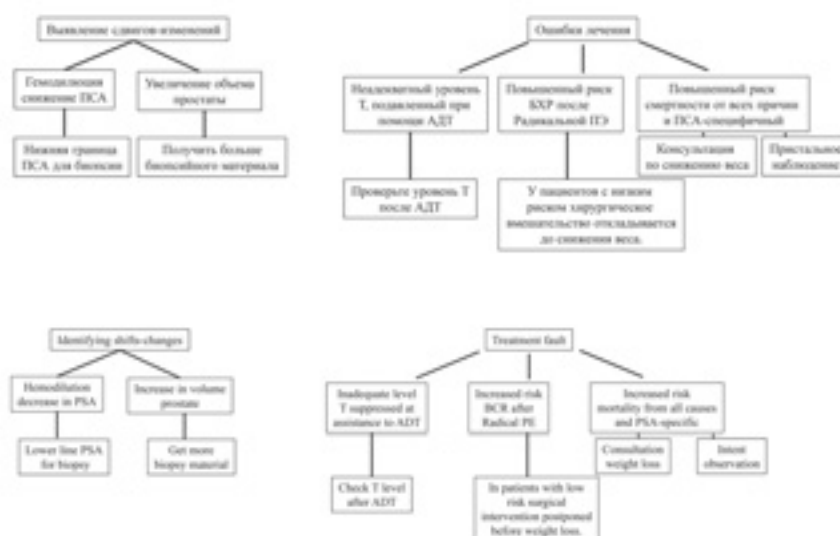


Рисунок 8. Диаграмма — алгоритм действий или клинические рекомендации при раке предстательной железы и наличии избыточного веса и/или ожирения. ПСА — простатспецифический антиген; Т — тестостерон; АДТ — андрогенная депривационная терапия; БХР — биохимический рецидив, ПЭ — простатэктомия [64].

Figure 8. Diagram — flow chart or clinical guidelines for prostate cancer and overweight and/or obesity.

PSA — prostate-specific antigen; T — testosterone; ADT — androgen deprivation therapy;

BCR — biochemical relapse, PE — prostatectomy [64].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. - 2009. - № 10. - С.74-80. eLIBRARY ID: 13055602
- Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей. // *Дитячий лікар*. - 2011. - № 4. - С.54-61.
- Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, № 4. - С.44-49. <https://doi.org/10.14341/probl200955444-49>
- Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, № 5. - С.43-48. <https://doi.org/10.14341/probl200955543-48>
- Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, № 6. - С.40-45. <https://doi.org/10.14341/probl200955640-45>
- Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган. // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, №1. - С. 38-43. <https://doi.org/10.14341/probl200955138-43>
- Шварцбурд П.М. Разные лица инсулиновой резистентности. // *Химия и Жизнь*. - 2013. - № 7. - С.2-5.
- Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. // *Nutrients*. - 2017. - V.9, № 2. - P. 181. <https://doi.org/10.3390/nu9020181>
- Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2008. - V.28, № 7. - P.1304-10. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.165100>

REFERENCES

- Schwarz V. Inflammation as a factor in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2009;(10):74-80. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13055602
- Abaturon A.E. Features of metabolic syndrome in children. *Dityachiy likar*. 2011(4):54-6. (In Russ.).
- Shvarts V. [Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(4):44-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955444-49>
- Shvarts V. [Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(5):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955543-48>
- Shvarts V. [Inflammation of adipose tissue. Part 3. Pathogenetic role in the development of atherosclerosis]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(6):40-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955640-45>
- Shvarts V. [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(1):38-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955138-43>
- Shvartsburd P.M. Different faces of insulin resistance. *Chemistry and Life*. 2013;(7):2-5. (In Russ.).
- Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. *Nutrients*. 2017;9(2):181. <https://doi.org/10.3390/nu9020181>
- Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance.

10. Canello R., Henegar C., Viguerie N., Taleb S., Poitou C., et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. // *Diabetes*. - 2005. - V.54, № 8. - P.2277-86. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277>
11. Huber J., Kiefer FW, Zeyda M., Ludvik B., Silberhumer GR., Prager G., et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2008. - V.93, № 8. - P.3215-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>
12. Weisberg SP, McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel RL., Ferrante A.W. Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. // *J Clin Invest*. - 2003. - V.112, № 12. - P.1796-808. <https://doi.org/10.1172/jci19246>
13. Canello R., Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. // *Bjog*. - 2006. - V.113, № 10. - P.1141-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x>
14. Sell H., Dietze-Schroeder D., Eckel J. The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance. // *Trends Endocrinol Metab*. - 2006. - V.17, № 10. - P.416-22. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.10.010>
15. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Seo K., Yamashita H., et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. // *J Clin Invest*. - 2008. - V.118, № 2. - P.710-21. <https://doi.org/10.1172/jci33328>
16. Clément K., Viguerie N., Poitou C., Carette C., Pelloux V., et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. // *Faseb j*. - 2004. - V.18, № 14. - P.1657-69. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2204com>
17. Canello R., Tordjman J., Poitou C., Guilhem G., Bouillot J.L., et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. // *Diabetes*. - 2006. - V.55, № 6. - P.1554-61. <https://doi.org/10.2337/db06-0133>
18. Murano I., Barbatelli G., Parisani V., Latini C., Muzzonigro G., et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. // *J Lipid Res*. - 2008. - V.49, № 7. - P.1562-8. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
19. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. // *J Lipid Res*. - 2005. - V.46, № 11. - P.2347-55. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200.
20. Bourlier V., Zakaroff-Girard A., Miranville A., De Barros S., Maumus M., et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. // *Circulation*. - 2008. - V.117, № 6. - P.806-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724096.
21. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. // *J Clin Invest*. - 2007. - V.117, № 1. - P.175-84. DOI: 10.1172/jci29881
22. Constant VA, Gagnon A, Yarmo M, Sorisky A. The antiadipogenic effect of macrophage-conditioned medium depends on ERK1/2 activation. // *Metabolism*. - 2008. - V.57, № 4. - P.465-72. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.11.005
23. Pang C., Gao Z., Yin J., Zhang J., Jia W., Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2008. - V.295, № 2. - P.E313-22. doi: 10.1152/ajpendo.90296.2008
24. Hatoum OA., Heidemann J., Binion DG. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1304-10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165100>
10. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277>
11. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3215-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>
12. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
13. Canello R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *Bjog*. 2006;113(10):1141-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x>
14. Sell H, Dietze-Schroeder D, Eckel J. The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(10):416-22. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.10.010>
15. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest*. 2008;118(2):710-21. <https://doi.org/10.1172/JCI33328>
16. Clément K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J*. 2004;18(14):1657-69. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2204com>
17. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006;55(6):1554-61. <https://doi.org/10.2337/db06-0133>
18. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res*. 2008;49(7):1562-8. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200.
19. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-55. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
20. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, De Barros S, Maumus M, et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation*. 2008;117(6):806-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724096
21. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84. DOI: 10.1172/JCI29881
22. Constant VA, Gagnon A, Yarmo M, Sorisky A. The antiadipogenic effect of macrophage-conditioned medium depends on ERK1/2 activation. *Metabolism*. 2008;57(4):465-72. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.11.005
23. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(2):E313-22. doi: 10.1152/ajpendo.90296.2008
24. Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1072:78-97. doi: 10.1196/annals.1326.003

- disease. // *Ann N Y Acad Sci.* - 2006. - V.1072, № - P.78-97. doi: 10.1196/annals.1326.003
25. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. // *Atherosclerosis.* - 2003. - V.170, № 2. - P.191-203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2
 26. Miller MA., Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. // *Int J Obes (Lond).* - 2006. - V.30, № 8. - P.1176-82. doi: 10.1038/sj.ijo.0803264
 27. Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. // *J Clin Invest.* - 2006. - V.116, № 6. - P.1494-505. doi: 10.1172/JCI26498
 28. Kampf C., Bodin B., Kälskog Ö., Carlsson C., Jansson L. Marked Increase in White Adipose Tissue Blood Perfusion in the Type 2 Diabetic GK Rat. // *Diabetes.* - 2005. - V.54, № 9. - P.2620. doi: 10.2337/diabetes.54.9.2620
 29. Simonsen L., Enevoldsen LH., Bülow J. Determination of adipose tissue blood flow with local ¹³³Xe clearance. Evaluation of a new labelling technique. // *Clin Physiol Funct Imaging.* - 2003. - V.23, № 6. - P.320-3. doi: 10.1046/j.1475-0961.2003.00509.x
 30. Summers LKM., Samra JS., Frayn KN. Impaired postprandial tissue regulation of blood flow in insulin resistance: a determinant of cardiovascular risk? // *Atherosclerosis.* - 1999. - V.147, № 1. - P.11-15. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00172-0
 31. Trayhurn P., Wang B., Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? // *Br J Nutr.* - 2008. - V.100, № 2. - P.227-35. doi: 10.1017/S0007114508971282
 32. Kita T., Kume N., Minami M., Hayashida K., Murayama T., et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. // *Ann N Y Acad Sci.* - 2001. - V.947, № - P.199-205; discussion 205-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x
 33. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2001. - V.54 Suppl 2, № - P.S65-72. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00337-0
 34. McIntyre M., Bohr DE., Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. // *Hypertension.* - 1999. - V.34, № 4 Pt 1. - P.539-45. doi: 10.1161/01.hyp.34.4.539
 35. Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J., et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. // *J Clin Invest.* - 1997. - V.100, № 5. - P.1230-9. DOI: 10.1172/jci119636
 36. Hoch M., Eberle A.N., Peterli R., Peters T., Seboek D., et al. LPS induces interleukin-6 and interleukin-8 but not tumor necrosis factor-alpha in human adipocytes. // *Cytokine.* - 2008. - V.41, № 1. - P.29-37. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.10.008
 37. de Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. // *J Biol Chem.* - 2004. - V.279, № 17. - P.17070-8. DOI: 10.1074/jbc.M312021200
 38. Granner D.K., O'Brien R.M. Molecular physiology and genetics of NIDDM. Importance of metabolic staging. // *Diabetes Care.* - 1992. - V.15, № 3. - P.369-95. DOI: 10.2337/diacare.15.3.369
 39. Ruan H., Lodish H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2003. - V.14, № 5. - P.447-55. DOI: 10.1016/s1359-6101(03)00052-2
 40. Ruan H., Miles P.D., Ladd C.M., Ross K., Golub T.R., et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha:
 25. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003;170(2):191-203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2
 26. Miller MA., Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(8):1176-82. doi: 10.1038/sj.ijo.0803264
 27. Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498
 28. Kampf C., Bodin B., Kälskog O., Carlsson C., Jansson L. Marked increase in white adipose tissue blood perfusion in the type 2 diabetic GK rat. *Diabetes.* 2005;54(9):2620-7. doi: 10.2337/diabetes.54.9.2620
 29. Simonsen L., Enevoldsen LH., Bülow J. Determination of adipose tissue blood flow with local ¹³³Xe clearance. Evaluation of a new labelling technique. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(6):320-3. doi: 10.1046/j.1475-0961.2003.00509.x
 30. Summers LK., Samra JS., Frayn KN. Impaired postprandial tissue regulation of blood flow in insulin resistance: a determinant of cardiovascular risk? *Atherosclerosis.* 1999;147(1):11-5. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00172-0
 31. Trayhurn P., Wang B., Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr.* 2008;100(2):227-35. doi: 10.1017/S0007114508971282
 32. Kita T., Kume N., Minami M., Hayashida K., Murayama T., et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:199-205; discussion 205-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x
 33. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54 Suppl 2:S65-72. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00337-0
 34. McIntyre M., Bohr DE., Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension.* 1999;34(4 Pt 1):539-45. doi: 10.1161/01.hyp.34.4.539
 35. Steinberg HO., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J., et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1230-9. doi: 10.1172/JCI119636
 36. Hoch M., Eberle AN., Peterli R., Peters T., Seboek D., et al. LPS induces interleukin-6 and interleukin-8 but not tumor necrosis factor-alpha in human adipocytes. *Cytokine.* 2008;41(1):29-37. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.10.008
 37. de Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem.* 2004;279(17):17070-8. doi: 10.1074/jbc.M312021200
 38. Granner DK., O'Brien RM. Molecular physiology and genetics of NIDDM. Importance of metabolic staging. *Diabetes Care.* 1992;15(3):369-95. doi: 10.2337/diacare.15.3.369
 39. Ruan H., Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(5):447-55. doi: 10.1016/s1359-6101(03)00052-2
 40. Ruan H., Miles PD., Ladd CM., Ross K., Golub TR., et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha:
 41. Zhu J., Yong W., Wu X., Yu Y., Lv J., et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF-alpha-induced MCP-1 expression in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369(2):471-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.034

- implications for insulin resistance. // *Diabetes*. - 2002. - V.51, № 11. - P.3176-88. DOI: 10.2337/diabetes.51.11.3176
41. Zhu J., Yong W., Wu X., Yu Y., Lv J., et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF- α -induced MCP-1 expression in adipocytes. // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2008. - V.369, № 2. - P.471-7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.034
 42. Hattori Y., Nakano Y., Hattori S., Tomizawa A., Inukai K., Kasai K. High molecular weight adiponectin activates AMPK and suppresses cytokine-induced NF- κ B activation in vascular endothelial cells. // *FEBS Lett*. - 2008. - V.582, № 12. - P.1719-24. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.037
 43. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. // *Circulation*. - 2000. - V.102, № 11. - P.1296-301. DOI: 10.1161/01.cir.102.11.1296
 44. Staiger H., Tschrirter O., Machann J., Thamer C., Fritsche A., et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. // *Obes Res*. - 2003. - V.11, № 3. - P.368-72. DOI: 10.1038/oby.2003.48
 45. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. // *Diabetologia*. - 2003. - V.46, № 4. - P.459-69. DOI: 10.1007/s00125-003-1074-z
 46. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. // *Int J Obes (Lond)*. - 2008. - V.32, № 2. - P.268-74. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803726
 47. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K., Hartwig F., Heintze U., et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. // *Diabetes*. - 2003. - V.52, № 4. - P.942-7. DOI: 10.2337/diabetes.52.4.942
 48. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2001. - V.86, № 5. - P.1930-5. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463
 49. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., Matsuzawa Y., Tanaka S., et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. // *Lancet*. - 2002. - V.360, № 9326. - P.57-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09335-2
 50. Spranger J., Kroke A., Möhlig M., Bergmann M.M., Ristow M., et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. // *Lancet*. - 2003. - V.361, № 9353. - P.226-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12255-6
 51. De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A., Lazzaro D., Costa P., et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. // *J Clin Invest*. - 1997. - V.99, № 4. - P.643-50. DOI: 10.1172/jci119207
 52. Lee M.D., Zentella A., Vine W., Pekala P.H., Cerami A. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1987. - V.84, № 9. - P.2590-4. DOI: 10.1073/pnas.84.9.2590
 53. Ostrowski K., Rohde T., Asp S., Schjerling P., Pedersen B.K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. // *J Physiol*. - 1999. - V.515 (Pt 1), № Pt 1. - P.287-91. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
 54. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. // *FASEB J*. - 2002. - V.16, № 11. - P.1335-47. DOI: 10.1096/fj.01-0876rev
 55. Steensberg A., Febbraio M.A., Osada T., Schjerling P., van Hall G., et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen
 42. Hattori Y., Nakano Y., Hattori S., Tomizawa A., Inukai K., Kasai K. High molecular weight adiponectin activates AMPK and suppresses cytokine-induced NF- κ B activation in vascular endothelial cells. // *FEBS Lett*. 2008;582(12):1719-24. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.037
 43. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. // *Circulation*. 2000;102(11):1296-301. DOI: 10.1161/01.cir.102.11.1296
 44. Staiger H., Tschrirter O., Machann J., Thamer C., Fritsche A., et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. // *Obes Res*. 2003;11(3):368-72. DOI: 10.1038/oby.2003.48
 45. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. // *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69. DOI: 10.1007/s00125-003-1074-z
 46. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. // *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):268-74. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803726
 47. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K., Hartwig F., Heintze U., et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. // *Diabetes*. 2003;52(4):942-7. DOI: 10.2337/diabetes.52.4.942
 48. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463
 49. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., Matsuzawa Y., Tanaka S., et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. // *Lancet*. 2002;360(9326):57-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09335-2
 50. Spranger J., Kroke A., Möhlig M., Bergmann M.M., Ristow M., et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. // *Lancet*. 2003;361(9353):226-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12255-6
 51. De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A., Lazzaro D., Costa P., et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. // *J Clin Invest*. 1997;99(4):643-50. DOI: 10.1172/jci119207
 52. Lee M.D., Zentella A., Vine W., Pekala P.H., Cerami A. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(9):2590-4. DOI: 10.1073/pnas.84.9.2590
 53. Ostrowski K., Rohde T., Asp S., Schjerling P., Pedersen B.K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. // *J Physiol*. 1999;515 (Pt 1):287-91. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
 54. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. // *FASEB J*. 2002;16(11):1335-47. DOI: 10.1096/fj.01-0876rev
 55. Steensberg A., Febbraio M.A., Osada T., Schjerling P., van Hall G., et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen
 56. Febbraio M.A., Steensberg A., Keller C., Starkie R.L., Nielsen H.B., et al. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. // *J Physiol*. 2003;549(Pt 2):607-12. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.042374
 57. Hiscock N., Chan M.H., Bisucci T., Darby I.A., Febbraio M.A.

- content. // *J Physiol.* - 2001. - V.537, № Pt 2. - P.633-9. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x
56. Febbraio M.A., Steensberg A., Keller C., Starkie R.L., Nielsen H.B., et al. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. // *J Physiol.* - 2003. - V.549, № Pt 2. - P.607-12. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.042374
 57. Hiscock N., Chan M.H., Bisucci T., Darby I.A., Febbraio M.A. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. // *Faseb j.* - 2004. - V.18, № 9. - P.992-4. DOI: 10.1096/fj.03-1259fje
 58. Романцова Т.И. Молекулярные механизмы регуляции массы тела как мишени патогенетической терапии ожирения. // *Терапия.* - 2015. - Т.4, № 4. - С.71-78. eLIBRARY ID: 25512742
 59. Fantuzzi G., Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2007. - V.27, № 5. - P.996-1003. DOI: 10.1161/atvbaha.106.131755
 60. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьев О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. // *Ожирение и метаболизм.* - 2016. - Т.13, № 2. - С.7-13. eLIBRARY ID: 27161173
 61. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы. // *Технологии живых систем.* - 2018. - Т.15, № 4. - С.18-27. DOI: 10.18127/j20700997-201804-02
 62. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. // *Circ Res.* - 2000. - V.86, № 5. - P.494-501. DOI: 10.1161/01.res.86.5.494
 63. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. // *J Rheumatol.* - 2004. - V.31, № 3. - P.419-21. PMID: 14994382.
 64. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. // *Eur Urol.* - 2013. - V.63, № 5. - P.800-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.013
- Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *Faseb j.* 2004;18(9):992-4. DOI: 10.1096/fj.03-1259fje
58. Romantsova T.I. Molecular mechanisms of body weight regulation as a target of pathogenetic therapy of obesity. *Therapy.* 2015;4(4):71-78. (in Russ.). eLIBRARY ID: 25512742
 59. Fantuzzi G., Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):996-1003. DOI: 10.1161/atvbaha.106.131755
 60. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zaynudinov Z.M., Grigor'yan O.N.. Genetic predictors of obesity. *Obesity and metabolism.* 2016;13(2):7-13. (in Russ.). eLIBRARY ID: 27161173
 61. Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. Biochemical mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease under the influence of fructose. *Tekhnologii zhivyykh sistem.* 2018;15(4):18-27. (in Russ.). DOI: 10.18127/j20700997-201804-02
 62. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86(5):494-501. DOI: 10.1161/01.res.86.5.494
 63. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(3):419-21. PMID: 14994382.
 64. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63(5):800-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.013

Информация об авторах

Павлова Зухра Шариповна — к.м.н., врач-эндокринолог, старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7954-0437. E-mail: zukhra73@gmail.com.

Голодников Иван Иванович — врач-ординатор, кафедра эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0935-9004. E-mail: golodnikov@yahoo.com.

Вклад авторов

Павлова З.Ш. — разработка плана, интерпретация данных литературы, текст;

Голодников И.И. — подбор литературных источников, верстка, финальное редактирование.

Получено / Received: 24.09.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

Information about the authors

Zukhra Sh. Pavlova — Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Senior Researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7954-0437. E-mail: zukhra73@gmail.com.

Ivan I. Golodnikov — Resident Physician, Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.. ORCID: 0000-0003-0935-9004. E-mail: golodnikov@yahoo.com.

Authors contribution

Z.Sh. Pavlova — development of the plan research, interpretation of literature data, text;

I.I. Golodnikov — selection of literature, layout, final editing.

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616-08-039.71

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-24-31

Возможности и эффективность элиминации аллергенов домашних животных: мифы и реальность

А.Н. Пампура¹, Н.Б. Мигачева², Е.Е. Варламов³, А.И. Асманов⁴

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева,
Москва, Россия

²Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

В настоящее время сенсibilизация к ингаляционным аллергенам домашних животных абсолютно правомерно считается одним из ключевых факторов риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы, а также в значительном степени определяет формирование тяжелых форм атопического дерматита и респираторных аллергозов. Особое значение имеет тот факт, что в отличие от других триггеров элиминация аллергенов домашних животных зачастую связана с внутренним сопротивлением со стороны пациентов. Различные аспекты рассматриваемой проблемы связаны с огромным количеством безосновательных утверждений, ведущих к неадекватной профилактике и терапии, а также негативно отражающиеся на социальной активности больных и их семей.

В статье изложены современные данные о распространенности сенсibilизации, свойствах и клиническом значении аллергенов домашних животных, изложены подходы к проведению элиминационных мероприятий.

Ключевые слова: аллергия, кошка, собака, профилактика.

Для цитирования: Пампура А.Н., Мигачева Н.Б., Варламов Е.Е., Асманов А.И. Возможности и эффективность элиминации аллергенов домашних животных: мифы и реальность. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):24-31. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-24-31.

Контактное лицо: Александр Николаевич Пампура, apampura1@mail.ru.

The capacity and effectiveness elimination domestic animals allergens: myths and realities

A.N. Pampura¹, N.B. Migacheva², E.E. Varlamov¹, A.I. Asmanov¹

¹Clinical Research Institute of Pediatrics, Moscow, Russia

²Samara State Medical University, Samara, Russia

At present, sensitization to airborne allergens in domestic animals is absolutely rightly considered one of the key risk factors for the development of allergic rhinitis and bronchial asthma, as well as largely determines the development of severe forms of atopic dermatitis and respiratory allergosis. Of particular importance is the fact that, unlike other triggers, the elimination of allergens in domestic animals is often associated with internal resistance from patients. Various aspects of this problem are associated with a large number of baseless statement that lead to inadequate prevention and therapy, as well as negatively affecting the social activity of patients and their families. The article presents the current data on the prevalence of sensitization, the properties and clinical significance of the allergens of domestic animals, outlines approaches to conducting elimination activities.

Keywords: allergy, cat, dog, prevention.

For citation: Pampura A.N., Migacheva N.B., Varlamov E.E., Asmanov A.I. The capacity and effectiveness elimination domestic animals' allergens: myths and realities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):24-31. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-24-31.

Corresponding author: Alexander N. Pampura, apampura1@mail.ru.

Искренняя любовь и привязанность значительной части общества к домашним питомцам, влияние их присутствия в жилищах на развитие сенсibilизации и модуляцию врожденного иммунного ответа, вклад релевантных ингаляционных аллергенов в формирование аллергических заболеваний у человека привели к созданию множества неоднозначных и зачастую противоречивых рекомендаций о пользе и о вреде контактов с животным с точки зрения развития аллергии.

Широкая распространенность домашних питомцев в современном мире хорошо известна. Так, по данным онлайн-опроса более 27 000 человек из 22 стран — более половины (56%) населения в мире — имеют хотя бы одного домашнего питомца (включая собак, кошек, птиц, рыб и других). Владельцев кошек и собак больше всего (в среднем по всему миру — 23% и 33% соответственно). По данным этого опроса, в РФ 57% владельцев жилищ являются собственниками кошек и 27% — собак¹.

Наряду с общепризнанными домашними питомцами (кошками и собаками) всё более популярными становятся и другие животные (морские свинки, хорьки, песчанки, мыши, кролики, хомяки, обезьяны, шиншиллы и т.д.).

Представления о значении ингаляционных аллергенов домашних животных в большинстве случаев базируются на оценке частоты сенсibilизации к релевантным аллергенам в популяции и среди больных с аллергическими заболеваниями. Необходимо отметить, что эти данные зависят от множества факторов, таких как особенности национального уклада в отношении к домашним животным, географического расположения, возраста обследуемых, методов оценки и т.д. Например, распространенность сенсibilизации к аллергенам кошки в популяции варьируется от 15% на юге Европы и до 30% на Севере Европы [1,2,3]. В США у детей в возрасте от 1 до 5 лет сенсibilизация к аллергену кошки составляла 5%, а у взрослых — 12% [4]. В азиатских странах распространенность сенсibilизации к кошке варьировалась от 12,2% в Шри-Ланке, до 30% в Чжэнчжоу (район Китая) [5,6].

В настоящее время сенсibilизация к ингаляционным аллергенам домашних животных считается одним из ключевых факторов риска развития аллергического ринита/бронхиальной астмы и в значительной степени определяет развитие тяжелых форм atopического дерматита и респираторных аллергозов. Значительная доля atopиков (около 20 – 40 %) чувствительны к кошачьим аллергенам [7]. Необходимо отметить, что развитие персистирующего аллергического ринита зачастую является одним из первых признаков сенсibilизации к пушным животным. Причем фиксация этого диагноза бывает крайне затруднительна в связи с целым рядом обстоятельств. Так, зачастую при проживании с релевантным домашним животным, симптомы, обусловленные постоянной экспозицией ингаляционного аллергена, могут быть нерезко выраженными. У части пациентов интенсивность клинического ответа уменьшается в условиях постоянной высокой экспозиции релевантного аллергена. Например, пациенты, сенсibilизированные

к аллергенам кошки, могут быть толерантны даже к экспозиции Fel d 1 выше 44 мкг/г пыли, однако у них возникают тяжелые респираторные симптомы после периода времени без воздействия релевантного аллергена. В ряде случаев клинические проявления аллергического ринита интерпретируются как проявления других хронических воспалительных заболеваний ЛОР органов (аденоидит, тонзиллит, синусит); возможны определенные сложности и при возникновении у детей повторных ОРВИ, в частности, связанных с сезонными факторами. Кроме того, зачастую пациенты или их родители сознательно отрицают контакты с животными, наличие связи развития симптомов с экспозицией животных аллергенов. Существуют и очевидные проблемы в диагностике сенсibilизации к ингаляционным аллергенам пушных животных. Так, коммерческие экстракты аллергенов для кожного тестирования содержат различные количества компонентов; ряд белков, прежде всего, относящихся к минорным аллергенам может отсутствовать; возможна контаминация экстрактов [8]. Более того, в Российской Федерации до настоящего времени практикуется использование кожного аллготестирования с самостоятельно приготовленным экстрактами аллергенов конкретного животного, что абсолютно неприемлемо.

При этом в отличие от других причин, вызывающих у больных симптомы аллергических заболеваний, в случае гиперчувствительности к аллергенам домашних животных элиминация последних зачастую связана с сопротивлением со стороны больных и их родственников, считающих домашних питомцев полноценными членами семьи. Различные аспекты рассматриваемой проблемы связаны с огромным количеством безосновательных утверждений, ведущих к неадекватной профилактике и терапии, а также негативно отражающиеся на социальной активности больных и их семей. Проблема присутствия в жилых помещениях пушных животных приобрела особую значимость в период пандемии COVID-19, когда важная роль домашних питомцев в жизни многих семей стала очевидна.

При рассмотрении различных возможных эффектов удаления домашних животных можно выделить по меньшей мере 3 типовые ситуации:

- у ребенка отсутствует IgE-опосредованная сенсibilизация к релевантным аллергенам;
- имеет место IgE-опосредованная сенсibilизация к аллергенам пушных животных и отсутствуют аллергические заболевания;
- присутствует как IgE-опосредованная сенсibilизация к аллергенам пушных животных, так и аллергические заболевания (прежде всего респираторного тракта).

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве исследований оценивается наличие сенсibilизации — специфических IgE к аллергенам животных. Тогда как аллергия к последним определяется как появление воспроизводимых симптомов, индуцированных экспозицией соответствующих триггеров в дозах, к которым толерантны неаллергики, а патогенез этих реакций опосредуется иммунными механизмами. В реальных условиях

¹ <http://www.gfk.com/global-studies/global-studiespet-ownership>

реакции к ингаляционным аллергенам животных могут возникать при определенных ситуациях: ингаляция при прямом контакте с животным, ингаляция при непрямом контакте с контаминированным окружением, контактно через кожу.

Рассмотрение первой ситуации с позиции первичной профилактики, непосредственно связано с разработкой «гигиенической гипотезы», привлечшей внимание специалистов к обратной взаимосвязи между частотой инфекционных заболеваний, а также контактов с животными в раннем детстве и риском развития аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита [9]. Результаты масштабных проспективных исследований немецких когорт LISA и GINI показали, что ранний контакт ребенка с высокой концентрацией эндотоксина в составе домашней пыли или с домашними животными может оказывать защитный эффект в отношении развития у него аллергии и атопического дерматита [10,11]. В частности, в проспективном когортном исследовании было продемонстрировано сохранение формирующейся на первом году жизни толерантности к экспозиции аллергенов кошки вплоть до 18-летнего возраста [12]. Более того, результаты проведенного в Европе проспективного многоцентрового исследования показали снижение риска развития атопического дерматита в первые 2 года жизни у детей, матери которых систематически контактировали с кошкой во время беременности [13].

Систематический обзор наблюдательных исследований, проведенных до 2007 года, не выявил доказательств того, что наличие в доме кошки или собаки с рождения ребенка может усиливать риск развития у него атопического дерматита [14]. В то же время в нескольких рандомизированных, в том числе плацебо-контролируемых исследованиях была продемонстрирована обратная взаимосвязь между исключением контакта в раннем возрасте с бытовыми и эпидермальными аллергенами и частотой развития атопического дерматита и респираторной аллергии [15,16]. Эти наблюдения даже привели к формированию идеи о возможности профилактики аллергии с помощью контакта с домашними животными. Однако последующие исследования выявили некоторые противоречия в полученных результатах [17]. Так, было отмечено, что ранний контакт с кошкой у детей, имевших дефект эпидермального барьера, был ассоциирован с атопическим дерматитом [9], а высокие концентрации эндотоксина в домашней пыли, напротив, не приводили к ожидаемому снижению частоты атопического дерматита у детей [18].

Различия в дизайне проводимых исследований, сложности в измерении концентрации изучаемого аллергена и контроле соблюдения комплаенса участниками исследований не дают возможности большинству современных систематических обзоров сделать однозначные выводы и требуют проведения дополнительных интервенционных вмешательств. Так, Lodge C.J. и соавторы, изучавшие взаимосвязь перинатального контакта с домашними животными в городских условиях с риском аллергии и астмы, отметили невозможность проведения мета-анализа в связи с гетерогенностью продолжительности наблюдений и оценки конечных исходов наблюдения [19].

Тем не менее, более поздний мета-анализ более 20 проспективных когортных исследований подтвердил защитный эффект раннего контакта с домашними животными вообще и с собаками (но не с кошками), в частности, в отношении риска развития атопического дерматита в детском возрасте [20]. Систематический обзор 2015 г., включивший 7 РКИ с общим количеством участников более 3000 детей, изучавших использование защитных чехлов с целью устранения контакта с клещами домашней пыли для профилактики атопического дерматита, не выявил доказательств эффективности таких вмешательств, в том числе в сочетании с другими элиминационными мероприятиями [21]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют рекомендовать ограничение контакта с ингаляционными аллергенами домашних животных в раннем возрасте в качестве метода профилактики АТД в общей популяции. Однако представляется целесообразным рекомендовать всем детям из группы риска (наличие наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям) соблюдение стандартных гигиенических мероприятий без устранения домашних животных при их наличии, но не заводить новых животных в случае их отсутствия в семье. В случае явных клинических признаков нарушения структурно-функциональных свойств кожного барьера (выраженная сухость кожи, ихтиоз, ладонная исчерченность), вероятно, надо рассмотреть максимальное снижение экспозиции животных и ингаляционных аллергенов.

Вторая типичная ситуация — наличие sIgE к аллергенам пушных животных при отсутствии аллергических заболеваний, встречается достаточно часто. Так, в немецком исследовании, sIgE к кошке обнаружены у 7% из более чем 7000 здоровых взрослых [22]. Однако в реальной практике крайне сложно выделить данную группу субъектов и проводить вторичную профилактику. В связи с чем, контролируемые исследования, оценивавшие эффективность удаления домашних пушных животных среди субъектов с наличием сенсибилизации с точки зрения профилактики аллергических заболеваний, отсутствуют.

Ведение пациентов с аллергическими заболеваниями и сенсибилизацией к аллергенам пушных животных включает в себя выявление соответствующих специфических IgE, влияние этого воздействия на симптомы и максимально персонализированные рекомендации по контролю воздействия

Оценка взаимосвязи IgE-опосредованной сенсибилизации к аллергенам пушных животных и аллергическими заболеваниями достаточно сложна и требует значительных усилий. Например, при определении клинического значения sIgE к кошке в отношении развития бронхиальной астмы необходимо учитывать наличие сенсибилизации к компонентам, присутствие sIgE к аллергенам других млекопитающих, климат, sIgE к другим ингаляционным аллергенам, присутствие и уровень экспозиции аллергенов клещей домашней пыли и плесени, размеры жилых помещений и т.д.

Связь снижения уровня ингаляционных аллергенов и клинических симптомов оценить крайне сложно. Вместе с тем, Björnsdóttir U.S. и соавторы, продемонстрировали, что уменьшение уровня Fel d 1 в доме всего на 6.8 % от базового значительно снижает интенсивность симптомов аллергического ринита [23].

Предложен ряд элиминационных мероприятий, использование которых в определенной степени может снизить экспозицию ингаляционных аллергенов млекопитающих. Наиболее изучены возможности элиминационных мероприятий в отношении кошек.

Условно можно выделить несколько подходов к снижению экспозиции аллергенов:

- ограничения в расположении животного и попадании его аллергенов в помещение
- снижение количества аллергенов, высвобождаемых животным
- удаление возможных коллекторов пыли и продуктов жизнедеятельности животных
- элиминация аллергенов пушных животных с поверхностей и из воздуха

Общепризнано, что при установлении клинической значимости сенсibilизации к аллергенам пушных животных лучше найти новый дом питомцу. При выполнении этого условия надо осознавать, что для снижения концентрации аллергенов ниже уровня способного вызвать обострение аллергического заболевания необходимо промежуток времени до 6 месяцев. Однако надо признать, что сроки, позволяющие снизить экспозицию ингаляционных аллергенов, значительно варьируются.

Если удалить животное невозможно, то необходимо исключить доступ домашнего питомца в спальную и другие жилые помещения, особенно содержащие коллекторы пыли. Если это возможно, то животное можно содержать на открытом воздухе. Это, безусловно, не относится к использованию в качестве жилищ для животных балкона. Определенный смысл имеет переобедание после нахождения в зоне/помещении с повышенным уровнем аллергенов.

Регулярное купание пушных животных в домашних условиях в определенной степени влияет на количество аллергенов, выделяемых во внешнюю среду. Так, купание кошек уменьшает количество Fel d 1 на коже и мехе, но эффект не длится долго: количество Fel d 1 возвращается к исходному уровню всего за 2 дня [24,25].

Аналогичным образом количество Fel d 1 в окружающем воздухе восстанавливается в пределах 24 ч. Таким образом, мытье кошки обладает малой эффективностью. [26]. Возможно, более эффективно купание собак (не реже 2 раз в неделю) с целью снижения Can f 1. Вместе с тем, это также достаточно спорное утверждение.

Хороший уход и полноценное питание животных снижает количество аллергенов, попадающих во внешнюю среду. В частности, увеличение количества аллергенов наблюдается при различных поражениях кожи, у старых животных и т.д.

Активно разрабатываются эпигенетические подходы к снижению уровня аллергенов у животных. Например, с этой целью кошек кормят желтком, содержащим индуцированные количества анти-Fel d1 IgY. Последний представляет собой птичий иммуноглобулин, аналогичный IgG млекопитающих, который продуцируется в естественных условиях. IgY транспортируется и накапливается в желтке, тем самым передавая пассивный иммунный ответ потомству. Показано, что IgY - анти-Fel d1 дозозависимо блокирует Fel d1, когда добавляет-

ся к слюне кошек. Коммерческий продукт кошачий корм (обогащенный IgY — анти-Fel d1), исходя из данных производителя способен вызвать снижение концентрации Feld1 на шерсти и чешуйках кожи у 97 % кошек. Через три недели специализированной диеты количество аллергена на шерсти животных начинало достоверно снижаться, достигая к 10 неделе в среднем 47 % (33 – 71 %). [27,28,29]. Вместе с тем, до настоящего времени эти исследования не позволяют оценить эффективность предложенной диеты для реальной клинической ситуации.

Рекомендуется удаление всевозможных коллекторов пыли. В частности, убираются ковры, минимизируется количество мягкой мебели; используются различные покрывала, наматрасники, наволочки, ткани для подушек с порами размером менее 6 μm .

Для удаления аллергенов с поверхностей проводится влажная уборка полов, мытье стен и различных поверхностей. Эти мероприятия должны проводиться в комплексе со снижением концентрации аллергенов в воздухе. С этой целью используются разнообразные фильтрующие технологии в пылесосах и системах вентиляции и кондиционирования воздуха. В настоящее время наиболее распространены HEPA-фильтры.

В целом ряде исследований были оценены возможности использования различных устройств по очистке воздуха от Fel d 1, главного аллергена кошки, часть которого оседает на микрочастицах (менее 5 μm), и, соответственно, длительно циркулирующего в воздухе и обладающего способностью проникнуть в нижние дыхательные пути. Можно констатировать, что существует достаточно доказательств снижения уровня Fel d внутри помещений под действием фильтрации воздуха [30].

Для жилищ с принудительным кондиционированием воздуха системы, регулярные графики технического обслуживания и использование высокоэффективных систем одноразовых фильтров, по-видимому, являются лучшим выбором. Переносные очистители воздуха с HEPA-фильтрами являются оптимальными для очистки воздуха от Fel d 1 воздуха. В одном исследовании было описано значительное снижение количества ингаляционного Fel d1 при использовании воздухоочистителя в присутствии кошки. Несмотря на достоверное снижение концентрации Fel d1, вероятно, этот эффект возможен только при постоянном использовании воздухоочистителя и имеет определенные ограничения. [31]. Данные о клинической эффективности очистителей воздуха противоречивы. Так, при 3-хмесячном использовании очистителя воздуха у 20 детей с бронхиальной астмой обнаружено снижение неспецифической гиперреактивности бронхов и вариабельности PEF, при этом концентрация Fel d 1 в воздухе оставалась стабильной [32]. В то же время у 35 взрослых, сенсibilизированных к кошке аналогичное по длительности воздействие очистителя воздуха с HEPA фильтром, снижало концентрацию Fel d 1 в воздухе, однако не оказывало значимого воздействия на клиническое состояние пациентов [33].

Многообещающие результаты получены при использовании нового поколения HEPA-фильтров у пациентов с бронхиальной астмой, индуцируемой аллергеном кошки: резко сокращалась концентрация Fel d 1 в воздухе С 36,3 до 4,70 нг/м^3 , на 60 % уменьшалась частота раннего

и позднего астматического ответа в сравнении плацебо-воздухоочистителями [34].

Рекомендуется еженедельная уборка с использованием пылесоса. Есть данные о более эффективном снижении уровня Fel d 1 при использовании пылесосов на водной основе в сравнении с традиционными «сухими» [35].

Важной составляющей мероприятий по снижению концентрации аллергенов в воздухе является создание системы вентиляции с целью увеличения скорости воздухообмена. Однако крайне сложно оценить возможные эффекты, связанные с изменением потоков воздуха в помещении. Вместе с тем, клинический опыт свидетельствует о том, что в недостаточно вентилируемых помещениях создается высокая концентрация аллергенов животного происхождения (или микст-аллергенов), что, как правило, проявляется в развитии симптомов аллергического заболевания.

В ночное время возможна работа прибора, создающего ламинарный поток воздуха в ближайшем окружении пациента. Эффективность данного устройства показана

в ряде исследований, однако имплементация данного действа в реальную жизнь сомнительна.

Таким образом, необходимость и эффективность элиминационных мероприятий в отношении пушных животных зависит от конкретной клинической ситуации (наличие сенсибилизации к релевантным аллергенам, в том числе компонентам; клинических проявлений при экспозиции последних; наличия аллергических заболеваний и т.д.), практической возможности контроля над уровнем аллергенов, приверженности семьи к рекомендациям врача. С учетом вышесказанного, на сегодня оптимальным представляется персонализация рекомендаций, связанных с элиминационными мероприятиями в отношении домашних питомцев.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ronmark E., Bjerg A., Perzanowski M., Platts-Mills T., Lundback B. Major increase in allergic sensitization in schoolchildren from 1996 to 2006 in northern Sweden. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – V.124. – P.357–363. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.011
2. Linneberg A., Nielsen N.H., Madsen F., Frolund L., Dirksen A., Jorgensen T. Increasing prevalence of specific IgE to aeroallergens in an adult population: two cross-sectional surveys 8 years apart: the Copenhagen allergy study. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – V.106 – P.247–252. DOI: 10.1067/mai.2000.108312
3. Bousquet P.-J., Chinn S., Janson C., Kogevinas M., Burney P., Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European community respiratory health survey I. // *Allergy.* – 2007 – V.62(3) – P.301–309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x
4. Salo P.M., Arbes S.J. Jr, Jaramillo R., Calatroni A., Weir C.H. et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014 – V.134 – P.350–359. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.01.099
5. Senanayake M.P., de Silva R., Jayamanna M.D., Jayasinghe J.A., Ratnayaka D., et al. Identification of aero-allergen sensitization in children seeking treatment for bronchial asthma at a tertiary care hospital for children in Sri Lanka. // *Ceylon Med J.* – 2014 – V.59 – P.89. DOI: 10.4038/cmj.v59i3.7469-93.
6. Qi J., Zhao Y., Li W., Wang J., Zhang Y., Zhang Y. Analysis of allergens spectrum in children with allergic rhinitis in Zhengzhou district. // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou JingWai Ke Za Zhi.* – 2015 – V.29 – P.404–406. (In Chinese). PMID: 26103656
7. Heinzerling L.M., Burbach G.J., Edenharter G., Bachert C., Bindslev-Jensen C., et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2) LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. // *Allergy.* – 2009 – V.64 – P.1498–1506. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x
8. Curin M., Reininger R., Swoboda I., Focke M., Valenta R., Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major

REFERENCES

1. Ronmark E., Bjerg A., Perzanowski M., Platts-Mills T., Lundback B. Major increase in allergic sensitization in schoolchildren from 1996 to 2006 in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124: 357–363. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.011
2. Linneberg A., Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Increasing prevalence of specific IgE to aeroallergens in an adult population: two cross-sectional surveys 8 years apart: the Copenhagen allergy study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:247–252. DOI: 10.1067/mai.2000.108312
3. Bousquet P-J, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European community respiratory health survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301–309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x
4. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:350–359. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.01.099
5. Senanayake MP, de Silva R, Jayamanna MD, Jayasinghe JA, Ratnayaka D, et al. Identification of aero-allergen sensitization in children seeking treatment for bronchial asthma at a tertiary care hospital for children in Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2014; 59:89–93. DOI: 10.4038/cmj.v59i3.7469-93.
6. Qi J, Zhao Y, Li W, Wang J, Zhang Y, Zhang Y. Analysis of allergens spectrum in children with allergic rhinitis in Zhengzhou district. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou JingWai Ke Za Zhi.* 2015;29:404–406. (In Chinese). PMID: 26103656
7. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2) LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64:1498–1506. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x
8. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(3):258–63. DOI: 10.1159/000321113

- and minor dog allergens. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2011 – V.154(3) – P.258-63. DOI: 10.1159/000321113
9. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. // *Curr Probl Dermatol* – 2011 – V.41 – P.1-34. DOI: 10.1159/000323290
 10. Gehring U., Bolte G., Borte M., Bischof W., Fahlbusch B., et al. Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. // *J Allergy Clin Immunol* – 2001 – V.108(5) – P.847-854. DOI: 10.1067/mai.2001.119026
 11. Zirngibl A., Franke K., Gehring U., von Berg A., Berdel D., et al. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2002 – V.13(6) – P.394-401. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2002.01110.x
 12. Wegienka G., Johnsson C.C., Havstad S., Ownby D.R., Nicholas C., Zoratti E.M. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. // *Clin Exp Allergy* – 2011 – V.41(7) – P.979-986. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03747.x
 13. Roduit C., Wohlgensinger J., Frei R., Bitter S., Bieli C. et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. // *J Allergy Clin Immunol* – 2011 – V.127(1) – P.179-185. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.010
 14. Langan S.M., Flohr C., Williams H.C. The role of furry pets in eczema: a systematic review. // *Arch Dermatol* – 2007 – V.143(12) – P.1570-1577. DOI: 10.1001/archderm.143.12.1570
 15. Custovic A., Simpson B.M., Simpson A., Kissen P., Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomized trial. // *Lancet* – 2001 – V.358 – P.188-193. DOI: 10.1097/00006254-200201000-00010
 16. Koopman L.P., van Strien R.T., Kerkhof M., Wijga A., Smit H.A. et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers. // *Am J Respir Crit Care Med* – 2002 – V.166 – P.307-313. DOI: 10.1164/rccm.2106026
 17. Capristo C., Romei I., Boner A.L. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. // *Allergy* – 2004 – V.59(78) – P.53-60. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00652.x
 18. Chen C.M., Sausenthaler S., Bischof W., Herbarth O., Borte M. et al. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life. // *Clin Exp Dermatol.* – 2010 – V.35 (3) – P.238-244. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03460.x
 19. Lodge C.J., Allen K.J., Lowe A.J., Hill D.J., Hosking C.S. et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. // *Clin Dev Immunol* – 2012 – V.2012 – P.1-10. DOI: 10.1155/2012/176484
 20. Pelucchi C., Galeone C., Bach J.F., La Vecchia C., Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013 – V.132(3) – P.616-622. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.009
 21. Bremner S.F., Simpson E.L. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. // *Pediatr Allergy Immunol* – 2015 – V.26 – P.646-654. DOI: 10.1111/pai.12452
 22. Haftenberger M., Laußmann D., Ellert U., Kalcklösch M., Langan U. et al. Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food llergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* – 2013 – V.56 – P.687-697. DOI: 10.3390/pharmacy6020052
 23. Björnsdóttir U.S., Jakóbinudóttir S., Runarsdóttir V., Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:189-194. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62176-x
 9. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:1-34. DOI: 10.1159/000323290
 10. Gehring U., Bolte G., Borte M., Bischof W., Fahlbusch B., et al. Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):847-854. DOI: 10.1067/mai.2001.119026
 11. Zirngibl A., Franke K., Gehring U., von Berg A., Berdel D., et al. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(6):394-401. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2002.01110.x
 12. Wegienka G., Johnsson CC, Havstad S, Ownby DR, Nicholas C, Zoratti EM. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(7):979-986. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03747.x
 13. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):179-185. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.010
 14. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1570-1577. DOI: 10.1001/archderm.143.12.1570
 15. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomized trial. *Lancet.* 2001;358:188-193. DOI: 10.1097/00006254-200201000-00010
 16. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:307-313. DOI: 10.1164/rccm.2106026
 17. Capristo C, Romei I, Boner AL. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. *Allergy.* 2004; 59(78):53-60. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00652.x
 18. Chen CM, Sausenthaler S, Bischof W, Herbarth O, Borte M et al. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(3):238-244. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03460.x
 19. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:1-10. DOI: 10.1155/2012/176484
 20. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):616-622. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.009
 21. Bremner SF, Simpson EL. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:646-654. DOI: 10.1111/pai.12452
 22. Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, Kalcklösch M, Langan U et al. Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food llergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56:687-697. DOI: 10.3390/pharmacy6020052
 23. Björnsdóttir US, Jakóbinudóttir S, Runarsdóttir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:189-194. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62176-x

23. Björnsdóttir U.S., Jakobinudóttir S., Runarsdóttir V., Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2003 - V.91 – P.189–194. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62176-x
24. Carayol N., Birnbaum J., Magnan A., Ramadour M., Lanteaume A. et al. Fel d 1 production in the cat skin varies according to anatomical sites. // *Allergy.* – 2000 – V.55 – P.570–573. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00588.x
25. Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1997 – V.100 – P.307–312.
26. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70242-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70242-2)
27. Nageotte C., Park M., Havstad S., Zoratti E., Ownby D. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006 – V.118 – P.521–522. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.049
28. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, Cramer K, Sherrill S. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. // *Immun Inflamm Dis.* – 2019 – V.7(2) – P.68–73. <https://doi.org/10.1002/iid3.244>
29. Lanzarini N M, Bentes GA, Volotão EM, Pinto MA. Use of chicken immunoglobulin Y in general virology. // *Journal Of Immunoassay & Immunochemistry.* – 2018. - V.39 - P. 235-248. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1500375>
30. Larsson A, Bålöw RM, Lindahl TL, Forsberg PO. Chicken antibodies: taking advantage of evolution--a review. // *Poultry Science.* – 1993;72:1807-1812. <https://doi.org/10.3382/ps.0721807>
31. Gherasim A, de Blay F. Does Air Filtration Work for Cat Allergen Exposure? // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2020 – V.20(6) – P.18. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00912-w>
32. Gore RB, Bishop S, Durrell B, Curbishley L, Woodcock A, Custovic A. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? // *Clin Exp Allergy.* – 2003 – V.33 – P.765–769. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01678.x>
33. van der Heide S, van Aalderen WM, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1999 – V.104(2 Pt 1) – P.447–451. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70391-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70391-x)
34. Wood R, Johnson E, Van Natta M, Chen P, Eggleston P. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998 – V.158 – P.115–120. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9712110>
35. Gherasim A, Jacob A, Schoettel F, Domis N, de Blay F. Efficacy of air cleaners in asthmatics allergic to cat in ALYATEC® environmental exposure chamber. // *Clin Exp Allergy.* – 2019 – V.50 – P.1–10. <https://doi.org/10.1111/cea.13511>
36. Poole TB, King SP, Suphioglu C. Effectiveness of vacuuming and carpet washing in the removal of the major cat allergen, Fel d 1. // *Allergy* – 2020 – V.8. <https://doi.org/10.1111/all.14356>
24. Carayol N, Birnbaum J, Magnan A, Ramadour M, Lanteaume A et al. Fel d 1 production in the cat skin varies according to anatomical sites. // *Allergy.* 2000;55:570–573. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00588.x
25. Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. // *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:307–312.
26. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70242-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70242-2)
27. Nageotte C, Park M, Havstad S, Zoratti E, Ownby D. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. // *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:521–522. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.049>
28. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, Cramer K, Sherrill S. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. // *Immun Inflamm Dis.* 2019;7(2):68–73. <https://doi.org/10.1002/iid3.244>
29. Lanzarini N M, Bentes GA, Volotão EM, Pinto MA. Use of chicken immunoglobulin Y in general virology. // *Journal Of Immunoassay & Immunochemistry.* 2018;39:235–248. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1500375>
30. Larsson A, Bålöw RM, Lindahl TL, Forsberg PO. Chicken antibodies: taking advantage of evolution--a review. // *Poultry Science.* 1993;72:1807–1812. <https://doi.org/10.3382/ps.0721807>
31. Gherasim A, de Blay F. Does Air Filtration Work for Cat Allergen Exposure? // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 14;20(6):18. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00912-w>
32. Gore RB, Bishop S, Durrell B, Curbishley L, Woodcock A, Custovic A. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? // *Clin Exp Allergy.* 2003;33:765–769. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01678.x>
33. van der Heide S, van Aalderen WM, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. // *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(2 Pt 1):447–451. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70391-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70391-x)
34. Wood R, Johnson E, Van Natta M, Chen P, Eggleston P. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. // *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:115–120. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9712110>
35. Gherasim A, Jacob A, Schoettel F, Domis N, de Blay F. Efficacy of air cleaners in asthmatics allergic to cat in ALYATEC® environmental exposure chamber. // *Clin Exp Allergy.* 2019;50:1–10. <https://doi.org/10.1111/cea.13511>
36. Poole TB, King SP, Suphioglu C. Effectiveness of vacuuming and carpet washing in the removal of the major cat allergen, Fel d 1. // *Allergy.* 2020;8. <https://doi.org/10.1111/all.14356>

Информация об авторах

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия. e-mail: apampura1@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5039-8473.

Мигачёва Наталья Бегиевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Самарский государственный медицинский

Information about the authors

Aleksandr N. Pampura, Dr. Sci. (Med.), head of Department of Allergology and clinical immunology Clinical Research Institute of Pediatrics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5039-8473. e-mail: apampura1@mail.ru

Natal'ya B. Migachyova, Can. Sci. (Med.), docent Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: 0000-0003-0941-9871. e-mail: nbmigacheva@gmail.com

университет, Самара, Россия. ORCID: 0000-0003-0941-9871. e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Варламов Евгений Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4295-725X. e-mail: evarlamov@pedklin.ru

Асманов Алан Исмаилович, к.м.н., руководитель научного отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3116-6447. e-mail: asmanov@pedklin.ru.

Вклад авторов

А.Н. Пампура — разработка концепции статьи, интерпретация информации и обсуждение;

Н.Б. Мигачева — поиск и анализ исследований по теме статьи;

Е.Е. Варламов — сбор информации и подготовка статьи к печати;

А.И. Асманов — анализ баз данных и обсуждение результатов исследований.

Evgenii E. Varlamov, Can. Sci. (Med.), senior researcher of Department of Allergology and clinical immunology, Clinical Research Institute of Pediatrics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4295-725X. e-mail: evarlamov@pedklin.ru

Alan I. Asmanov, Can. Sci. (Med.), head of Department of Acute and chronic diseases of the ear, throat and nose Clinical Research Institute of Pediatrics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3116-6447. e-mail: asmanov@pedklin.ru

Authors contribution

Aleksandr N. Pampura — development of the concept of the article, interpretation of information and discussion

Natal'ya B. Migachyova — search and analysis of studies on the topic of the article

Evgenii E. Varlamov — gathering information and preparing an article for printing

Alan I. Asmanov — analysis of databases and discussion of research results

Получено / Received: 15.10.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.4

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-32-42

Некоторая характеристика пациентов с миелодиспластическим синдромом

П.В. Липилкин¹, Ю.В. Шатохин², А.А. Мацуга^{2,3}

¹Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³Городская больница № 7, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: эпидемиологический анализ миелодиспластического синдрома. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ данных историй болезней 115 пациентов (61 мужчина и 54 женщины) с диагнозом миелодиспластический синдром, которые получали лечение в гематологическом отделении МБУЗ «Городская больница № 7 города Ростова-на-Дону» в период с 2010 по 2019 гг. **Результаты:** наиболее вероятными сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые, которые являются основной причиной внезапной смерти, и эндокринные, что в совокупности влияет на исходы миелодиспластического синдрома. **Выводы:** отсутствуют алгоритмы оценки индивидуального риска, которые могли бы определять целесообразность терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом, чья продолжительность жизни больше зависит от течения сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, клиническая эпидемиология, факторы риска, коморбидность.

Для цитирования: Липилкин П.В., Шатохин Ю.В., Мацуга А.А. Некоторая характеристика пациентов с миелодиспластическим синдромом. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):32-42. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-32-42.

Контактное лицо: Липилкин Павел Викторович, leeletter@ro.ru.

Some characteristics of patients with myelodysplastic syndrome

P.V. Lipilkin¹, Yu.V. Shatokhin², A.A. Matsuga^{2,3}

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

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³City Hospital № 7, Rostov-on-Don, Russia

Objective: epidemiological analysis of myelodysplastic syndrome, based on the available retrospective data. **Materials and methods:** a retrospective analysis of the medical history data of 115 patients (61 men and 54 women) with a diagnosis of myelodysplastic syndrome who received treatment in the hematology department of the «City Hospital № 7 of the city of Rostov-on-Don» in the period from 2010 to 2019. **Results:** the most likely comorbidities were cardiovascular diseases, which are the main cause of sudden death, and endocrine diseases, which together influence the outcome of myelodysplastic syndrome. **Conclusions:** there are no individual risk assessment algorithms that could determine the goal setting of therapy in patients with myelodysplastic syndrome, whose life expectancy depends more on the course of concomitant diseases.

Key words: myelodysplastic syndrome, clinical epidemiology, risk factors, comorbidity.

For citation: Lipilkin P.V., Shatokhin Yu.V., Matsuga A.A. Some characteristics of patients with myelodysplastic syndrome in Rostov-on-Don. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):32-42. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-32-42.

Corresponding author: Pavel V. Lipilkin, leeletter@ro.ru.

Введение

На данный момент в Российской Федерации не существует единого государственного реестра миелодиспластического синдрома (МДС), причём это — общемировая действительность [1]. Тем не менее, неоднократно продемонстрировано, что заболеваемость МДС недооценивается [2]. Однако

исследователи всё же пытаются ответить на базовые вопросы об этиологии, факторах риска и частоте возникновения этого заболевания.

По результатам исследований [3, 4], показано, что 5 – 10 % пожилых людей приобретают более одной мутации соматических клеток, тогда как молодые люди менее склонны к возникновению клонального гемопоэза с соматическими мутациями. Это позволяет предполагать,

что происхождение МДС связано с поэтапным приобретением онкогенных мутаций в соматических клетках в течение жизни с максимальной вероятностью при возрасте старше 60 лет [5].

Ряд исследователей предпринимал попытки поиска причин мутаций в соматических клетках, которые индуцируют развитие МДС de novo (табакокурение, употребление алкоголя, ожирение, радиация, пестициды, цитостатические лекарственные препараты (ЛП), некоторые химикаты) [6, 7, 8]. Однако в большинстве исследований не было выявлено достоверной корреляции между развитием МДС и воздействием предполагаемого этиологического фактора [9]. Поэтому заболевание, скорее всего, является полиэтиологичным и выделение одного этиологического фактора не представляется возможным.

Также у течения МДС есть такое свойство, как трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [10]. Группа пожилых людей с диагнозом МДС гетерогенна в прогнозе и часто, помимо риска трансформации в ОМЛ, имеет другие сопутствующие заболевания, которые могут значительно повлиять на их выживание, поэтому до конца не ясно, что должно являться главным целеполаганием в назначаемой терапии в этой группе пациентов [11, 12].

Цель исследования — эпидемиологический анализ клинических случаев МДС на основании имеющихся ретроспективных данных.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ данных историй болезней 115 пациентов (61 мужчина и 54 женщины) с диагнозом МДС, которые получали лечение в гематологическом отделении МБУЗ «Городская больница № 7 города Ростова-на-Дону» в период с 2010 по 2019 гг. Все пациенты — городские жители.

Большинство пациентов ($61 \pm 4,5\%$) — пожилые и старческие люди (≥ 60 лет), по возрастным категориям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Самой частой причиной поступления пациентов в гематологическое отделение были обнаруженные нарушения в общем анализе крови (рис. 1), в частности, долго сохраняющаяся анемия.

Пациенты при обследовании получали основной диагноз, согласно классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани 2017 [13] и регистрировались все существующие типы МДС (рис. 2).

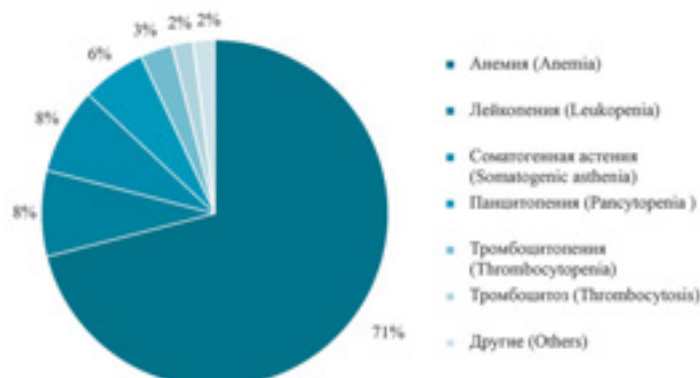


Рисунок 1. Заключение, на основании которых пациентов направляли для консультации гематолога (n = 115)
Figure 1. Conclusions on the basis of which patients were referred for consultation with a hematologist (n = 115)



Рисунок 2. Удельный вес верифицированных типов миелодиспластического синдрома (n = 115)
Figure 2. The proportion of verified types of myelodysplastic syndrome (n = 115)

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 63 года (17 – 82). При этом медиана возраста женщин на момент постановки диагноза составила 63 (17 – 82), мужчин — 64 (41 – 81).

В контрольную группу вошло 32 госпитализированных пациентов обоего пола терапевтического профиля без гематологических заболеваний в анамнезе, но сопоставимые по возрасту и месту жительства. В анкете были представлены следующие вопросы:

Табакокурение?

- Употребление алкоголя (более двух раз в месяц)?
- Вредные условия труда (работа в сельском хозяйстве, атомной промышленности или энергетике, ликвидатор аварии ЧАЭС)?
- Гематологические заболевания у ближайших родственников, включая гемобластозы?

Также совместно с анкетированием производился расчет индекса массы тела (ИМТ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel. Проводился расчет относительных величин, показателей относительного риска, а также анализ данных с использованием непараметрического статистического критерия хи-квадрат Пирсона при уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов имело очень низкий или низкий риск прогрессирования МДС, на основании шкал IPSS-R и WPSS [14, 15] (табл. 1).

Индекс коморбидности Charlson [16] в среднем составил $4 \pm 0,3$, что соответствует 77 % 10-летней выживаемости. Производилась оценка по шкале коморбидности MDS-CI [17] (табл. 2), которая выявила наибольший удельный вес пациентов промежуточного риска, что отражает увеличение риска смерти от причин, не связанных с трансформацией в ОМЛ.

У 11 ($9,5 \pm 2,7$ %) пациентов МДС трансформировался в ОМЛ, а продолжительность заболевания от МДС до ОМЛ в среднем составила $12 \pm 1,5$ месяцев. У 21 ($18 \pm 3,6$ %) пациента (9 мужчин и 12 женщин) зарегистрированы повторные госпитализации. Летальность составила $3 \pm 1,7$ %. Длительность терапии составила от 0,5 до 1 месяца.

Наиболее вероятными сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые (ССЗ), которые являются основной причиной внезапной смерти, и эндокринные (рис. 3), что в совокупности влияет на исходы у пациентов.

У 38 ($33 \pm 4,4$ %) пациентов возник гемосидероз органов. Возникновение этого состояния зависит от течения МДС, а именно появления зависимости от гемотрансфузий, которая была у 43 ($37 \pm 4,5$ %) пациентов, то есть индивидуально проводилась минимум одна гемотрансфузия каждые 8 недель на протяжении 4 месяцев.

Уровень лактатдегидрогеназы в крови был измерен 64 пациентам, но без определения изоформы. У 59 ($92 \pm 3,4$ %) пациентов регистрировался повышенный уровень этого фермента (> 225 Ед/л), из них у 54 ($92 \pm 3,6$ %) индекс Mentzer составил больше 13 с сопряжённым повышением количества сывороточного железа, ферритина (> 1000 мкг/л при трёхкратном измерении) и процента сатурации железом у 32 ($59 \pm 6,7$ %) пациентов при дублировании у них в заключениях наличия гемосидероза органов после проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

При анализе возможных факторов риска у 8 ($7 \pm 2,4$ %) пациентов зарегистрировано ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$), 9 ($8 \pm 2,5$ %) табакокурение и только 6 (5 ± 2 %) в анамнезе отмечали вредные условия труда (табл. 3). У 4 ($3 \pm 1,7$ %) была обнаружена ВИЧ-инфекция (при этом антиретровирусную терапию на момент исследования получали 2) и 3 ($3 \pm 1,5$ %) были инфицированы гепатитом С.

Таблица / Table 1

Распределение пациентов в зависимости от группы риска (n = 115)
Distribution of patients depending on the risk group (n = 115)

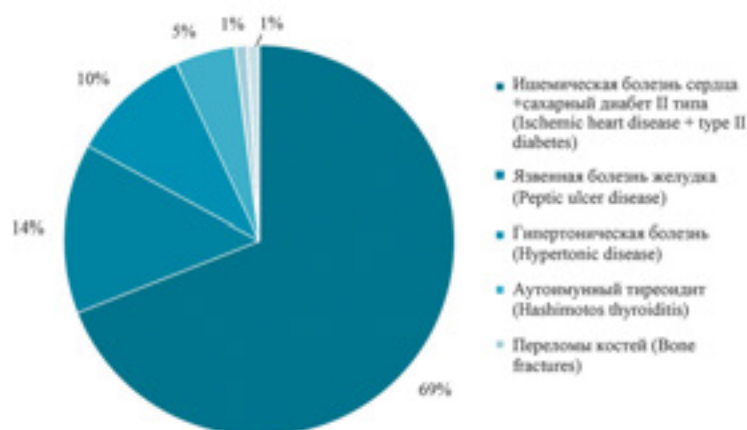
	Очень низкий / Very low	Низкий / Low	Промежуточный / Intermediate	Высокий / High	Очень высокий / Very high	Всего / Total
IPSS-R	40 ($35 \pm 4,4$ %)	36 ($31 \pm 4,3$ %)	6 (5 ± 2 %)	19 (17%)	14 ($12 \pm 3,5$ %)	115 (100%)
WPSS	33 ($28 \pm 4,2$ %)	30 (26 ± 4 %)	17 ($15 \pm 3,3$ %)	25 ($22 \pm 3,9$ %)	10 ($9 \pm 2,6$ %)	115 (100%)

Таблица / Table 2

Распределение пациентов по шкале MDS-CI (n = 115)
Distribution of patients on the MDS-CI scale (n = 115)

	Низкий / Low	Промежуточный / Intermediate	Высокий / High	Всего / Total
Распределение пациентов по группам риска MDS-CI / <i>Distribution of patients by risk groups MDS-CI</i>	15 (13 ± 3 %)	79 ($69 \pm 4,3$ %)	21 ($18 \pm 3,6$ %)	115 (100%)
Возраст пациентов (медиана, годы) / <i>Patient age (median, years)</i>	32 (17-46)	54 (41-67)	71 (60-82)	

А



Б

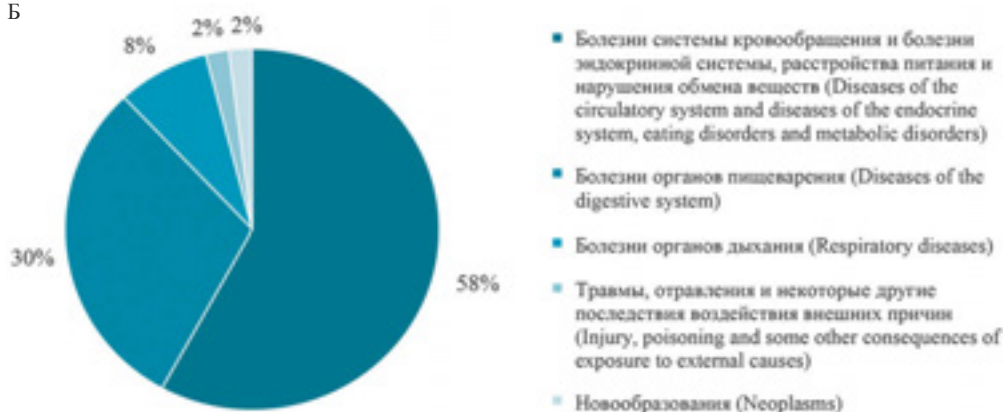


Рисунок 3. Удельный вес сопутствующих заболеваний, по рубрикам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (А) и по верифицированным диагнозам (Б) (n=115)

Figure 3. The proportion of concomitant diseases by headings of the International Classification of Diseases of the 10th revision (A) and by verified diagnoses (B) (n = 115)

Продолжительность консервативной терапии в стационаре в среднем составила $16,4 \pm 0,6$ дней, а медиана количества назначаемых ЛП составила 5. Были обнаружены рекомендации групп ЛП с недоказанной эффективностью таких, как гепатопротекторов [18, 19] или ноотропов [20, 21, 22] 24 ($21 \pm 3,8$ %) пациентам. Ранжирование ЛП по частоте назначения показало, что самой назначаемой является антигипертензивная группа (рис. 4).

Молекулярно-генетические исследования и исследования на онкомаркеры прошли 24 ($21 \pm 3,8$ %) пациента (табл. 4 и 5).

Обсуждение

Возраст постановки диагноза МДС не имел различий по полу. Больных мужчин было незначительно больше, чем женщин. Но по результатам нельзя назвать МДС однозначно старческим заболеванием. Вероятнее, болезнь появляется в среднем возрасте и протекает без клинических проявлений [4, 23] по типу клонального гемопоэза с неопределённым потенциалом (СНП), так как большин-

ство пациентов имело очень низкий и низкий риск трансформации МДС в ОМЛ, по прогностическим шкалам IPSS-R и WPSS, а коморбидные заболевания препятствовали верификации и интерпретации самостоятельного онкогематологического процесса. Полученные данные, по шкале IPSS-R, являются надёжными предикторами по прогнозу выживаемости [24], но пациенты с СНП имеют повышенный риск смерти от ССЗ [25, 26].

Частым сопутствующим заболеванием были ССЗ, включая сахарный диабет II типа (СД II), как эквивалента ИБС [27]. СД II является значимым коморбидным заболеванием при прогнозе выживаемости пациентов с МДС [28].

В исследовании была попытка установить факторы риска для возникновения МДС. Было обнаружено повышение частоты исходов в группе МДС с гематологическими заболеваниями у ближайших родственников, но с отсутствием статистической значимости. Однако курение, употребление алкоголя, ожирение, потенциально вредные условия труда оказались установлены как факторы устойчивости. Такой феномен можно объяснить явлением конфаундинга. В анамнезе не у всех пациентов могли

Таблица / Table 3

Показатели относительного риска МДС в сравнении с контрольной группой анкетирования
Indicators of the relative risk of MDS in comparison with the control group of the questionnaire

Фактор риска <i>Risk factor</i>	Присутствие фактора риска (+) / Отсутствие фактора риска (-) <i>Presence of a risk factor (+) / Absence of a risk factor (-)</i>	Количество пациентов подверженных фактору риска (n) <i>Number of patients at risk (n)</i>	Контрольная группа пациентов <i>Control group of patients</i>	Пациенты с миелодиспластическим синдромом <i>Patients with myelodysplastic syndrome</i>	Относительный риск (RR), 95 % Доверительный интервал (CI) <i>Relative risk (RR), 95 % Confidence interval (CI)</i>	Уровень значимости <i>p-value</i>
Табакокурение <i>Smoking</i>	+	20	11	9	0,5 (0,3 – 0,9)	p=0,0001
	-	127	21	106		
Употребление алкоголя (более одного раза в месяц) <i>Drinking alcohol (more than once a month)</i>	+	8	5	3	0,5 (0,2 – 1,1)	p=0,004
	-	139	27	112		
Ожирение <i>Obesity</i>	+	22	14	8	0,4 (0,2 – 0,7)	p=0,00001
	-	125	18	107		
Вредные условия труда (работа в сельском хозяйстве, в атомной промышленности или энергетике, ликвидатор аварии на ЧАЭС) <i>Harmful working conditions (work in agriculture, in the nuclear industry or energy, liquidator of the Chernobyl accident)</i>	+	10	6	4	0,5 (0,2 – 1,1)	p=0,002
	-	137	26	111		
Гематологические заболевания у ближайших родственников <i>Hematological diseases in relatives</i>	+	20	3	17	1,1 (0,9 М 1,4)	p=0,4



Рисунок 4. Соотношение назначения разных групп препаратов.
Figure 4. Correlation between prescribing different groups of drugs.

Таблица / Table 4

Частота обнаружения аномалий генов
Frequency of detection of gene abnormalities

Функция генов / <i>Gene function</i>	Ген / <i>Gene</i>	Процент обнаружения аномалий от количества исследований / <i>Anomaly detection percentage of the number of studies</i>
Сплайсинг / <i>RNA splicing</i>	SF3F2	46 ± 10 %, n = 24
	U2AF1	44 ± 10 %, n = 23
Тирозинкиназный сигналинг / <i>Tyrosine kinase</i>	JAK2	21 ± 9 %, n = 19
Метилирование ДНК / <i>DNA methylation</i>	IDH2	5 ± 5 %, n = 19

Таблица / Table 5

Частота обнаружения онкомаркёров
Frequency of detection of tumor markers

Онкомаркёр / <i>Oncomarker</i>	Процент обнаружения от количества исследований / <i>Detection percentage of the number of studies</i>
Раково-эмбриональный антиген (РЭА) / <i>Carcinoembryonic antigen (CEA)</i>	54 ± 14 %, n = 13
Специфический антиген простаты (ПСА) / <i>Prostate-specific antigen (PSA)</i>	36 ± 15 %, n = 11
Раковый антиген СА 19-9 / <i>Carbohydrate antigen 19-9</i>	53 ± 12 %, n = 17

отражаться вредные привычки или, наоборот, пациенты в бремя болезни начинали вести здоровый образ жизни. При этом существенным недостатком проводимого анкетирования оказалось отсутствие оценки компетентности респондентов в вопросах их здоровья.

Установлено, что распространённым осложнением от получаемой терапии является гемосидероз органов и 48 пациентов имели зависимость от гемотрансфузий. Однако лишь 21 пациент был повторно госпитализирован. В таком случае можно предположить, что повторные госпитализации осуществлялись частью пациентов в другие клиники. У небольшой части пациентов были гемоконтактные инфекции. Следовательно, обеспечение безопасности гемотрансфузии у пациентов с МДС не является решённым.

Данные других исследований показывают, что пациенты с низким риском трансформации МДС в ОМЛ умирают от осложнений, связанных именно с влиянием МДС на сопутствующие заболевания [29]. То есть клинически значимы сами последствия костномозговой недостаточности, но и ОМЛ после трансформации МДС является устойчивым к существующей терапии [30, 31]. Учитывая зарегистрированные повторные госпитализации и трансформации МДС в ОМЛ, можно предполагать, что клональная эволюция при МДС протекает с приобретением устойчивости к терапии и является триггером трансформации в ОМЛ.

В листах назначения были ЛП, которые не регламентированы клиническими рекомендациями по лечению

МДС. Учитывая частоту назначения и количество применения определённых ЛП, вероятность предотвратить неудачные лекарственные комбинации снижается [32, 33]. С другой стороны, большое количество назначенных ЛП было обусловлено наличием сопутствующих заболеваний, которые наряду с основным диагнозом могли стать причиной смерти или частого рецидива, но и это создаёт трудности, так как при совместном приёме трёх и более ЛП пациенты перестают принимать большинство из них [34, 35, 36, 37, 38, 39].

Вместе с тем невозможно предложить технологии предотвращения МДС или его скрининга. Опираясь на мировой опыт, скрининг может нести больше негативного [40, 41, 42, 43] при условии, что клинически значимый МДС и так выявляется в большинстве случаев, но не считается частым онкогематологическим заболеванием. Нельзя утверждать, что скрининг на МДС приведёт к улучшению выживаемости.

Несмотря на то, что пациенты получали положительные результаты на онкомаркёры, это не всегда отражалось в верифицированных диагнозах других онкологических заболеваний. Можно предполагать, что часть пациентов была подвержена гипердиагностике и получением ложноположительных результатов. Проводимый пациентам анализ ПСА может указывать на любую патологию предстательной железы, что приводит к частым ложноположительным результатам [44, 45].

Необходимо учесть, что пациентам, которые прошли молекулярно-генетические тестирования, в индивиду-

альном порядке проводился поиск аномалий более чем в одном гене. Поэтому с нарастанием актуальности молекулярно-генетических методов исследования при МДС [46, 47, 48] появляется спрос на подобные исследования. Но на данный момент любые генетические тесты не рекомендованы клиническими рекомендациями по диагностике и лечению МДС взрослых [49, 50]. Это обусловлено их неоднозначным клиническим значением и сложностью в интерпретации.

Выводы

Большинство пациентов входит в группы очень низкого и низкого риска согласно шкалам IPSS-R и WPSS, что даёт возможность их лечения в амбулаторном порядке. Для этого ещё предстоит переосмыслить МДС, как заболевание среднего возраста и разработать дополнительные критерии индивидуального риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., Strom S.S., Merritt W.D., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States 2001-2004 using data from the NAACCR and SEER programs. // *Blood*. – 2008. – V. 112(1). – P. 45-52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858
2. Cogle C.R. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. // *Curr Hematol Malig Rep*. – 2015. – Vol. 10 – №3. – P. 272-81. DOI: 10.1007/s11899-015-0269-y
3. Xie M., Lu C., Wang J., McLellan M.D., Johnson K.J., et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. // *Nat Med*. – 2014. – Vol. 20. – P. 1472-18. DOI: 10.1038/nm.3733
4. Genovese G., Kahler A.K., Handsaker R.E., Lindberg J., Rose S.A., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371(26). – P. 2477-87. DOI:10.1056/NEJMoa1409405
5. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – P. 2454-65. DOI:10.1182/blood-2012-03-420489
6. Avgerinou C., Giannazi I., Theodoropoulou S., Lazaris V., Kolliopoulou G., et al. Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. // *Hematology*. – 2017. – Vol. 22. – №7. – P. 420-429. DOI:10.1080/10245332.2016.1277006
7. Neukirchen J., Schoonen W.M., Strupp C., Gattermann N., Aul C., et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. // *Leuk Res*. – 2011. – Vol. 35. – P. 1591-1596. DOI:10.1016/j.leukres.2011.06.001
8. Iwanaga M., Hsu W.L., Soda M., Takasaki Y., Tawara M., et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29. – P. 428-434. DOI:10.1200/JCO.2010.31.3080
9. Du Y., Fryzek J., Sekeres M.A., Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS) // *Leuk Res*. – 2009. – Vol. 9. – P. 9. DOI:10.4172/1747-0862.1000217
10. Schmalzing M., Aringer M., Bornhäuser M., Atta J. Myelodysplastic syndrome, acute leukemia and stem cell transplantation. // *Z Rheumatol*. – 2017. – Vol. 76. – №2. – P. 26-32. DOI:10.1007/s00393-017-0369-2

Рассмотренные факторы риска (табакокурение, употребление алкоголя, ожирение, вредные условия труда, гематологические заболевания у ближайших родственников) несут значение в прогрессировании сопутствующих заболеваний.

Таким образом, отсутствуют алгоритмы оценки индивидуального риска, которые могли бы определять целесообразность терапии у пациентов с МДС, чья продолжительность жизни больше зависит от течения сопутствующих заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45-52. doi: 10.1182/blood-2008-01-134858
2. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10(3):272-81. doi: 10.1007/s11899-015-0269-y
3. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20(12):1472-8. doi: 10.1038/nm.3733
4. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489
6. Avgerinou C, Giannazi I, Theodoropoulou S, Lazaris V, Kolliopoulou G, et al. Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. *Hematology*. 2017;22(7):419-429. doi: 10.1080/10245332.2016.1277006
7. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011;35(12):1591-6. doi: 10.1016/j.leukres.2011.06.001
8. Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):428-34. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3080
9. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010;34(1):1-5. doi: 10.1016/j.leukres.2009.08.006
10. Schmalzing M, Aringer M, Bornhäuser M, Atta J. Myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie und Stammzelltransplantation [Myelodysplastic syndrome, acute leukemia and stem cell transplantation]. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 2):26-32. (In German). DOI: 10.1007/s00393-017-0369-2
11. Falantes JF, Calderón C, Márquez Malaver FJ, Alonso D, Martín Noya A, et al. Clinical prognostic factors for survival and risk of progression to acute myeloid leukemia in pa-

11. Falantes J.F., Calderón C., Márquez Malaver F.J., Alonso D., Martín Noya A., et al. Clinical prognostic factors for survival and risk of progression to acute myeloid leukemia in patients with myelodysplastic syndromes with less than 10% bone marrow blasts and non unfavorable cytogenetic categories. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2013. – Vol. 13. – P. 144-152. DOI: 10.1016/j.clml.2012.09.013
12. Falantes J., Garcia-Manero G. Does the concept of lower-risk myelodysplastic syndrome need to be revisited? // *Leuk Res.* – 2015. – Vol. 39. – P. 1003-1005. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.06.010
13. Bruneau J., Molina T.J. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. // In: van Krieken J. (eds) *Encyclopedia of Pathology. Encyclopedia of Pathology.* Springer, Cham. – 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-28845-1_3817-1
14. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. // *Blood.* – 1997. – Vol. 89. – P. 2079-2088. PMID: 9058730.
15. Malcovati L., Porta M.G., Pascutto C., Invernizzi R., Boni M., et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making. // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7594-7603. DOI:10.1200/JCO.2005.01.7038
16. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. // *J Chron Dis* – 1987. – Vol. 40. – P. 373-383. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
17. Della Porta M.G., Malcovati L., Strupp C., Ambaglio I., Kuendgen A., et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96. – P. 441-449. DOI: 10.3324/haematol.2010.033506
18. Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F., Schenker S.; Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of Polyenylphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2003. – Vol. 27. – №11. – P. 1765-1771. DOI:10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80
19. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – №2. DOI:10.1002/14651858.cd002235.pub2
20. Ricci S., Celani M.G., Cantisani T.A., Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2012. – №9. DOI:10.1002/14651858.cd000419.pub2
21. Flicker L., Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2004. – №1. DOI: 10.1002/14651858.CD001011
22. Al Hajeri A., Fedorowicz Z., Omran A., Tadmouri G.O. Piracetam for reducing the incidence of painful sickle cell disease crises. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* – 2007. – №2. DOI: 10.1002/14651858.CD006111.pub2
23. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V., et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – №26. – P. 2488-2498. DOI:10.1056/NEJMoa1408617
24. Voso. M.T., Fenu S., Latagliata R., Buccisano F., Piciocchi A., et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) Predicts Survival and Leukemic Evolution of Myelodysplastic Syndromes Significantly Better Than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: Validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – №21. – P. 2671-2677. DOI:10.1200/jco.2012.48.0764
25. Fuster J.J., MacLauchlan S., Zuriaga M.A., Polackal M.N., Ostricker A.C., et al. Clonal hematopoiesis associated with patients with myelodysplastic syndromes with < 10% marrow blasts and non-unfavorable cytogenetic categories. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):144-52. DOI: 10.1016/j.clml.2012.09.013
12. Falantes J.F., Garcia-Manero G. Does the concept of lower-risk myelodysplastic syndrome need to be revisited? *Leuk Res.* 2015;39(10):1003-5. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.06.010
13. Bruneau J., Molina T.J. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. In: van Krieken J. (eds) *Encyclopedia of Pathology. Encyclopedia of Pathology.* Springer, Cham. – 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-28845-1_3817-1
14. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88. PMID: 9058730.
15. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-603. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.7038
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
17. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2011;96(3):441-9. DOI: 10.3324/haematol.2010.033506
18. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S; Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(11):1765-72. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80
19. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002235. doi: 10.1002/14651858.CD002235.pub2.
20. Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD000419. doi: 10.1002/14651858.CD000419.pub2
21. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD001011. doi: 10.1002/14651858.CD001011
22. Al Hajeri AA, Fedorowicz Z, Omran A, Tadmouri GO. Piracetam for reducing the incidence of painful sickle cell disease crises. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD006111. DOI: 10.1002/14651858.CD006111.pub2
23. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2488-2498. DOI:10.1056/NEJMoa1408617
24. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2671-7. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0764
25. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostricker AC, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355(6327):842-847. doi: 10.1126/science.aag1381
26. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719

- TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. // *Science*. – 2017. – Vol. 355. – №6327. – P. 842-847. DOI:10.1126/science.aag1381
26. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., Gibson C.J., Bick A.G., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – P. 111-121. DOI:10.1056/NEJMoa1701719
 27. Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Махнева Е.А., Еменева И.В. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. // *Артериальная гипертензия*. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 414-424. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424
 28. Falantes J.F., Márquez-Malaver F.J., Knight T., Calderón-Cabrerá C., Martino M.L., et al. The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome*. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2016. – Vol. 58. – №8. – P. 1895-1901. DOI:10.1080/10428194.2016.1267350
 29. Dayyani F., Conley A.P., Strom S.S., Stevenson W., Cortes J.E., et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – P. 2174-2179. DOI:10.1002/cncr.24984
 30. Welch J.S., Petti A.A., Miller C.A., Fronick C.C., O'Laughlin M., et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – №21. – P. 2023-2036. DOI:10.1056/NEJMoa1605949
 31. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., Jonas B.A., Arellano M., et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. // *Blood*. – 2019. – Vol. 133. – №1. – P. 7-17. DOI:10.1182/blood-2018-08-868752
 32. Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Price J.F., Belch J.F., et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – №10145. – P. 387-398. DOI:10.1016/s0140-6736(18)31133-4
 33. Лузина Е.В., Ларева Н.В., Жилина А.А., Жигжитова Е.Б., Устинова Е.Е. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ишемической болезнью сердца. Лечение и профилактика. // *Российский медицинский журнал*. – 2017. – Vol. 23. – №6. – P. 327-330. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-6-327-330
 34. Tomaszewski M., White C., Patel P., Masca N., Damani R., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. – P. 855-861. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063
 35. Ector G.I.C.G., Govers T.M., Westerweel P.E., Grutters J.P.C., Blijlevens N.M.A. The potential health gain and cost savings of improving adherence in chronic myeloid leukemia. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2019. – P. 1-8. DOI: 10.1080/10428194.2018.1535113
 36. Hall A.E., Paul C., Bryant J., Lynagh M.C., Rowlings P., et al. To adhere or not to adhere: rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2016. – №97. – P. 247-262. DOI:10.1016/j.critrevonc.2015.08.025
 37. Kekäle M., Talvensaaari K., Koskenvesa P., Porkka K., Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. // *Patient Prefer Adherence*. – 2014. – Vol. 8. – P. 1619-1627. DOI:10.2147/PPA.S70712
 37. Musikhina N.A., Gapon L.I., Petelina T.I., Makhneva E.A., Emeneva I.V. Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2016;22(4):414-424. (In Russ.) DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424
 38. Falantes J.F., Márquez-Malaver F.J., Knight T., Calderón-Cabrerá C., Martino M.L., et al. The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(8):1893-1902. DOI: 10.1080/10428194.2016.1267350
 39. Dayyani F., Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010;116(9):2174-9. DOI: 10.1002/cncr.24984
 40. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2023-2036. DOI: 10.1056/NEJMoa1605949
 41. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752
 42. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018;392(10145):387-399. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4
 43. Luzina E.V., Lareva N.V., Zhilina A.A., Zhigzhitova E.B., Ustinova E.E. The erosive ulcerous lesions of upper part of gastrointestinal tract in patients with ischemic heart disease: treatment and prevention. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017;23(6):327-330. (In Russ.) DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-6-327-330
 44. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305063
 45. Ector GICG, Govers TM, Westerweel PE, Grutters JPC, Blijlevens NMA. The potential health gain and cost savings of improving adherence in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(6):1485-1492. DOI: 10.1080/10428194.2018.1535113
 46. Hall AE, Paul C, Bryant J, Lynagh MC, Rowlings P, et al. To adhere or not to adhere: Rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:247-62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.025
 47. Kekäle M, Talvensaaari K, Koskenvesa P, Porkka K, Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1619-27. DOI: 10.2147/PPA.S70712
 48. Yeoh A, Collins A, Fox K, Shields S, Ritchie P, et al. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(1):38-42. DOI: 10.1080/08880018.2016.1276235
 49. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*. 1996;348(9024):383-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)01073-2
 50. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from

38. Yeoh A., Collins A., Fox K., Shields S., Ritchie P., et al. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. // *Pediatric Hematology and Oncology*. – 2017. – Vol. 34. – №1. – P. 38-41. DOI:10.1080/08880018.2016.1276235
39. Haynes R.B., McKibbin K.A., Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – №9024. – P. 383-386. DOI:10.1016/s0140-6736(96)01073-2
40. Krogsbøll L.T., Jørgensen K.J., Gøtzsche P.C. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №1. Art. No.: CD009009. DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub3.
41. Prasad V., Lenzer J., Newman D.H. Why cancer screening has never been shown to “save lives”—and what we can do about it. // *BMJ*. – 2016. – Vol. 352. h6080. DOI:10.1136/bmj.h6080
42. Brawley O.W., Kramer B.S. Cancer screening in theory and in practice. // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 293-300. DOI:10.1038/bjc.2013.427
43. Zahl P.H., Jørgensen K.J., Gøtzsche P.C. Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. // *Br J Cancer*. – 2013. – Vol. 109. – P. 2014-2019. DOI:10.1038/bjc.2013.427
44. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.J., Ciatto S., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – №13. – P. 1320-1328. DOI:10.1056/NEJMoa0810084
45. Draisma G., Boer R., Otto S.J., van der Cruisen I.W., Damhuis R.A.M., et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2003. – Vol. 95. – №12. – P. 868-878. DOI:10.1093/jnci/95.12.868
46. Bejar R., Stevenson K.E., Caghey B., Lindsley R.C., Mar B.G., et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. // *J. Clin. Oncol*. – 2014. – Vol. 32. – P. 2691-2698. DOI:10.1200/JCO.2013.52.3381
47. Gill H., Leung A.Y., Kwong Y.L. Molecular and Cellular Mechanisms of Myelodysplastic Syndrome: Implications on Targeted Therapy. // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17. – №4. – P. 444-451. DOI:10.3390/ijms17040440
48. Kwok B., Hall J.M., Witte J.S., Xu Y., Reddy P., et al. MDS associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenia of undetermined significance. // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 2355-2361. DOI:10.1182/blood-2015-08-667063
49. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. // *Гематология и трансфузиология*. – 2016. – Т. 61 № 1S (4). – С. 3-5. eLIBRARY ID: 21689282
50. Fenaux P., Haase D., Sanz G.F., Santini V., Buske C., & ESMO Guidelines Working Group (2014). Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol*. – 2014. – V.25 Suppl 3:iii57-69. DOI: 10.1093/annonc/mdu180
- disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD009009. DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub3
41. Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to “save lives”—and what we can do about it. *BMJ*. 2016;352:h6080. doi: 10.1136/bmj.h6080
42. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):293-300. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.107
43. Zahl PH, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. *Br J Cancer*. 2013;109(7):2014-9. DOI: 10.1038/bjc.2013.427
44. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1320-28. DOI:10.1056/NEJMoa0810084
45. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruisen IW, Damhuis RAM, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(12):868-78. DOI:10.1093/jnci/95.12.868
46. Bejar R, Stevenson KE, Caghey B, Lindsley RC, Mar BG, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2691-8. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.3381
47. Gill H, Leung AY, Kwong YL. Molecular and Cellular Mechanisms of Myelodysplastic Syndrome: Implications on Targeted Therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):440. DOI: 10.3390/ijms17040440
48. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(21):2355-61. DOI: 10.1182/blood-2015-08-667063
49. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Semochkin S.V., Afanasyev B.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes in adults. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(1S (4)):3-5. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21689282
50. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii57-69. DOI: 10.1093/annonc/mdu180

Информация об авторах

Липилкин Павел Викторович, ассистент кафедры «Биология и общая патология» Донского государственного технического университета, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3220-2753. E-mail: leeleter@ro.ru

Information about the authors

Pavel V. Lipilkin, assistant of the Department of Biology and general pathology, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3220-2753. E-mail: leeleter@ro.ru.

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Мацуга Андрей Александрович, заведующий гематологическим отделением МБУЗ «Городская больница № 7 города Ростова-на-Дону», ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

Yuri V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Hematology and Transfusiology with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Andrey A. Matsuga, MD of the Department of Hematology in «City Hospital No. 7 of the city of Rostov-on-Don», assistant of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: andrey.matsuga@yandex.ru

Вклад авторов

П.В. Липилкин — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных;

П.В. Липилкин, Ю.В. Шатохин, А.А. Мацуга — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors contribution

P.V. Lipilkin — research design development, data analysis;

P.V. Lipilkin, Yu.V. Shatokhin, A.A. Matsuga — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 22.08.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.12-008.318-009.27:616.895.4

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-43-50

Вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией напряжения как фактор риска неблагоприятного кардиального прогноза: взаимосвязь с аффективными симптомами депрессивного спектра

А.О. Лобэ^{1,2}, А.И. Чеботова¹, Д.Н. Иванченко^{1,2}, Н.П. Дорофеева^{1,2},
А. С. Плескачев², Е.Ю. Радченко², С.В. Шлык¹

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

²Ростовская клиническая больница ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр»
Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить показатели variability сердечного ритма (BCP) у пациентов с стабильной стенокардией напряжения в зависимости от наличия субклинических симптомов депрессии, определить влияние аффективных симптомов на клинические исходы в течение 12 месяцев наблюдения. **Материалы и методы:** в исследование включён 121 пациент мужского пола со стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов, госпитализированных для консервативного лечения и планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием. Проводилась оценка выраженности аффективных симптомов и BCP. **Результаты:** пациенты с симптомами депрессии в группе консервативного лечения имели низкие показатели SDNN; у пациентов с нарушением психоэмоционального фона группы хирургического лечения были выявлены различия по всем временным параметрам BCP (SDNN, SDANN, SDNN, rMSSD pNN50). Клинически неблагоприятный исход в виде наступления промежуточных точек в течение 12 месяцев наблюдения чаще регистрировался в группах с аффективными симптомами. **Выводы:** наличие аффективных симптомов депрессивного спектра у пациентов со стабильной стенокардией напряжения сопровождается низкими показателями BCP, что связано с ухудшением кардиального прогноза.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, стабильная стенокардия напряжения, симптомы депрессии

Для цитирования: Лобэ А.О., Чеботова А.И., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Плескачев А. С., Радченко Е.Ю., Шлык С.В. Variability сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией напряжения как фактор риска неблагоприятного кардиального прогноза: взаимосвязь с аффективными симптомами депрессивного спектра. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):43-50. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-43-50.

Контактное лицо: Александра Ованесовна Лобэ, alexandra.ter-akopyan@yandex.ru.

Heart rate variability in patients with stable angina pectoris as a risk factor for adverse clinical prognosis: relationship with affective depressive symptoms

A.O. Lobe^{1,2}, A.I. Chebotova¹, D.N. Ivanchenko^{1,2}, N.P. Dorofeeva^{1,2},
A.S. Pleskachev², E.Yu. Radchenko², S.V. Shlyk¹

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

²Rostov clinical hospital FGBUZ «Southern district medical center» of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to investigate the heart rate variability (HRV) parameters of patients with a stable angina pectoris depending of presence depressive disorders; to identify the influence of affective symptoms on the clinical outcome during 12 months of observation. **Material and methods:** there are 121 male patients included in research with a stable angina pectoris II – III functional classes, hospitalized for a drug treatment and planned percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting. The severity of affective symptoms and HRV are being assessed. **Results:** patients with depressive symptoms in the conservative treatment group had low SDNN level; patients with psychoemotional disorders in the surgical treatment group had differences by all HRV parameters (SDNN, SDANN, SDNN, rMSSD pNN50). Clinically unfavorable outcome, including intermediate points such as increase in angina attacks, re-hospitalization, stent's restenosis, were mostly registered during 12

months of observation in the groups with affective symptoms. **Conclusions:** presence of depressive symptoms of patients with stable angina pectoris is accompanied with low HRV parameters, which is connected with worsening of cardiac prognosis.

Keywords: heart rate variability, stable angina pectoris, depressive symptoms

For citation: Lobe A.O., Chebotova A.I., Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Pleskachev A.S., Radchenko E.Yu., Shlyk S.V. Heart rate variability in patients with stable angina pectoris as a risk factor for adverse clinical prognosis: relationship with affective depressive symptoms. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):43-50. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-43-50.

Corresponding author: Aleksandra O. Lobe, alexandra.ter-akopyan@yandex.ru.

Введение

В настоящее время аффективным симптомам депрессивного спектра уделяется особое внимание в виду их высокой распространенности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также неблагоприятного влияния на течение заболевания и кардиальный прогноз [1]. Воздействие симптомов депрессии реализуется посредством различных механизмов, среди которых можно выделить активацию симпатической нервной системы, приводящую к дисфункции вегетативной нервной системы и нарушению регуляции сердечного ритма. [2]. С одной стороны, механизм негативного воздействия симптомов депрессии, реализующийся через симпатикотонию, приводит к снижению показателей variability ритма сердца (ВСР), predisposing к развитию желудочковых тахикардий, нарушению гемодинамики и большей частотой наступления сердечно-сосудистых событий [3]. С другой стороны, наличие аффективных симптомов коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, нарушением реологии, выраженностью коронарного атеросклероза и внутрисосудистым воспалением, приводя к учащению интенсивности и частоты приступов стенокардии, необходимости увеличения доз и кратности применения антиангинальных препаратов [4].

В связи с высокой прогностической значимостью показателей ВСР, их влиянием на кардиальный прогноз, оценка параметров ВСР у пациентов с ИБС с сопутствующими симптомами депрессии представляет особый интерес и является объектом нашего изучения.

Цель исследования — изучить изменения показателей ВСР у пациентов с стабильной стенокардией напряжения в зависимости от наличия симптомов депрессии при госпитализации, определить влияние аффективных симптомов на клинический исход в течение 12 месяцев наблюдения.

Материалы и методы

В проспективное (продольное) когортное исследование включён 121 пациент мужского пола с стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов, госпитализированных для консервативного лечения ($n = 65$, средний возраст — $61,8 \pm 2,3$ лет) и планового коронарного стентирования с имплантацией одного сиролимус-содержащего стента ($n = 56$, средний возраст — $58,1 \pm 4,8$ лет) в Центр кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии и кардиореабилитации Ростовской клиниче-

ской больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца, 2020 г. [5]. Показания к проведению ЧКВ со стентированием определялись в соответствии с рекомендациями EAS/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2018 г. [6].

До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол 17/17, 12.10.2017 г. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Критериями исключения явились женский пол, возраст моложе 40 и старше 70 лет, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака на момент поступления в стационар и в течение 6 месяцев до момента госпитализации; наличие психических, онкологических и сопутствующих заболеваний, способных самостоятельно повлиять на изучаемые показатели (хроническая обструктивная болезнь легких, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее $50 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ по шкале СКД-EPI, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии и более, прогрессирующая ХСН и др).

Помимо стандартного клинического, лабораторного и инструментального исследования проводилось определение ВСР с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ «Labtech EC-3Н», полученные данные обрабатывались с использованием программного обеспечения Cardiospy версии V4.04.RC24 (Венгрия). Для количественной оценки показателей ВСР анализировались следующие временные параметры, согласно действующим рекомендациям: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех интервалов; SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; rMSSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами; pNN50 (%) — значение NN 50, делённое на общее число интервалов NN [7]. Низкие показатели SDNN, SDANN, SDNNi свидетельствуют о преобладании

симпатического тонуса в модуляции сердечного ритма; низкие параметры rMSSD, pNN50 — о дисбалансе вегетативной регуляции и кардиовегусном влиянии.

Наличие и выраженность симптомов депрессии определялось при помощи опросника Center for Epidemiology Studies Depression scale (CES-D), с высокой специфичностью и внутренней согласованностью. Количество баллов, набранных по CES-D, от 0 до 17, соответствовало отсутствию симптомов депрессии, от 18 до 25 — наличию симптомов депрессии легкой степени, 26 и более баллов — симптомы тяжелой депрессии [8].

Длительность проспективного наблюдения за клиническими исходами составила 12 месяцев с момента госпитализации. Клинический исход расценивался как неблагоприятный при наступлении промежуточных точек: усугубление клинических проявлений ИБС, повторные госпитализации, необходимость рестентирования, наступления нефатального инфаркта миокарда. В качестве конечных точек рассматривали фатальные сердечно-сосудистые события.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS Statistics 22.0 (IBM, США). Для описательной статистики количественных данных использованы средние значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm sd$). Распределение данных исследовались на согласие с законом нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Исследование выявило отличное от нормального распределение данных, вследствие чего для проверки гипотез о равенстве средних числовых значений использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Влияние симптомов депрессии на клинический исход оценивалось с помощью регрессионного анализа по истечении периода 12-месячного наблюдения. Результаты представлены в виде относительного риска (RR) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Критическим уровнем статистической значимости различий между анализируемыми параметрами принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от наличия нарушений психоэмоционального статуса и метода лечения ИБС пациенты были разделены на четыре группы, сопоставимые по клиническим показателям (табл. 1). Различия отмечались по частоте встречаемости инфаркта миокарда в анамнезе в группах с аффективными симптомами. У пациентов I и III групп были выявлены субклинические симптомы депрессии, по данным CESD.

У пациентов в группе консервативного лечения с субклиническими симптомами депрессии были установлены низкие показатели SDNN при сопоставлении с группой без аффективных симптомов ($111,07 \pm 9,67$ мс vs $135,00 \pm 9,26$ мс, $p_1 = 0,0001$), что свидетельствует о преобладании симпатического тонуса.

В группах хирургического лечения были выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым временным параметрам BCP. У пациентов с нарушением психоэмоционального статуса выявлены более низкие показатели SDNN ($95,91 \pm 8,06$ мс vs $134,17 \pm 10,15$ мс, $p_2 = 0,0001$), SDANN ($82,73 \pm 0,77$ мс vs $116,33 \pm 13,5$ мс,

$p_2 = 0,0001$), SDNNi ($39,64 \pm 4,18$ мс vs $55,73 \pm 6,01$ мс, $p_2 = 0,0001$), rMSSD ($28,36 \pm 3,30$ мс vs $42,00 \pm 3,95$ мс, $p_2 = 0,0001$), pNN50 ($28,36 \pm 3,30$ % vs $13,37 \pm 1,72$ %, $p_2 = 0,0001$), подтверждающие дисбаланс звеньев ВНС в регуляции сердечной деятельности. (табл. 2).

В рамках данного исследования установлено, что симптомы депрессии негативно влияли на клинический исход как в группе медикаментозного лечения RR = 1,65 (95% 0,812 – 3,375, $p=0,0021$), так и группе хирургического лечения RR = 2,32 (95% 1,919 – 2,719, $p=0,0047$). У пациентов с нарушением психоэмоционального фона в группе консервативного лечения наступление клинически неблагоприятного исхода в виде учащения интенсивности и частоты приступов стенокардии, требующей назначения или увеличения доз/кратности антиангинальных препаратов регистрировалась на 14 % чаще, повторных госпитализаций — на 19 %, наступления нефатального инфаркта миокарда — на 10 % чаще при сопоставлении с группой без симптомов депрессии. В группе хирургического лечения у пациентов с аффективными симптомами наблюдалась аналогичные результаты: учащение ангиальных симптомов выявлено на 11 % чаще, повторная госпитализация — на 17 % чаще, необходимость рестентирования, по данным коронароангиографического исследования, на 6 % чаще, чем в группе без аффективных симптомов.

Обсуждение

Стандарты исследования BCP были разработаны и внедрены в клиническую практику рабочей группой Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии. Они служат для оценки вегетативной регуляции ритма сердца. Согласно результатам масштабных исследований, при анализе BCP наибольшую прогностическую ценность имеют временные параметры, явившиеся целью данного исследования [9]. Установлено, что наибольшей предикторной ценностью в определении риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС обладает SDNN. Известно, что его снижение менее 50 мс является независимым предиктором сердечной смерти, а снижение менее 100 мс позволяет отнести пациента к группе высокого риска по коронарным событиям [10]. В рамках настоящего исследования при оценке показателей BCP в группе консервативного лечения выявлено статистически значимое снижение SDNN у пациентов с симптомами депрессии при сопоставлении с группой контроля, что указывает на преобладании симпатической и подавлении парасимпатической активности в модуляции ритма. Патофизиологической основой такого влияния у пациентов с аффективными симптомами является несбалансированная симпатическая стимуляция, предрасполагающая к удлинению скорректированного интервала QT, нарушению электрической систолы желудочков, что приводит к жизнеугрожающим желудочковым тахикардиям [11, 12]. Дисбаланс вегетативной регуляции с преобладанием симпатического тонуса опосредует проаритмогенное действие, также путем повышенной экспрессией норадреналина, его прессорным влиянием на коронарные артерии, нарушением гистохимических процессов в

Таблица / Table 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristic of the patients included in the study

Показатели <i>Parameters</i>	Группы пациентов <i>Patient groups</i>			
	I группа (консервативного лечения, с субклиническими симптомами депрессии, n = 29) M ± sd <i>I drug treatment group, (with sub-clinical depressive symptoms, n = 29), M ± sd</i>	II группа (консервативного лечения, без нарушений психоэмоционального фона, n = 36) M ± sd <i>II drug treatment group, (without psychoemotional disorders, n = 36), M ± sd</i>	III группа (хирургического лечения, с субклиническими симптомами депрессии, n = 17) M ± sd <i>III group (surgical treatment, with sub-clinical symptoms of depression, n=17) M ± sd</i>	IV группа (хирургического лечения, без нарушений психоэмоционального фона, n = 39) M ± sd <i>IV group (surgical treatment, without subclinical symptoms of depression, n=39) M ± sd</i>
Возраст, годы <i>Age, years</i>	62,48±1,49	60,21±2,29	59,5±4,26	60,88±3,25
Рост, см <i>Height, cm</i>	173,65±1,03	171,60±1,37	172,1±2,6	170,40±1,91
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	88,76±2,62	87,20±4,77	89,40±2,53	88,67±1,44
Обхват талии / окружность бедер ОТ / ОБ <i>Waist / Hips (W / H)</i>	0,97±0,01	1,01±0,01	1,02±0,01	0,98±0,02
Количество пораженных артерий <i>Number of affected arteries</i>	-	-	1,92±0,01	2,11±0,01
SYNTAX score, баллы <i>SYNTAX score scores</i>	-	-	14,15±2,07	15,93±3,37
Длительность ИБС, лет <i>Coronary heart disease duration, years</i>	6,23±1,01	5,50±0,86	5,61±0,99	5,87±0,81
Длительность гипертонической болезни, лет <i>Duration of arterial hypertension, years</i>	8,07±1,39	9,64±3,01	10,06±1,13	8,94±1,08
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>A history of myocardial infarction</i>	43,27%	29,66%*	41,33%	23,16%*
Фракция выброса ЛЖ, % <i>Left ventricular ejection fraction, %</i>	58,05±1,55	56,24±2,1	56,07±2,11	55,63±2,04
CESd, баллы <i>CESd, score</i>	22,03±3,1	8,94±0,12	22,29±2,76	9,34±0,82

Примечание: * — знаком отмечены показатели, при сравнении которых в группах хирургического и консервативного лечения получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$).

Note: * — statistical significance of the differences in surgical and conservative treatment groups ($p \leq 0.05$).

миокарде (локальное изменение трофики, энергетический дефицит, электролитный дисбаланс), усиливая таким образом ишемию миокарда, что может спровоцировать злокачественную аритмию и внезапную смерть.

Имеются публикации, свидетельствующие о том, что у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда наличие тревожно-депрессивных расстройств сопровожда-

ется ригидностью и турбулентностью ритма и большей вероятностью развития тахикардий [13].

Выявлено, что у пациентов в группе хирургического лечения с нарушением психоэмоционального статуса имеются значимые различия по всем изучаемым временным параметрам ВСП, что указывает на выраженный дисбаланс звеньев вегетативной регуляции сердечной деятельности и

Таблица /Table 2

Оценка ВСР в группах консервативного и хирургического лечения в зависимости
от наличия симптомов депрессии
*HRV analysis in the conservative and surgical treatment groups depending on the presence
of depressive symptoms*

	I группа (консервативного лечения, с субклиническими симптомами депрессии, n=29) M ± sd <i>I drug treatment group, (with subclinical depressive symptoms, n = 29), M ± sd</i>	II группа (консервативного лечения, без нарушений психоэмоционального фона, n=36) M ± sd <i>II drug treatment group, (without psychoemotional disorders, n = 36), M ± sd</i>	III группа (хирургического лечения, с субклиническими симптомами депрессии, n=17) M ± sd <i>III group (surgical treatment, with subclinical symptoms of depression, n=17) M ± sd</i>	IV группа (хирургического лечения, без нарушений психоэмоционального фона, n=39) M ± sd <i>IV group (surgical treatment, without subclinical symptoms of depression, n=39) M ± sd</i>
SDNN, мс	111,07±9,67	135,00±9,26	95,91±8,06	134,17±10,15
	p₁=0,0001*		p₂=0,0001*	
SDANN _{мс}	118,21±10,09	125,00±9,30	82,73±0,77	116,33±13,5
	p₁=0,263		p₂=0,0001*	
SDNNi, мс	47,29±5,32	51,00±6,01	39,64±4,18	55,73±6,01
	p₁=0,090		p₂=0,0001*	
rMSSD, мс	32,93±2,32	35,00±3,06	28,36±3,30	42,00±3,95
	p₁=0,177		p₂=0,0001*	
pNN50, %	9,71±0,67	8,86±0,44	6,09±0,08	13,37±1,72
	p₁=0,472		p₂=0,0001*	

Примечание: * — знаком отмечены показатели, при сравнении которых в группах хирургического и консервативного лечения получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$).

p1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей I и II групп.

p2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей III и IV групп.

Note: * — statistical significance of the differences in surgical and conservative treatment groups ($p \leq 0.05$).

p1 — statistical significance of differences between the I and II groups.

p2 — statistical significance of differences between the III and IV groups.

нашло отражение в ранее опубликованных работах [14]. Особый интерес представляет исследование, в котором показано, что тяжесть аффективных симптомов ассоциировалось с более низкими показателями ВСР и повлияло на выраженность приступов стенокардии и потребность в коронарном стентировании, чем среди пациентов без сопутствующих депрессивных симптомов [15].

При оценке клинических исходов в течение 12 месяцев наблюдения установлено, что наличие аффективных симптомов депрессивного спектра сопровождается неблагоприятным течением ИБС, нефатальным инфарктом миокарда, необходимостью повторной госпитализаций, в том числе с целью рестентирования по данным коронароангиографии. Ряд работ также демонстрирует, что наличие симптомов депрессии, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [16, 17].

Представляет интерес тот факт, что при всех исходно низких показателях ВСР у пациентов с нарушением психоэмоционального фона в группе коронарного стентирования частота клинически неблагоприятного течения ИБС была выше в группе консервативного лечения, что свидетельствует о роли дисбаланса звеньев вегетативной нервной системы с преобладанием симпатикотонии в регуляции сердечной деятельности. Таким образом, анализ ВСР является перспективным методом неинвазивной диагностики функционального состояния сердечно-сосудистой системы, позволяющим количественно оценить влияние симпатического и парасимпатического звеньев модуляции сердечного ритма, позволит оптимизировать терапию с учетом преобладания компонентов нейрогуморальной регуляции и улучшить кардиальный прогноз.

Выводы

1. Изменение психоэмоционального статуса в виде симптомов депрессии сопровождается снижением ВСР с преобладанием активности симпатического звена вегетативной нервной системы в модуляции сердечного ритма у пациентов в группе консервативного лечения; в группе хирургического лечения у пациентов с аффективными симптомами выявлен выраженный дисбаланс в вегетативной регуляции ритма с признаками симпатикотонии.

2. Клинически неблагоприятные исходы, а именно нарастание интенсивности и учащение приступов стенокардии, требующей назначения или увеличения доз/кратности антиангинальных препаратов, частота нефатального инфаркта миокарда и повторных госпитализа-

ций была выше при сопоставлении с группой без симптомов депрессии при медикаментозном лечении. В группе хирургической коррекции ИБС у пациентов с симптомами депрессии наблюдалась аналогичная тенденция: учащение ангиальных симптомов, необходимость повторной госпитализации, в том числе для рестентирования, регистрировались чаще, чем в группе без аффективных симптомов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., и др. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования Euroaspire IV. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2017. – Т.16, №5. – С.20-26. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-20-26
2. Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойроткинова О.Ш., Баранова А.А., Тришина В.В. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – №1 (141). – С.128-135. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-128-135
3. Закиров Н.У., Кеворков А.Г., Расулов А.Ш., Турсунов Э.Я. Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2020. – Т.16, №1. – С.133-138. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-19
4. Винокуров Е.В., Собенников В.С., Рычкова Л.В. Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т.2, №5-1(117). – С.124-128. DOI: 10.12737/article_59e8bd26de45e8.00423846
5. *Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Рабочей группы Российского кардиологического общества*. – 2020. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf Дата: 01.10.2020
6. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // *Eur Heart J*. – 2019. – V.40(2). – P. 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
7. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества стимуляции и электрофизиологии. // *Вестник аритмологии*. – 1999. – № 11. – С.53-78. eLIBRARY ID: 9166375
8. Vilagut G., Forero C.G., Barbaglia G., Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11, No 5. – P.15-20. DOI: 10.1371/journal.pone.0155431
9. Alvares G.A., Quintana D.S., Hickie I.B., Guastella A.J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a

REFERENCES

1. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., et al. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the russian part of international multicenter study Euroaspire IV. // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):20-26. (In Russ.)
2. Baranov A.P., Strutytsky A.V., Oynotkinova O.Sh., Baranova A.A., Trishina V.V. et al. Possibilities of treating anxiety-depressive disorders in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):128-135. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-128-135
3. Zakirov N.U., Kevorkov A.G., Rasulov A.S., Tursunov E.Y. Arrhythmias in Patients after Surgical Myocardial Revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):133-138. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-19
4. Vinokurov E.V., Sobennikov V.S., Rychkova L.V. Relationship between depression and cardiovascular disease (review of literature). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017;2(5(1)):124-128. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_59e8bd26de45e8.00423846
5. *Stable Ischemic Heart Disease. Clinical Guidelines of the Working Group of the Russian Cardiological Society*. 2020. (In Russ.). Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf Date: 01 Oct. 2020.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
7. Heart rate variability. Standards for measurement, physiological interpretation, and clinical use. Working group of the European Cardiological Society of stimulation and electrophysiology. *Bulletin of arrhythmology*. 1999;(11):53-78. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9166375
8. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155431. DOI: 10.1371/journal.pone.0155431
9. Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(2):89-104. DOI: 10.1503/jpn.140217
10. Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Mamedov M.N. Disorders of the autonomic nervous system in the cardiology practice: focus on the analysis of heart rate variability. *Rational*

- systematic review and meta-analysis. // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2016. – Vol. 41, No 2. – P. 89–104. DOI: 10.1503/jpn.140217
10. Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2015. – Т.11, №4. – С.426-430. eLIBRARY ID: 24085538
 11. Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е.В. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторировании ЭКГ. // *Российский кардиологический журнал.* – 2015. – № 3 – С.108–116. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-3-108-116
 12. Гайшун Е.И., Зарадей И.И., Пристром А.М. Связь вариабельности сердечного ритма и временной вариабельности интервала QT с продолжительностью скорректированного по Базетту интервала QTc. // *Медицинские новости.* – 2018. – №5. – С. 84–86. eLIBRARY ID: 35174055
 13. Вытриховский А.И. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2018. – Т.16(1). – С.47-50. DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-47-50
 14. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Солдатенко М.В. Влияние агонелатина на показатели вариабельности ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. // *Сибирский медицинский журнал.* – 2018. – Т.33, №3. – С.36-45. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45
 15. Есина О.П., Носов В.П., Королева Л.Ю., Есин С.Г., Ковалева Г.В. и др. Динамика параметров вариабельности сердечного ритма после стентирования пациентов с острым коронарным синдромом. // *Медицинский алфавит.* – 2018. – Т.4, №37(374). – С.12-17. eLIBRARY ID: 37019579
 16. De Jager T.A., Dulfer K., Radhoe S., Bergmann M.J., Daemen J., et al. Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 250. – P. 43–48. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.005
 17. Hung M.Y., Mao C.T., Hung M.J., Wang J. K., Lee H. C. Coronary artery spasm as related to anxiety and depression: a nationwide population-based study. // *Psychosomatic Medicine.* – 2019. – Vol. 81(3). – P. 233–236. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000666
 - Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(4):426-430. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24085538
 11. Oleynikov V.E., Lukianova M.V., Dushina E.V. Sudden death predictors in patients after myocardial infarction by holter ECG monitoring. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(3):108-116. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-3-108-116
 12. Gaishun E.I., Zaradei I.I., Pristrom A.M. Communication of heart rate variability and time variability of the interval QT with long corrected according to Bazett of QTC interval. *Medical News.* 2018;(5):84–86. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35174055
 13. Vytrikhovsky A.I. Features of heart rhythm variability in patients after acute myocardial infarction and patients with cardiovascular risk factors. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Journal of Grodno State Medical University.* 2018;16(1):47-50. (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-47-50
 14. Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Yu.S., Soldatenko M.V. The effects of agomelatine on heart rate variability in patients with anxiety-depressive disorders who suffered acute coronary syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(3):36-45. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45
 15. Esina O.P., Nosov V.P., Koroleva L.Yu., Esin S.G., Kovaleva G.V. et al. Dynamics of heart rate variability parameters after stenting of patients with acute coronary syndrome. *Medical alphabet.* 2018;4(37):12-17. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37019579
 16. de Jager TAJ, Dulfer K, Radhoe S, Bergmann MJ, Daemen J, et al. Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2018;250:43-48. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.005
 17. Hung MY, Mao CT, Hung MJ, Wang JK, Lee HC, et al. Coronary Artery Spasm as Related to Anxiety and Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Psychosom Med.* 2019;81(3):237-245. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000666

Информация об авторах

Лобз Александра Ованесовна, аспирант кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; врач кардиолог и функциональной диагностики Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru.

Чеботова Анастасия Ивановна, аспирант кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: a.topolskova@mail.ru

Иванченко Дарья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; заместитель главного врача по лечебной

Information about the authors

Aleksandra O. Lobe, postgraduate student Department of Therapy Rostov State Medical University; cardiologist & functional diagnostics Rostov clinical hospital FGBUZ «Southern district medical center» of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru.

Anastasia I. Chebotova, postgraduate student Department of Therapy Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: a.topolskova@mail.ru.

Daria N. Ivanchenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor Department of Therapy Rostov State Medical University; Deputy chief physician for medical work Rostov clinical hospital FGBUZ «Southern district medical center» of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

работе Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

Дорофеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор кафедры терапии Ростовского государственного медицинского университета; заведующий Центром кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии и кардиореабилитации Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Плескачев Александр Сергеевич, врач-кардиолог Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: somnologic@yandex.ru

Радченко Елена Юрьевна, заведующий отделением функциональной диагностики Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Ростов-на-Дону, Россия.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

Вклад авторов

А.О. Лобэ, А.И. Чеботова, Д.Н. Иванченко — обзор публикаций по теме статьи, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Д.Н. Иванченко, Н.П. Дорофеева, А.С. Плескачев, Е.Ю. Радченко, С.В. Шлык — разработка дизайна исследования.

Получено / Received: 05.10.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

Natalia P. Dorofeeva, Dr. Sci. (Med.), professor Department of Therapy Rostov State Medical University; Head of the center for cardiology, endovascular surgery and cardiac rehabilitation Rostov clinical hospital FGBUZ «Southern district medical center» of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Alexander S. Pleskachev, cardiologist Rostov clinical hospital FGBUZ «Southern district medical center» of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: somnologic@yandex.ru.

Elena Yu. Radchenko, Head of department of functional diagnostics Rostov clinical hospital FGBUZ «Southern district medical center» of the Federal medical-biological agency of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: Alexandra.terakopyan@yandex.ru.

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

Authors contribution

A.O. Lobe, A. I. Chebotova D.N. Ivanchenko — review of publications on the topic of the article, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

D.N. Ivanchenko, N.P. Dorofeeva, A.S. Pleskachev, E.Yu. Radchenko, S.V. Shlyk — research design development.

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 612.017:616.514-053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-51-57

Нарушения цитокинового статуса у детей с крапивницей

С.В. Мальцев¹, Л.П. Сизякина¹, А.А. Лебеденко¹, А.Н. Пампура²

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

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. ак. Ю.Е. Вельтищева,
Москва, Россия

Цель: изучить состояние цитокинового статуса у детей с острой и хронической крапивницей. **Материалы и методы:** обследовано 264 ребенка обоих полов в возрасте от 6 до 16 лет с различными вариантами течения крапивницы. Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести крапивницы. Иммунологические методы исследования включали определение уровней ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, IFN- γ методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. **Результаты:** анализ цитокинового профиля выявил гиперпродукцию ИЛ-17, γ -ИФН при снижении синтеза ИЛ-4 у детей с острой крапивницей. У детей с хронической крапивницей отмечается гиперпродукция ИЛ-6 на фоне значительного снижения синтеза ИЛ-4. **Заключение:** выявлена значимая связь между развитием тяжелого течения острой крапивницы и уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, между формированием хронической крапивницы и уровнем ИЛ-6.

Ключевые слова: крапивница, дети, цитокины.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Пампура А.Н. Нарушения цитокинового статуса у детей с крапивницей. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):51-57. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-51-57.

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

Cytokine status disorders in children with urticaria

S. V. Maltsev¹, L. P. Sizyakina¹, A. A. Lebedenko¹, A. N. Pampura²

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

²Clinical Research Institute of Pediatrics, Moscow, Russia

Objective: to study the state of cytokine status in children with acute and chronic urticaria. **Materials and methods:** 264 children of both sexes aged from 6 to 16 years with different variants of urticaria were examined. Clinical research methods included analysis of anamnestic data, objective examination of the child to determine the severity of urticaria. Immunological research methods included determination of IL-4, IL-6, IL-17, and IFN- γ levels by the method of enzyme immunoassay of blood serum. **Results:** cytokine profile analysis revealed hyperproduction of IL-17, γ -IFN with reduced IL-4 synthesis in children with acute urticaria. In children with chronic urticaria, IL-6 hyperproduction is noted against the background of a significant decrease in IL-4 synthesis. **Conclusion:** there was a significant relationship between the development of severe acute urticaria and the levels of proinflammatory cytokines IL-6, IL-17, and between the formation of chronic urticaria and the level of IL-6.

Key words: urticaria, children, cytokines.

For citation: Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Pampura A.N. Cytokine status disorders in children with urticarial. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):51-57. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-51-57.

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

Введение

Крапивница по-прежнему является одной из актуальных и мало изученных проблем аллергологии детского возраста. Распространенность острой крапивницы в детской популяции достигает 6,7 % [1]. Согласно согласительным документам, острая крапивница — это спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечков на протяжении временного перио-

да менее 6 недель; хроническая спонтанная крапивница диагностируется при сохранении симптомов на протяжении временного периода более 6 недель [2].

Внешние проявления крапивницы практически одинаковы (волдырь, ангиоотек), при этом причины и механизмы заболевания многообразны. Диагностический алгоритм крапивницы описан в отечественных и зарубежных согласительных документах, но в большинстве случаев он не приводит к выявлению причины заболева-

ния, что является следствием не всегда понятных клинико-патогенетических характеристик различных вариантов течения крапивницы [3 – 5].

Проблема зависимости развития различных вариантов течения крапивницы от функциональной активности иммунной системы ребенка остается малоизученной [6 – 11]. Учитывая неоднозначность представлений о роли отдельных структур иммунной системы, в том числе и цитокинов, в патогенезе крапивницы представляет интерес изучение цитокинового статуса детей с различными вариантами течения крапивницы, а также анализ факторов, приводящих к трансформации крапивницы в хроническую форму.

Цель исследования — изучение особенностей цитокинового профиля детей с острой и хронической спонтанной крапивницей.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследовано 264 ребенка обоих полов в возрасте от 6 до 16 лет с различными вариантами течения крапивницы. В контрольную группу были включены 30 детей обоих полов аналогичного возраста I и II Б групп здоровья. Обследование пациентов проводилось в первый день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Анамнестическим хронологическим критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью не более 6 недель для острой крапивницы, более 6 недель — для хронической спонтанной крапивницы.

Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести крапивницы по Zuberbier T. с соавт. (расчет индекса активности крапивницы в течение 7 дней пребывания пациента в стационаре — UAS7) [12]. Иммунологические методы исследования включали определение уровней ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, IFN- γ методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. Все лабораторные исследования были проведены однократно. 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 была выполнена 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 (парные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неманьи). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Анализ анамнестических данных, клинических проявлений (уртикарии, зуд), значений UAS7 показал, что легкое течение острой крапивницы (UAS7 7 – 15 баллов) отмечалось у 36 детей, среднетяжелое (UAS7 16 – 27 баллов) — у 139 детей, тяжелое течение острой крапивницы

(UAS7 28 – 42 балла) — у 61 ребенка, хроническая спонтанная крапивница различной степени активности регистрировалась у 28 детей.

При исследовании цитокинового статуса детей с легким течением острой крапивницы зафиксировано статистически достоверное значительное снижение уровня ИЛ-4 (2.02 ± 0.34 пг/мл, медиана — 1,94). Уровень провоспалительного ИЛ-6 практически не выходит за рамки контрольных значений (3.97 ± 1.68 пг/мл, медиана — 3,8). При этом содержание провоспалительного ИЛ-17 по сравнению с показателями контрольной группы повышено (5.45 ± 1.97 пг/мл, медиана — 4,54), содержание γ -ИФН значительно повышено (18.9 ± 4.51 пг/мл, медиана — 18,4) (табл. 1, 2).

При исследовании цитокинового статуса детей со среднетяжелым течением острой крапивницы зафиксировано статистически достоверное снижение уровня ИЛ-4 (2.73 ± 1.36 пг/мл, медиана — 1,89). Уровень провоспалительного ИЛ-6 не выходит за рамки контрольных значений (4.49 ± 2.81 пг/мл, медиана — 2,78). При этом содержание провоспалительного ИЛ-17 по сравнению с показателями контрольной группы повышено (4.47 ± 1.22 пг/мл, медиана — 4,3), содержание γ -ИФН значительно повышено (16.3 ± 4.43 пг/мл, медиана — 18,3) (табл. 3).

При исследовании цитокинового статуса детей с тяжелым течением острой крапивницы зафиксировано статистически достоверное значительное снижение уровня противовоспалительного ИЛ-4 (2.26 ± 1.44 пг/мл, медиана — 1,79). Уровень провоспалительного ИЛ-6 не выходит за рамки контрольных значений (5.5 ± 0.96 пг/мл, медиана — 5,26). При этом содержание провоспалительного ИЛ-17 по сравнению с показателями контрольной группы повышено (6.03 ± 3.58 пг/мл, медиана — 4,23), содержание γ -ИФН значительно повышено (16.9 ± 5.78 пг/мл, медиана — 14,5) (табл. 4).

Таким образом, для всех вариантов течения острой крапивницы характерна гиперпродукция ИЛ-17, γ -ИФН на фоне снижения синтеза ИЛ-4.

При исследовании цитокинового статуса детей с хронической спонтанной крапивницей зафиксировано статистически достоверное значительное снижение уровня ИЛ-4 (2.06 ± 0.47 пг/мл, медиана — 2,08). Уровень провоспалительного ИЛ-6 значительно выходит за рамки контрольных значений в сторону повышения (23.3 ± 2.44 пг/мл, медиана — 9,89). При этом содержание провоспалительного ИЛ-17 по сравнению с показателями контрольной группы повышено (5.45 ± 1.97 пг/мл, медиана — 4,54), содержание γ -ИФН значительно повышено (15.1 ± 4.11 пг/мл, медиана — 16,05) (табл. 5).

При попарном сравнении показателей цитокинового статуса детей с помощью метода Неманьи статистически значимое отличие при различных вариантах течения крапивницы от контрольной группы было выявлено по следующим показателям: ИЛ-4, ИЛ-17 и γ -ИФН при всех вариантах крапивницы, ИЛ-6 только при хроническом течении спонтанной крапивницы (табл. 6).

Анализ шансов позволил выявить статистически значимую связь между тяжелым течением острой крапивницы и следующими показателями (далее предикторы): ИЛ-6, ИЛ-17. Более высокие значения предиктора ИЛ-6 связаны с повышенными шансами тяжелого течения кра-

Таблица / Table 1

**Описательные статистики показателей цитокинового статуса в группе детей
с легким течением острой крапивницы**
Descriptive statistics of cytokine status indicators in a group of children with mild acute urticaria

Показатель <i>Indicator</i>	Среднее значение ± СКО <i>Average ± standard deviation</i>	Медиана <i>Median</i>	Квартили <i>Quartile</i>	Мин. значение <i>Minimum value</i>	Макс. Значение <i>Maximum value</i>	p (тест Шапиро-Уилка) <i>p (Shapiro-Wilk test)</i>
ИЛ-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	2.02 ± 0.34	1.94	[1.85; 2.22]	1.52	2.91	0.004
ИЛ-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	3.97 ± 1.68	3.8	[2.13; 5.1]	1.68	7.02	0.002
ИЛ-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	5.45 ± 1.97	4.54	[4.19; 6.81]	3.84	10.8	<0.0001
IFN-γ, пг/мл <i>IFN-γ, pg/ml</i>	18.9 ± 4.51	18.4	[14; 23]	14	28.6	0.0002

Таблица / Table 2

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

Показатель <i>Indicator</i>	Среднее значение ± СКО <i>Average ± standard deviation</i>	Медиана <i>Median</i>	Квартили <i>Quartile</i>	Мин. значение <i>Minimum value</i>	Макс. значение <i>Maximum value</i>	p (тест Шапиро-Уилка) <i>p (Shapiro-Wilk test)</i>
ИЛ-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	7.14 ± 3.56	5.3	[4.2; 11.3]	3.8	13.7	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	4.69 ± 0.69	4.98	[4.12; 5.35]	3.5	5.72	0.046
ИЛ-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	2.72 ± 0.18	2.71	[2.53; 2.94]	2.52	2.97	0.003
IFN-γ, пг/мл <i>IFN-γ, pg/ml</i>	6.19 ± 1.27	5.8	[5.29; 7.5]	4.25	8.7	0.01

Таблица / Table 3

**Описательные статистики показателей цитокинового статуса в группе детей
со среднетяжелым течением острой крапивницы**
Descriptive statistics of cytokine status indicators in a group of children with moderate acute urticaria

Показатель <i>Indicator</i>	Среднее значение ± СКО <i>Average ± standard deviation</i>	Медиана <i>Median</i>	Квартили <i>Quartile</i>	Мин. значение <i>Minimum value</i>	Макс. значение <i>Maximum value</i>	p (тест Шапиро-Уилка) <i>p (Shapiro-Wilk test)</i>
ИЛ-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	2.73 ± 1.36	1.89	[1.5; 4.35]	1.36	4.35	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	4.49 ± 2.81	2.78	[2.02; 5.52]	1.79	10.1	<0.0001
ИЛ-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	4.47 ± 1.22	4.3	[3.92; 4.53]	2.49	12.1	<0.0001
IFN-γ, пг/мл <i>IFN-γ, pg/ml</i>	16.3 ± 4.43	18.3	[11; 18.3]	6.99	23.3	<0.0001

Таблица / Table 4

**Описательные статистики показателей цитокинового статуса в группе детей
с тяжелым течением острой крапивницы**
Descriptive statistics of cytokine status indicators in a group of children with severe acute urticaria

Показатель <i>Indicator</i>	Среднее значение $\pm$ СКО <i>Average $\pm$ standard deviation</i>	Медиана <i>Median</i>	Квартили <i>Quartile</i>	Мин. значение <i>Minimum value</i>	Макс. значение <i>Maximum value</i>	p (тест Шапиро-Уилка) <i>p (Shapiro-Wilk test)</i>
ИЛ-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	2.26 $\pm$ 1.44	1.79	[1.5; 2.09]	1.36	6.87	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	5.5 $\pm$ 0.96	5.26	[4.75; 6.3]	4.4	7.02	0.008
ИЛ-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	6.03 $\pm$ 3.58	4.23	[3.92; 4.23]	3.85	12.5	<0.0001
IFN- γ , пг/мл <i>IFN-γ, pg/ml</i>	16.9 $\pm$ 5.78	14.5	[12.9; 20.6]	10.7	28.6	0.01

Таблица / Table 5

**Описательные статистики показателей цитокинового статуса в группе детей
с хроническим течением спонтанной крапивницы**
Descriptive statistics of cytokine status indicators in a group of children with chronic spontaneous urticaria

Показатель <i>Indicator</i>	Среднее значение $\pm$ СКО <i>Average $\pm$ standard deviation</i>	Медиана <i>Median</i>	Квартили <i>Quartile</i>	Мин. значение <i>Minimum value</i>	Макс. значение <i>Maximum value</i>	p (тест Шапиро-Уилка) <i>p (Shapiro-Wilk test)</i>
ИЛ-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	2.06 $\pm$ 0.47	2.08	[1.9; 2.48]	1.1	2.8	0.03
ИЛ-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	23.3 $\pm$ 2.44	9.89	[2.83; 48.7]	1.71	67.5	<0.0001
ИЛ-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	5.45 $\pm$ 1.97	4.54	[4.19; 6.81]	3.84	10.8	<0.0001
IFN- γ , пг/мл <i>IFN-γ, pg/ml</i>	15.1 $\pm$ 4.11	16	[11.1; 18]	8.9	23.3	0.056

Таблица / Table 6

**Уровни статистической значимости при сравнении медиан показателей цитокинового
статуса детей с различными вариантами течения крапивницы и контрольной группы**
*Levels of statistical significance when comparing the median cytokine status of children with different variants
of urticaria and the control group*

Показатель <i>Indicator</i>	Уровни статисти- ческой значимости при легком течении острой крапивницы <i>Levels of statistical significance in mild acute urticaria</i>	Уровни статисти- ческой значимости при среднетяжелом течении острой крапивницы <i>Levels of statistical significance in moderate acute urticaria</i>	Уровни статисти- ческой значимости при тяжелом тече- нии острой крапив- ницы <i>Levels of statistical significance in severe acute urticaria</i>	Уровни статистической значимости при хрониче- ском течении спонтанной крапивницы <i>Levels of statistical significance in the chronic course of spontaneous urticaria</i>
ИЛ-4 <i>IL-4</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.03
ИЛ-6 <i>IL-6</i>	0.2	0.2	0.4	<0.0001
ИЛ-17 <i>IL-17</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
IFN- γ	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Примечание: попарные сравнения осуществлялись с помощью метода Немеи.
Note: pairwise comparisons were carried out using the Nemenyi method.

Таблица / Table 7

Оценка отношения шансов для исхода «Тяжелое течение крапивницы»
Assessment of the odds ratio for the outcome of "Severe urticaria"

Показатель <i>Indicator</i>	OR	CI	p
ИЛ-4 <i>IL-4</i>	0.84	[0.52 – 1.26]	0.43
ИЛ-6 <i>IL-6</i>	1.22	[1.01 – 1.48]	0.042
ИЛ-17 <i>IL-17</i>	1.26	[1.12 – 1.43]	0.0002
IFN- γ	0.99	[0.89 – 1.09]	0.83

Таблица / Table 8

Оценка отношения шансов для исхода «Хроническая крапивница»
Assessment of the odds ratio for the outcome of "Chronic urticaria"

Показатель <i>Indicator</i>	OR	CI	p
ИЛ-4 <i>IL-4</i>	0	[0 – 0]	1
ИЛ-6 <i>IL-6</i>	1.15	[1.05 – 1.41]	0.043
ИЛ-17 <i>IL-17</i>	Inf	[0 – Inf]	1
IFN- γ	Inf	[Inf – Inf]	0.99

Таблица / Table 9

Оценка отношения рисков и разности рисков для исхода «Тяжелое течение крапивницы»
Assessment of the risk ratio and risk difference for the outcome of "Severe urticaria"

Показатель <i>Indicator</i>	RD	CI	p	RR	CI	p
ИЛ-4 <i>IL-4</i>	0.86	[0.53; 1.4]	0.55	NV	NV	NV
ИЛ-6 <i>IL-6</i>	1.17	[1.07; 1.29]	0.0007	1.05	[1.03; 1.08]	<0.0001
ИЛ-17 <i>IL-17</i>	1.14	[1.09; 1.2]	<0.0001	1.05	[1.03; 1.08]	<0.0001
IFN- γ	0.99	[0.91; 1.08]	0.82	1	[0.99; 1.01]	0.87

пивницы по сравнению другими формами течения: увеличение ИЛ-6 на единицу приводит в среднем к возрастанию шансов наступления тяжелого течения на 22% (OR = 1.22, 95 % CI: 1.01 – 1.48, p = 0.042). Более высокие значения предиктора ИЛ-17 ассоциированы с повышенными шансами наступления тяжелого течения: увеличение ИЛ-17 на единицу приводит в среднем к возрастанию шансов тяжелого течения на 26 % (OR = 1.26, 95 % CI: 1.12 – 1.43, p = 0.0002) (табл. 7).

Анализ шансов позволил выявить статистически значимую связь между хронической крапивницей (врожденный иммунитет) и ИЛ-6. Более высокие значения предиктора ИЛ-6 ассоциированы с повышенными шансами наступления хронической крапивницы: увеличение ИЛ-6 на единицу приводит в среднем к возрастанию шансов хронической крапивницы на 15 % (OR = 1.15, 95 % CI: 1.05 – 1.41, p = 0.043) (табл. 8).

Анализ рисков выявил статистически значимую связь между тяжелым течением острой крапивницы и следующими показателями: ИЛ-6, ИЛ-17. Более высокие значения предиктора ИЛ-17 ассоциированы с повышенным риском наступления тяжелого течения крапивницы: увеличение ИЛ-17 на единицу связано, в среднем, с увеличением риска тяжелого течения в 1.05 раз (RR = 1.05, 95 % CI: [1.03; 1.08], p = <0.0001). Более высокие значения предиктора ИЛ-6 связаны с повышенным риском тяжелого течения крапивницы по сравнению другими формами течения: увеличение ИЛ-6 на единицу связано с незначительным увеличением риска тяжелого течения (RR = 1.05, 95 % CI: [1.03; 1.08], p = <0.0001) (табл. 9).

Анализ рисков позволил выявить статистическую значимую связь между хронической крапивницей и показателями γ -ИФН, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17. Более высокие уровни γ -ИФН ассоциированы с повышенным риском

Таблица / Table 10

Оценка отношения рисков и разности рисков для исхода «Хроническая крапивница»
Assessment of the risk ratio and risk difference for the outcome of "Chronic urticaria"

Показатель <i>Indicator</i>	RD	CI	p	RR	CI	p
ИЛ-4 <i>IL-4</i>	0.44	[0.36; 0.53]	<0.0001	NV	NV	NV
ИЛ-6 <i>IL-6</i>	1.02	[1.01; 1.03]	<0.0001	NV	NV	NV
ИЛ-17 <i>IL-17</i>	1.24	[1.14; 1.34]	<0.0001	NV	NV	NV
IFN- γ	1.15	[1.11; 1.2]	<0.0001	NV	NV	NV

Примечание: NV — нет вариаций по одному из исходов.

Note: NV — there is no variation in one of the outcomes.

наступления хронической крапивницы: увеличение γ -ИФН на единицу приводит, в среднем, к увеличению риска хронической крапивницы на 1.15 % (RD = 1.15, 95 % CI: [1.11; 1.2], $p = <0.0001$). Более высокие значения предиктора ИЛ-4 ассоциированы с повышенным риском наступления хронической крапивницы: увеличение ИЛ-4 на единицу приводит, в среднем, к увеличению риска хронической крапивницы на 0.44 % (RD = 0.44, 95 % CI: [0.36; 0.53], $p = <0.0001$). Более высокие значения предиктора ИЛ-6 ассоциированы с повышенным риском наступления хронической крапивницы: увеличение ИЛ-6 на единицу приводит в среднем к увеличению риска хронической крапивницы на 1.02 % (RD = 1.02, 95 % CI: [1.01; 1.03], $p = <0.0001$). Более высокие значения предиктора ИЛ-17 ассоциированы с повышенным риском наступления хронической крапивницы: увеличение ИЛ-17 на единицу приводит, в среднем, к увеличению риска хронической крапивницы на 1.24 % (RD = 1.24, 95 % CI: [1.14; 1.34], $p = <0.0001$) (табл.10).

Обсуждение

Выявленное снижение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови детей со всеми вариантами течения крапивницы может свидетельствовать о дисрегуляции процессов синтеза ИЛ-4 и возможном дальнейшем нарушении дифференцировки иммунных клеток.

Отсутствие динамики содержания ИЛ-6, являющегося цитокином, индуцирующим синтез белков воспаления, у детей со всеми вариантами течения острой крапивницы в настоящем исследовании свидетельствует о невыраженной продукции данного провоспалительного цитокина и, видимо, незначительном его влиянии на воспалительную реакцию при острой крапивнице. При этом гиперпродукция ИЛ-6 регистрируется у детей с хроническим течением спонтанной крапивницы, что может рассматриваться как предиктор хронизации процесса. Гиперпродукцию γ -ИФН у детей со всеми вариантами течения острой и хронической крапивницы возможно объяснить функциями данного цитокина по обеспечению переключения иммунного ответа с Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа, активирующих Т-регуляторные клетки и способствующих активации апоптоза клеток-эффекто-

ров. ИЛ-17 относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих этапах иммунного ответа. Мишенями для ИЛ-17 являются кератиноциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Повышение уровня ИЛ-17 у детей с острой и хронической спонтанной крапивницей может свидетельствовать о выраженности воспалительного процесса и возможном поражении клеток кожи и под-кожной клетчатки.

Заключение

1. Для всех вариантов течения острой крапивницы характерна гиперпродукция ИЛ-17, γ -ИФН на фоне снижения синтеза ИЛ-4. При хронической крапивнице в цитокиновом статусе детей наблюдается гиперпродукция провоспалительного ИЛ-6.

2. Анализ шансов выявил статистически значимую связь между развитием тяжелого течения острой крапивницы и уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17; между формированием хронической крапивницы и уровнем ИЛ-6.

3. Анализ рисков выявил статистически значимую связь между развитием тяжелого течения острой крапивницы и уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17; между формированием хронической крапивницы и уровнями γ -ИФН, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17.

4. Поиск иммунологических предикторов тяжелого течения острой крапивницы у детей, а также ее трансформации в хроническую форму представляет научный интерес и является предметом дальнейшего исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Вклад авторов: Авторский вклад в написание статьи был равным.

Authors' contribution: The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Ненасева Н.М., Борзова Е.Ю. *Лечащий врач*. - 2003. - №9. - С. 43-45.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. М.: Союз педиатров России, 2016. 51 с.
3. Борзова Е.Ю. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2012. 44 с.
4. Соловей Т.Н. Патогенетическая характеристика клинических форм хронической крапивницы, обоснование дифференцированной тактики диагностики и лечения у детей: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. - М., 2008. 45 с.
5. Яловега Г.Э., Лебеденко А.А., Калмыкова Т.С., Аверкина Л.А., Посевина А.Н., и др. Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей // *Педиатрическая фармакология*. - 2016. - №2. - С. 101-104. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1550
6. Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Малахова М.К. Особенности адаптивного и врожденного иммунитета у детей с различными вариантами течения острой крапивницы // *Цитокины и воспаление*. - 2014. - Т. 14, №3. - С. 117-118. eLIBRARY ID: 22840551
7. Образцов А.А. Крапивница у детей: вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. - М., 2006. 43 с.
8. Сизякина Л.П., Андреева И.И. *Справочник по клинической иммунологии*. - Ростов-на-Дону, 2005. 448 с.
9. 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
10. 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. - Vol. 29. - P.883-889. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
11. Mathur A.N., Mathes E.F. Urticaria mimickers in children // *Dermatol Ther*. - 2013. - Vol. 26. - P. 467-475. doi: 10.1111/dth.12103
12. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticarial // *Allergy*. - 2009. - Vol. 64. №10. - P. 1417-1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.

Информация об авторах

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доцент, 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 ИПС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия.

REFERENCES

1. Goryachkina L.A., Nenasheva N.M., Borzova E.YU. *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 E.YU. *Biomarkers of local and systemic inflammation in chronic urticaria*: Dissertation of doctor of medical Sciences. - Moscow; 2012. (In Russ).
4. Solovej T.N. *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., et al. Features of the microelement status in children with acute urticaria. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):101-104. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1550
6. Malcev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Malakhova M.E. Features of adaptive and innate immunity in children with different variants of acute urticarial. *Cytokines and inflammation*. 2014;14(3):117-118. (In Russ). eLIBRARY ID: 22840551
7. Obrazcov A.A. *Urticaria in children: pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment*: Dissertation of candidate of medical Sciences. Moscow, 2006. (In Russ).
8. Sizyakina L.P., Andreeva I.I. *Handbook of clinical immunology*. Rostov-on-Don; 2005. (In Russ).
9. Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Malcev S.V., Posevina A.N., Averkina L.A. Murticaria in children: a modern view on the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(4):5-13. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
10. Lin YR, Liu TH, Wu TK, Chang YJ, Chou CC, Wu HP. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. *Am J Emerg Med*. 2011;29(8):883-9. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
11. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;26(6):467-75. doi: 10.1111/dth.12103
12. 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(10):1417-26. 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 A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander N. Pampura, Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Allergology and clinical immunology of the Yu. E. Veltishchev Moscow Research Institute of Pediatrics, Moscow, Russia.

Получено / Recived: 26.11.2020

Принято к печати / Accepted: 17.11.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 618.173-06:616.71-007.234]+615.356:575

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-58-66

Влияние отдельных генетических полиморфизмов на эффективность лечения постменопаузального остеопороза

Н.А. Резниченко¹, В.В. Симрок², А.Г. Адунц³

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк, ДНР

Цель: изучить ассоциации полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6 и rs1801197 гена CALCR с показателями эффективности применения ибандроната у женщин с постменопаузальным остеопорозом. **Материалы и методы:** в динамике лечения ибандронатом в течение 12 месяцев обследовано 117 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Оценка эффективности терапии основывалась на показателях прироста минеральной плотности в поясничных позвонках L1-L4, а также левой и правой бедренных костях. **Результаты:** установлена ассоциация генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR с низкими показателями прироста минеральной плотности в поясничных позвонках L1-L4 ($3,41 \pm 0,60$ % против $5,51 \pm 0,78$ % у остальных женщин; $p = 0,036$). Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6, rs1801197 гена CALCR) на эффективность лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом не обнаружено. **Заключение:** полученные результаты целесообразно использовать при разработке персонализированных схем антирезорбтивной терапии для женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, лечение, ибандронат, генетические полиморфизмы.

Для цитирования: Резниченко Н.А., Симрок В.В., Адунц А.Г. Влияние отдельных генетических полиморфизмов на эффективность лечения постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):58-66. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-58-66.

Контактное лицо: Адунц Анна Геннадиевна, anna.adync@gmail.com.

The influence of individual genetic polymorphisms on postmenopausal osteoporosis treatment effectiveness

N.A. Reznichenko¹, V.V. Simrok², A.G. Adunts³

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, DPR

Objective: study of associations between VDR gene rs1544410 and rs10735810 polymorphisms, MCM6 gene rs4988235, CALCR gene rs1801197 one and ibandronate efficacy in women with postmenopausal osteoporosis. **Materials and methods:** 117 women with postmenopausal osteoporosis were examined for 12 months in the dynamics of treatment with ibandronate. Evaluation of therapy effectiveness was based on indicators of increase in bone mineral density in L1-L4 lumbar vertebrae, as well as left and right femurs. **Results:** An association of GG genotype of VDR gene rs1544410 polymorphism with low growth rates of mineral density of L1-L4 lumbar vertebrae ($3,41 \pm 0,60$ % versus $5,51 \pm 0,78$ % in other women; $p = 0,036$) was established. The effect of other studied polymorphisms (rs10735810 of VDR gene, rs4988235 of MCM6 gene, rs1801197 of CALCR gene) on treatment effectiveness was not found. **Conclusion:** it is advisable to use obtained results when developing personalized regimens for antiresorptive therapy for women with postmenopausal osteoporosis.

Key words: osteoporosis, postmenopause, treatment, ibandronate, genetic polymorphisms.

For citation: Reznichenko N.A., Simrok V.V., Adunts A.G. The influence of individual genetic polymorphisms on postmenopausal osteoporosis treatment effectiveness. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):58-66. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-58-66.

Corresponding author: Anna G. Adunts, anna.adync@gmail.com.

Введение

Постменопаузальный остеопороз (ОП) — широко распространенное среди женщин постменопаузального возраста заболевание, характеризующееся высокой хрупкостью костной ткани и склонностью к развитию низкоэнергетических переломов. Установлено, что 31 % российских женщин старше 50 лет нуждается в назначении терапии ОП [1].

К настоящему времени в арсенале врача имеется достаточно широкий перечень препаратов, предназначенных для лечения и профилактики ОП [2]. Среди них наиболее востребованными являются лекарственные средства антирезорбтивного действия, в частности бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат, ризедронат) и моноклональные антитела к RANKL (деносумаб), а также анаболического (пептид паратгормона терипаратид и другие) и двойного действия [3]. Препаратами первой линии для лечения женщин с постменопаузальным ОП считаются пероральные бисфосфонаты [4, 5]. Основными клетками мишенями для данных препаратов являются остеокласты, а терапевтическое их действие обусловлено свойством подавлять функциональную активность вышеуказанных клеток и тем самым уменьшать резорбцию костной ткани.

Согласно современным алгоритмам ведения пациентов с постменопаузальным ОП, в случае отсутствия эффекта от приема таблетированных форм бисфосфонатов рекомендуется замена препаратов и переход на другие схемы терапии [5]. Необходимо отметить, что продолжительность лечения постменопаузального ОП должна быть не менее 3–5 лет, а в некоторых случаях — 10 лет и более. При этом контроль эффективности терапии путем повторной остеоденситометрии рекомендуется выполнять не ранее, чем через 12 месяцев после ее начала. Таким образом, сделать объективный вывод о результатах лечения постменопаузального ОП и принять решение, в случае необходимости, об изменении, корректировке схемы терапии врач может минимум спустя 1 год приема препаратов. В связи с этим большое значение имеют подходы, позволяющие заблаговременно и с высокой долей вероятности прогнозировать возможный результат лечения еще на стадии назначения того или иного препарата. При разработке таких подходов немаловажными и перспективными могут быть фармакогенетические исследования, направленные на поиск генетических факторов, ответственных за низкий терапевтический ответ костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП [6].

Цель исследования — изучить ассоциации между показателями эффективности 12-месячного курса лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты и генотипами полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена рецептора витамина D (VDR), rs4988235 гена MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6), rs1801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения в

соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Всего в исследование было отобрано 133 женщины в постменопаузальном возрасте.

Критерии включения — женский пол, клиническое и лабораторное подтверждение постменопаузы, инструментально доказанный ОП, письменное добровольное информированное согласие женщины. Критерии исключения — прием женщинами антиостеопоротических препаратов или гормональной заместительной терапии, наличие вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, прием глюкокортикостероидных препаратов, хронические заболевания почек и печени, аутоиммунная патология, системные заболевания соединительной ткани, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.).

Женщинам было назначено лечение ОП препаратом ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц) длительностью 12 месяцев. К концу курса терапии по разным причинам из исследования были исключены 16 пациентов. Под наблюдением остались 117 женщин, при первом посещении у которых средний возраст составил $58,5 \pm 0,60$ лет, а длительность постменопаузы — $10,1 \pm 0,60$ лет. Показатели роста женщин в течение 12 месяцев лечения не изменялись (до лечения — $161,8 \pm 0,56$ см, после — $161,7 \pm 0,57$ см; $p = 0,952$). Однако, значения веса и индекса массы тела (ИМТ), которые в начале терапии составили соответственно $67,2 \pm 0,88$ кг и $20,8 \pm 0,27$, в динамике наблюдения увеличились до показателей соответственно $68,0 \pm 0,87$ кг ($p = 0,019$) и $21,1 \pm 0,27$ ($p = 0,018$). Вычисление ИМТ производили по формуле $ИМТ = m / h^2$, где m — масса тела (кг), h — рост (м).

Для оценки результатов лечения женщинам производилась остеоденситометрия до начала и после завершения приема ибандроната. Полученные при помощи денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) результаты выражались в виде показателей минеральной плотности кости (МПК) и Т-критерия. Объективная оценка терапии основывалась на показателях прироста МПК в процентах ($\Delta МПК$), которые рассчитывались по формуле: $\Delta МПК = [(МПК_2 - МПК_1) / МПК_1] \times 100$, где МПК₁ и МПК₂ — значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Генетические полиморфизмы rs1544410 (283 A>G, BsmI) и rs10735810 (2 A>G, FokI) гена VDR, rs4988235 (-13910, T>C) гена MCM6, rs1801197 (P447L) гена CALCR определялись методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора ДТ-96 и тест-систем производства «ДНК-Технология» и «ГеноТехнология» (РФ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ «Medstat» и включала определение среднего значения (М), ошибки среднего (m), коэффициента парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух связанных выборок использовался парный t-критерий Стьюдента, а при множественных сравнениях применялся метод Шеффе. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Выполненные исследования показали существенный прирост значений МПК в общей группе женщин с постменопаузальным ОП спустя 12 месяцев перорального приема ибандроната (табл. 1). Эффект от терапии был выявлен во всех исследованных участках скелета женщин ($p < 0,001$). При этом минимальный показатель Δ МПК отмечался в зоне шейки левого бедра ($2,71 \pm 0,53$ %), а максимальный — в поясничных позвонках L1 – L4 ($4,55 \pm 0,51$ %).

Исследование связи между значениями Δ МПК в различных участках скелета и основными характеристиками женщин перед приемом антиостеопоротического лечения не выявило ($p > 0,05$) наличие достоверных корреляций (табл. 2). Причем результаты лечения не имели ассоциаций с показателями роста, веса и ИМТ не только на момент начала лечения, но и спустя 12 месяцев ($p > 0,05$). Это позволило исключить влияние на эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП таких показателей как возраст, рост, вес, индекс массы тела, длительность постменопаузы.

Результаты изучения ассоциаций генетических маркеров с интенсивностью прироста МПК в результате 12-месячного курса приема ибандроната женщинами с постменопаузальным ОП представлены в табл. 3–6.

Исходя из данных генетического тестирования на полиморфные варианты гена MCM6 (rs4988235), все женщины были распределены в 3 группы. I группу составили пациенты с генотипом ТТ вышеуказанного полиморфизма ($n = 14$; 12,0 %), а II и III — соответственно с генотипами ТС ($n = 53$; 45,3 %) и СС ($n = 50$; 42,7 %). Сравнение выделенных 3-х групп женщин (табл. 3) показало отсутствие между ними различий по средним значениям Δ МПК во всех изученных участках скелета ($p = 0,199$ – $p = 0,764$).

Не было установлено влияния на эффективность лечения постменопаузального ОП ибандронатом и полиморфизма rs10735810 гена VDR ($p > 0,05$). Результаты лечения женщин, имеющих различные генотипы вышеуказанного полиморфизма (AA, AG, GG), представлены в табл. 4.

Генотипы другого исследованного полиморфизма гена VDR (rs1544410) также не обнаружили ассоциаций ($p > 0,05$) с динамикой прироста МПК в проксимальных отделах и шейках правого и левого бедра женщин (табл. 5). Однако была выявлена ассоциация вышеуказанного полиморфизма с результатами денситометрии зоны поясничных позвонков L1–L4 ($p < 0,05$). Сравнение МПК поясничных позвонков до и после терапии показало более низкий прирост значений плотности кости у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 ($3,41 \pm 0,60$ %), чем у всех остальных женщин ($5,51 \pm 0,78$ %; $p = 0,036$) или у обладателей только генотипа AA ($7,94 \pm 1,83$ %; $p = 0,02$).

Изучение возможной роли полиморфизма rs1801197 гена CALCR в ответе костной системы женщин с ОП на прием ибандроната показало лишь наличие близкой к достоверности тенденции ($p = 0,082$) к более низким показателям Δ МПК в проксимальном отделе левой бедренной

кости у больных с генотипом СС вышеуказанного полиморфизма (табл. 6).

Обсуждение

В последние 10 – 15 лет происходят значительные перемены к лучшему в лечении постменопаузального ОП. Расширяются перечень групп антиостеопоротических средств и список препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком для лечения широко распространенного у женщин в постменопаузе заболевания. Назначение новых препаратов позволяет в целом повысить эффективность лечения, значительно улучшить переносимость лекарственных средств и приверженность больных терапии.

Однако необходимо учитывать, что результат от использования тех или иных антиостеопоротических средств не однозначен. У некоторых пациентов ожидаемого эффекта от лечения может и не быть [7]. В одних случаях после лечения снижается риск низкоэнергетических переломов, а в других нет. У одних женщин контрольная остеоденситометрия показывает хороший прирост МПК, а у других плотность кости не меняется. Варибельность ответа пациентов с постменопаузальным ОП на лечение проявляется в ответ на использование различных препаратов, в том числе и на прием бисфосфонатов, которые относятся к препаратам первой линии в лечении ОП. Среди бисфосфонатов одним из наиболее востребованных и часто назначаемых препаратов является ибандронат.

Степень ответа костной ткани на антиостеопоротическую терапию, в том числе ибандроновой кислотой, зависит, в первую очередь, от генетических особенностей пациентов [6]. Поэтому установление генетических факторов, обуславливающих устойчивость к лечению ибандронатом, может дать возможность заблаговременно предсказывать эффект лечения и выбирать наиболее оптимальную схему терапии для каждой конкретной женщины.

Несмотря на высокую актуальность фармакогенетических исследований при ОП и частое использование в его лечении ибандроната, тем не менее, генетические аспекты назначения женщинам вышеуказанного препарата изучены недостаточно.

В настоящее время существует ряд работ, посвященных изучению ассоциаций некоторых полиморфизмов с эффектом лечения больных с ОП бисфосфонатами без разделения их на отдельные формы препаратов [8–11]. Это позволило изучить влияние на исход терапии бисфосфонатами полиморфизмов отдельных генов (SOST, PTH, FGF2, FDPS, GGPS1, LRP5, IL23R, IL17A, IL12B, INF- γ , VDR, IL1, MCP1, LEPR, IL10, MHTFR, SPP1, CCR5, CCR5, PPARG и др.) и в ряде случаев доказать связь между генетическими особенностями женщин и интенсивностью прироста МПК. Достаточно исследований было направлено на изучение фармакогенетических аспектов применения бисфосфоната второго поколения алендроната [8; 12–16].

Вместе с тем в литературе пока недостаточно данных о возможном влиянии генетических факторов на ответ костной ткани пациента с постменопаузальным ОП на прием более современного препарата — бисфосфоната третьего поколения ибандроната. Проведены лишь еди-

Таблица / Table 1

**Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета у женщин с
постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения препаратом ибандроновой кислоты**
*Mineral bone density in skeleton various parts in women with postmenopausal osteoporosis in dynamics
of treatment with ibandronic acid*

Участок денситометрии / Densitometry section	Минеральная плотность кости ($M \pm m$, г/см ²) в динамике лечения / Bone mineral density ($M \pm m$, g/cm ²) in treatment dynamics:			P
	до / before	через 1 год / after 1 year	% прироста (Δ МПК) / % increase (Δ BMD)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4 (n = 116)	0,819 $\pm$ 0,011	0,854 $\pm$ 0,010	4,55 $\pm$ 0,51	<0,001
Шейка левого бедра / Left femur, neck (n = 113)	0,662 $\pm$ 0,008	0,679 $\pm$ 0,008	2,71 $\pm$ 0,53	<0,001
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total (n = 111)	0,795 $\pm$ 0,009	0,819 $\pm$ 0,009	3,07 $\pm$ 0,43	<0,001
Шейка правого бедра / Right femur, neck (n = 104)	0,659 $\pm$ 0,008	0,681 $\pm$ 0,008	3,64 $\pm$ 0,66	<0,001
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total (n = 101)	0,809 $\pm$ 0,011	0,835 $\pm$ 0,010	3,64 $\pm$ 0,66	<0,001

Таблица / Table 2

**Коэффициенты линейной корреляции между исходными основными характеристиками женщин
и величиной прироста минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета
в результате лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом в течение 12 месяцев**
*The linear correlation coefficients between the initial basic characteristics of women and increase in bone mineral
density in different parts of skeleton as a result of postmenopausal osteoporosis treatment with ibandronate for 12 months*

Показатели / Indicators	Прирост минеральной плотности (Δ МПК, %) в / The increase of mineral density (Δ BMD, %) in:				
	позвонках / vertebrae L1-L4	левой бедренной кости / left femur		правой бедренной кости / right femur	
		шейка / neck	весь проксималь- ный отдел / total	шейка / neck	весь прокси- мальный отдел / total
Возраст до лечения, лет / Age before treatment, years	-0,05	-0,01	-0,05	-0,04	0,05
Рост до лечения, см / Growth before treatment, cm	0,04	0,13	-0,10	-0,12	-0,02
Рост после лечения, см / Growth after treatment, cm	0,03	0,16	-0,11	-0,09	0,02
Вес до лечения, кг / Weight before treatment, kg	0,06	0,06	-0,06	0,03	0,03
Вес после лечения, кг / Weight after treatment, kg	0,05	0,03	-0,06	0,04	0,06
Индекс массы тела до лечения / Body mass index before treatment	0,04	0,02	-0,03	0,05	0,03
Индекс массы тела после лечения / Body mass index after treatment	0,04	-0,01	-0,02	0,06	0,05
Длительность постменопаузы до лечения, лет / Postmenopausal duration before treatment, years	-0,03	-0,01	-0,07	-0,16	-0,03

Таблица / Table 3

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs4988235 гена MCM6
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of MCM6 gene rs4988235 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs4988235 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs4988235 polymorphism:			P
	ТТ (группа / group 1)	ТС (группа / group 2)	СС (группа / group 3)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	2,95±1,61 (n=14)	4,42±0,77 (n=52)	5,13±0,75 (n=50)	0,418
Шейка левого бедра / Left femur, neck	0,24±1,37 (n=13)	2,67±0,81 (n=51)	3,41±0,81 (n=49)	0,199
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	4,22±0,90 (n=14)	3,20±0,69 (n=51)	2,58±0,64 (n=46)	0,475
Шейка правого бедра / Right femur, neck	2,38±1,77 (n=13)	3,71±1,12 (n=45)	3,93±0,89 (n=46)	0,764
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	1,95±1,38 (n=13)	4,56±0,93 (n=45)	3,19±1,11 (n=43)	0,383

Таблица / Table 4

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs10735810 гена VDR
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of VDR gene rs10735810 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs10735810 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs10735810 polymorphism:			P
	АА (группа / group 1)	АG (группа / group 2)	GG (группа / group 3)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	5,17±1,15 (n=30)	3,89±0,66 (n=56)	5,30±1,06 (n=27)	0,426
Шейка левого бедра / Left femur, neck	3,04±1,27 (n=30)	2,67±0,73 (n=55)	2,42±0,89 (n=28)	0,914
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	2,31±1,00 (n=30)	3,18±0,54 (n=55)	3,73±0,87 (n=26)	0,489
Шейка правого бедра / Right femur, neck	4,22±1,37 (n=26)	3,34±1,02 (n=52)	3,66±1,04 (n=26)	0,870
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	3,96±1,81 (n=26)	2,99±0,73 (n=51)	4,68±1,21 (n=24)	0,562

нические исследования, целью которых было изучение влияния ибандроната на степень увеличения показателей МПК в зависимости от некоторых генетических поли-

морфизмов. Однако небольшое количество наблюдений в них, по всей видимости, не позволило сделать обоснованные выводы. Так, при обследовании 53 женщин в ди-

Таблица / Table 5

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of VDR gene rs1544410 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (М±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1544410 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs1544410 polymorphism:			P	P между группами / between groups
	AA (группа / group 1)	AG (группа / group 2)	GG (группа / group 3)		
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	7,94±1,83 (n=14)	4,81±0,84 (n=50)	3,41±0,60 (n=52)	<0,05	1-2: 0,16 1-3: 0,02 2-3: 0,42
Шейка левого бедра / Left femur, neck	4,29±1,74 (n=13)	2,06±0,90 (n=49)	2,91±0,67 (n=51)	0,426	-
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	4,27±1,33 (n=13)	3,42±0,69 (n=47)	2,47±0,60 (n=51)	0,353	-
Шейка правого бедра / Right femur, neck	3,84±1,25 (n=13)	3,86±1,19 (n=48)	3,36±0,87 (n=43)	0,932	-
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	5,16±1,75 (n=12)	2,90±1,05 (n=46)	3,96±0,96 (n=43)	0,529	-

Таблица / Table 6

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of CALCR gene rs1801197 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (М±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1801197 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs1801197 polymorphism:			P
	ТТ (группа / group 1)	ТС (группа / group 2)	СС (группа / group 1)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	4,50±1,25 (n=28)	4,61±0,71 (n=53)	4,50±0,88 (n=35)	0,990
Шейка левого бедра / Left femur, neck	4,18±1,37 (n=27)	2,49±0,60 (n=53)	1,86±1,06 (n=33)	0,266
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	4,06±0,81 (n=28)	3,46±0,69 (n=50)	1,65±0,68 (n=33)	0,082
Шейка правого бедра / Right femur, neck	2,56±1,41 (n=27)	3,72±0,73 (n=46)	4,46±1,51 (n=31)	0,562
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	4,31±1,17 (n=27)	3,18±0,95 (n=43)	3,70±1,36 (n=31)	0,787

наاميке терапии ибандроновой кислотой [17] не было выявлено влияния полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR на эффективность терапии.

В настоящей же работе была установлена связь ($p < 0,05$) полиморфизма rs1544410 вышеуказанного гена со степенью увеличения МПК под воздействием ибандро-

новой кислоты. Причем эта ассоциация была выявлена только в отношении поясничных позвонков L1-L4, но не проксимальных отделов бедренных костей. При этом неблагоприятным генотипом был генотип GG. Следует отметить, что для данного генотипа доказана и важная его роль в качестве предиктора постменопаузального ОП [18–20]. Кроме того, выводы ряда исследований свидетельствуют о связи полиморфизма BsmI (rs1544410) гена VDR с развитием ОП именно в области поясничных позвонков L1-L4 [18, 19, 21].

Полученные в настоящей работе данные и результаты других исследований, посвященных поиску генетических предикторов постменопаузального ОП, взаимно дополняют друг друга и доказывают важную роль полиморфизма rs1544410 гена VDR в костном метаболизме. Женщины в постменопаузальном возрасте, имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, отличаются как повышенным риском формирования ОП в поясничных позвонках, так и недостаточным ответом костной ткани в этой же зоне скелета на проводимую антиостеопоротическую терапию ибандроновой кислотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX // *Медицинский совет*. – 2017. – №1С. – С.103-107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-103-107>
2. Ukon Y., Makino T., Kodama J., Tsukazaki H., Tateiwa D. et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review // *Int J Mol Sci*. – 2019. – V.20, №10. pii: E2557. <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>
3. Langdahl B.L. Overview of treatment approaches to osteoporosis // *Br. J. Pharmacol*. – 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/bph.15024>
4. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шаламанова Н.В., Колесник И.Ю., Лебедева Т.В., Титаренко О.В. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций // *Consilium Medicum*. – 2019. – T.21, №6. – P.50-53. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190530>
5. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу // *Профилактическая медицина*. – 2019. – T.22, №1. – С.57-65. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
6. Marini F, Brandi M.L. Pharmacogenetics of osteoporosis // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – V.28, №6. – P.783-793. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.07.004>
7. Diez-Perez A, Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J.P., Compston J.E. et al. Treatment failure in osteoporosis // *Osteoporos Int*. – 2012. – V.23, №12. – P.2769-2774. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8>
8. Монахова А.И., Егорова Е.В., Лялина В.В., Сторожаков Г.И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы // *Лечебное дело*. – 2013. – №3. – С.53-58. eLIBRARY ID: 20864899
9. Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Поиск генетических маркеров,

Заключение

При обследовании женщин с постменопаузальным ОП, получивших 12 месячный курс терапии препаратом ибандроновой кислоты, обнаружена ассоциация генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR с низкими показателями прироста МПК в поясничных позвонках L1-L4 ($p < 0,05$). Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6 и rs1801197 гена CALCR) на эффективность лечения постменопаузального ОП ибандроном не установлена. Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the russian model of FRAX in a population-based sample 5 regions of Russia. *Meditinskij sovet*. 2017;1S:103-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-103-107>
2. Ukon Y, Makino T, Kodama J, Tsukazaki H, Tateiwa D. et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10). pii: E2557. <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>
3. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol*. 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/bph.15024>
4. Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Shalamanova N.V., Kolesnik I.Yu., Lebedeva T.V., Titarenko O.V. A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2019;21(6):50-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190530>
5. Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, Ershova OB, Zotkin EG et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(1):57-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
6. Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):783-93. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.07.004>
7. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769-74. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8>
8. Monakhova A.I., Egorova E.V., Lyalina V.V., Storozhakov G.I. Pharmacogenetics of Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Literature Review. *Medical business*. 2013;3:53-8. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20864899
9. Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Demin N.V., Toroptsova N.V. Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian

- определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т.54, №4. – С.412–417. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-412-417>
10. Lima C.A., Javorski N.R., Souza A.P., Barbosa A.D., Valença A.P. et al. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women // *Inflammopharmacology*. – 2017. – V.25, №2. – P.191–201. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0322-7>
 11. Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A. et al. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis // *PLoS One*. – 2019. – V.14, №8. – e0221511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221511>
 12. Wang C., Zheng H., He J.W., Zhang H., Yue H. et al. Genetic polymorphisms in the mevalonate pathway affect the therapeutic response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density // *Pharmacogenomics J.* – 2015. – V.15, №2. – P.158–164. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.52>
 13. Zhou P.R., Xu X.J., Zhang Z.L., Liao E.Y., Chen D.C. et al. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis // *Pharmacogenomics*. – 2015. – V.16, №10. – P.1077–1088. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.76>
 14. Han L.W., Ma D.D., Xu X.J., Lu F., Liu Y. et al. Association Between Geranylgeranyl Pyrophosphate Synthase Gene Polymorphisms and Bone Phenotypes and Response to Alendronate Treatment in Chinese Osteoporotic Women // *Chinese medical sciences journal*. – 2016. – V.31, №1. – P.8–16. doi: 10.1016/s1001-9294(16)30016-5
 15. Zheng H., Wang C., He J.W., Fu W.Z., Zhang Z.L. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia // *Pharmacogenet Genomics*. – 2016. – V.26, №1. – P.12–19. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000181>
 16. Wang W.J., Fu W.Z., He J.W., Wang C., Zhang Z.L. Association between SOST gene polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density // *Pharmacogenomics J.* – 2019. – V.19, №5. – P.490–498. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0059-8>
 17. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V. et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy // *Int J Mol Sci.* – 2015. – V.16, №3. – P.5452–5466. <https://doi.org/10.3390/ijms16035452>
 18. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе // *Медицинский вестник Юга России*. – 2016. – №4. – С.32–38. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4>
 19. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. – 2017. – Т.38, №12. – С.12–21. eLIBRARY ID: 29810905
 20. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., Кобец Е.В., Марозик П.М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. – 2019. – Т.16, №2. – С.192–201. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201>
 - women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):412–417 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-412-417>
 10. Lima CA, Javorski NR, Souza AP, Barbosa AD, Valença AP et al. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):191–201. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0322-7>
 11. Marozik P, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitiene M, Rudenka A et al. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221511>
 12. Wang C, Zheng H, He JW, Zhang H, Yue H et al. Genetic polymorphisms in the mevalonate pathway affect the therapeutic response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(2):158–64. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.52>
 13. Zhou PR, Xu XJ, Zhang ZL, Liao EY, Chen DC et al. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1077–88. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.76>
 14. Han LW, Ma DD, Xu XJ, Lü F, Liu Y, Xia WB, et al. Association Between Geranylgeranyl Pyrophosphate Synthase Gene Polymorphisms and Bone Phenotypes and Response to Alendronate Treatment in Chinese Osteoporotic Women. *Chin Med Sci J.* 2016;31(1):8–16. doi: 10.1016/s1001-9294(16)30016-5
 15. Zheng H, Wang C, He JW, Fu WZ, Zhang ZL. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(1):12–9. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000181>
 16. Wang WJ, Fu WZ, He JW, Wang C, Zhang ZL. Association between SOST gene polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(5):490–498. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0059-8>
 17. Conti V, Russomanno G, Corbi G, Toro G, Simeon V et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):5452–66. <https://doi.org/10.3390/ijms16035452>
 18. Maylyan E.A. The effect of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene on the osteoporosis in postmenopausal women development. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;4:32–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4>
 19. Maylyan E.A. Associations between 283 A>G (BSMI) polymorphism of vitamin D receptor gene and osteoporosis in women depending on menopause duration. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2017;38(12):12–21. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29810905
 20. Rudenka AV, Rudenka EV, Samokhovec VY, Kobets KV, Marozik PM. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2019;16(2):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201>
 21. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014;13:98. <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0098-x/>

21. Mohammadi Z., Fayyazbakhsh F., Ebrahimi M., Amoli M.M., Khashayar P. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok1 and Bsm1) and osteoporosis: a systematic review // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2014. – №13. – P.98. <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0098-x/>.

Информация об авторе

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-3396-1046. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Симрок Василий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2721-715X. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Адунц Анна Геннадиевна, врач акушер-гинеколог Донецкого клинического территориального медицинского объединения, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0002-1352-5098. E-mail: anna.adync@gmail.com.

Вклад авторов

Н.А. Резниченко определяла концепцию и дизайн исследования; производила поиск и анализ литературных источников, сопоставляла результаты имеющихся исследований и интерпретировала их; участвовала в написании и коррекции статьи; утверждала версию для публикации; разделила ответственность за все аспекты работы и гарантировала точность и добросовестность работы.

В.В. Симрок участвовал в разработке концепции и дизайна исследования; анализировал литературные источники и результаты имеющихся исследований по теме статьи; участвовал в написании и коррекции статьи; утверждал версию для публикации; разделил ответственность за все аспекты работы и гарантировал точность и добросовестность работы.

А.Г. Адунц участвовала в разработке концепции и дизайна исследования; проводила поиск, анализ и обобщение литературных данных; собирала клинично-анамнестические и лабораторные данные женщин; выполняла математическую обработку результатов; участвовала в написании статьи; утверждала версию для публикации; разделила ответственность за все аспекты работы и гарантировала ее точность и добросовестность.

Получено / Received: 24.04.2020

Принято к печати / Accepted: 30.04.2020

Information about the author

Natalya A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-3396-1046. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Vasily V. Simrok, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2721-715X. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Anna G. Adunts, obstetrician-gynecologist, Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0002-1352-5098. E-mail: anna.adync@gmail.com.

Authors contribution

Natalya A. Reznichenko determined the concept and design of the study; conducted a search and analysis of literary sources, compared the results of existing studies and interpreted them; participated in the article writing and correction; approved the version for publication; shared responsibility for all aspects of the work and guaranteed the accuracy and integrity of the work.

Vasily V. Simrok participated in the development of the concept and design of the study; analyzed literary sources and the results of existing research on the topic; participated in the writing and correction of the article; approved the version for publication; shared responsibility for all aspects of the work and guaranteed the accuracy and integrity of the work.

Anna G. Adunts participated in the development of the concept and design; conducted a search, analysis and synthesis of literature data; collected clinical and laboratory data of women; performed mathematical processing of the results; participated in the writing of the article; approved the version for publication; shared responsibility for all aspects of the work and guaranteed its accuracy and integrity.

© Шевелёк А.Н., 2020
УДК: 616.12-008.64:616.45+615.35-08
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73

Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

А.Н. Шевелёк^{1,2}

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР

Цель: оценить влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). **Материал и методы:** проведено проспективное исследование с участием 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет), имеющих компенсированную ХСН с сохраненной (> 50 %) ФВ ЛЖ и диастолической дисфункцией. Пациенты не страдали первичным гиперальдостеронизмом и не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель. У всех больных оценивали длительность лечения и среднесуточную дозу принимаемого ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2). Дозу каждого препарата оценивали в течение предшествующих 6 месяцев и выражали в виде процента от целевой. Также определяли уровень альдостерона в сыворотке крови, при этом референтными значениями считали концентрацию гормона 40 – 160 пг/мл. **Результаты:** по результатам измерения концентрации альдостерона крови, все пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 99 больных (62,7 %), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, во вторую — 59 пациентов (37,3 %) с гиперальдостеронемией. У пациентов II группы, по сравнению с I, достоверно выше были длительность приема ИАПФ/АРА-2 (6 (3; 8) лет против 4 (2; 5) лет, $p < 0,001$) и доза принимаемого препарата (50 (25; 50) % против 25 (12,5; 50) % от целевой, $p = 0,01$). После поправки на возраст, тяжесть ХСН, длительность анамнеза артериальной гипертензии и наличие сопутствующей патологии длительный прием ИАПФ/АРА-2 (> 5 лет) являлся независимым предиктором развития гиперальдостеронемии (отношение шансов 3,16, 95 % доверительный интервал 2,08 – 8,24). Среднесуточная доза препарата утрачивала свое прогностическое значение в многофакторной модели. **Выводы:** у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень альдостерона крови зависит от продолжительности приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Длительная (> 5 лет) терапия ИАПФ/АРА-2 является независимым фактором риска развития вторичного гиперальдостеронизма.

Ключевые слова: феномен ускользания альдостерона, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина-2, вторичный гиперальдостеронизм.

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):67-73. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73.

Контактное лицо: Анна Николаевна Шевелёк, a.shevelok@mail.ru.

The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

A.N. Shevelok^{1,2}

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

²Institute of Urgent and Recovery Surgery n. a. V.K. Husak, Donetsk, DPR

Objective: to evaluate the effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers on aldosterone level in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Materials and methods:** the prospective study included 158 patients (58 men and 100 women, mean age $62,3 \pm 7,4$ years) with HFpEF (> 50 %) and left ventricular diastolic dysfunction. All patients had no history of primary aldosteronism and did not use the mineralocorticoid receptor antagonists during the last 6 weeks. We evaluated the duration of treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin-2 receptor antagonists (ARA-2) and its average daily dose. The dose of RAAS blockers was assessed during previous 6 months as a percentage of target. Aldosterone plasma concentration was measured and the normal level was 40 – 160 pg/ml. **Results:** according to

laboratory results 99 patients (62,7 %) had normal aldosterone level (nAld) and 59 patients (37,3 %) had high aldosterone level (hAld). hAld patients had significantly higher duration of RAAS blockers treatment (6 (3; 8) versus 4 (2; 5) years, $p < 0,001$) and dose (50 (25; 50) % vs 25 (12,5; 50) % of target, $p=0,01$). Multiple regression analysis showed that after standartization for age, severity of HFpEF, duration of arterial hypertension and comorbidity only long-term (more than 5 years) treatment with RAAS blockers remained the independent risk factor of high aldosterone level (odds ratio 3,16, 95 % confidence interval 2,08 – 8,24). **Conclusions:** in HFpEF patients' plasma aldosterone level is closely associated with RAAS blockers treatment. Long-term (more than 5 years) therapy with ACE inhibitors or ARA-2 is the independent risk factor of secondary hyperaldosteronism.

Keywords: Aldosterone escape, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, secondary hyperaldosteronism.

For citation: Shevelok A.N. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):67-73. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73.

Corresponding author: Anna N. Shevelok, a.shevelyok@mail.ru.

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике кардиоваскулярной патологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. Долгие годы ХСН традиционно связывали со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [2], однако крупнейшие эпидемиологические исследования последних лет продемонстрировали высокий удельный вес (около 50 %) больных с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в структуре данной патологии. В основе развития ХСН в этих случаях, как правило, лежит диастолическая дисфункция миокарда. Постоянное увеличение числа таких пациентов позволило определить проблему ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ как одну из неинфекционных эпидемий XXI в.

В патогенетических механизмах развития и прогрессирования диастолической дисфункции миокарда существенная роль отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Однако если ранее процессы ремоделирования сердечной мышцы связывали преимущественно с сосудистыми и кардиальными эффектами ангиотензина, то в последнее время научный и клинический интерес в данной области сместился в сторону другого эффектора РААС — альдостерона. Было показано [3, 4], что надпочечниковая либо вненадпочечниковая гиперпродукция гормона наряду с избыточной экспрессией миокардиальных рецепторов к нему являются важнейшим фактором стимуляции фиброобразования сердечной мышцы и её диастолической дисфункции.

Данные исследований последних лет говорят о том, что высокий уровень альдостерона крови ассоциируется с достоверным ухудшением течения и прогноза ХСН [5]. Тем не менее, причины гиперальдостеронемии у таких больных изучены недостаточно.

Целью исследования — анализ влияния терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровень альдостерона крови у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Выполнено проспективное исследование, включавшее 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст — $62,3 \pm 7,4$ лет) с компенсированной ХСН, имеющих сохраненную ФВ (> 50 %) и диастолическую дисфункцию ЛЖ по данным эхокардиографии. В исследование не включали больных, страдающих первичным гиперальдостеронизмом, тяжелой патологией печени и почек, либо принимавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию заболеваний, лежащих в основе ХСН (ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ)), в соответствии с современными рекомендациями не менее 6 месяцев до включения в исследование.

У всех больных оценивали длительность лечения и среднесуточную дозу принимаемого ингибитора (АПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2). Учитывая, что некоторые больные на протяжении кардиологического анамнеза последовательно принимали обе группы препаратов, в качестве основной принималась та группа, которую пациент получал дольше. Дозу каждого препарата оценивали в течение предшествующих 6 месяцев и выражали в виде процента от целевой.

Уровень альдостерона сыворотки крови определяли иммуноферментным методом, нормальными считали значения 40 – 160 пг/мл.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения «Jamovi 1.2.2». Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном законе распределения либо как медиану с интерквартильным интервалом ($Me (Q1; Q3)$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Категориальные показатели представляли как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Манна-Уитни) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для

оценки наличия и силы взаимосвязи между признаками проводили однофакторный и многофакторный регрессионный анализы с расчётом отношения шансов и 95 % доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных пациентов преобладали женщины (64,0 %), средний возраст больных составил $69,9 \pm 6,35$ лет. Медиана продолжительности ХСН достигала 5 (3; 8) лет. ХСН I функционального класса (ФК) имели 14 (8,9 %) пациентов, II ФК — 74 (46,8 %) пациента, III ФК — 70 (44,3 %) больных. У 147 (93 %) пациентов была стенокардия напряжения, 76 (48 %) имели в анамнезе инфаркт миокарда. Все включённые в исследование больные страдали артериальной гипертензией (АГ), 42 (26,6 %) — сахарным диабетом, 23 (15 %) — имели сопутствующее хроническое обструктивное заболевание легких, 37 (23,4 %) — фибрилляцию предсердий, 67 (42,4 %) — ожирение, 109 (69,0 %) — снижение СКФ.

У 99 (62,7 %) пациентов (I группа) уровень альдостерона крови превышал верхнюю границу референсного диапазона, у остальных 59 (37,3 %) он был в пределах нормы (II группа). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий функциональный класс ХСН и более длительный анамнез АГ, чаще страдали ожирением, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, хронической обструктивной болезнью легких, чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе и почечную дисфункцию. Подробная клиническая характеристики двух групп пациентов представлена в предыдущей публикации в табл. 1 [6].

Была проанализирована терапия блокаторами РААС среди пациентов с нормальным и повышенным уровнем альдостерона крови (табл. 1). Превалирующее число больных в обеих группах принимали ингибиторы АПФ, и лишь 13 % пациентов в I группе и 8,5 % во II получали АРА-2 ($p > 0,05$). Длительность приёма препаратов, блокирующих РААС, была значимо выше у лиц II группы по сравнению с I. Среднесуточная доза препаратов, принимаемая в течение последних 6 мес., также была достоверно больше среди лиц с гиперальдостеронемией.

Для оценки влияния длительности приема ингибиторов АПФ/АРА-2 и дозы препаратов на развитие гиперальдостеронемии был проведен логистический регрессионный анализ с включением и других параметров, по которым были обнаружены различия между группами: возраст, ФК ХСН, длительность анамнеза АГ, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет, ожирение, почечная дисфункция (табл. 2).

При проведении однофакторного анализа все показатели, кроме среднесуточной дозы блокаторов РААС, продемонстрировали взаимосвязь с наличием повышенного уровня альдостерона крови. Для оценки независимой предсказывающей ценности каждого из параметров был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

После учёта влияния возраста, тяжести ХСН, продолжительности анамнеза АГ и сопутствующей патологии в многофакторной модели длительный прием блокаторов РААС оставался независимым предиктором гиперальдостеронемии (ОШ 3,16; 95 % ДИ 2,08 – 8,24).

Таблица / Table 1

Характеристика групп по терапии блокаторами РААС
RAAS blockers therapy

Параметр / Parameter	I группа (n=99) nAld (n=99)	II группа (n=59) hAld (n=59)	Уровень Значимости / Differences
Лечение преимущественно ингибиторами АПФ, n (%) ACE inhibitors, n (%)	86 (87)	54 (91,5)	$\chi^2=0,40$, $p=0,53$
Лечение преимущественно АРА-2, n (%) ARA-2, n (%)	13 (13)	5 (8,5)	$\chi^2=0,40$, $p=0,53$
Длительность лечения блокаторами РААС, годы, Ме (Q1; Q3) Duration of RAAS blockers therapy, years, Me (Q1; Q3)	4 (2; 5)	6 (3; 8)*	$p<0,001$
Длительность приема блокаторов РААС > 5 лет, n (%) Duration of RAAS blockers therapy > 5 years, n (%)	44 (44)	41 (69,5)*	$\chi^2=8,35$, $p=0,004$
Среднесуточная доза блокаторов РААС в течение последних 6 мес, % от целевой Ме (Q1; Q3) Dose of RAAS blockers during last 6 month, % from target, Me (Q1; Q3)	25 (12,5; 50)	50 (25; 50)*	$p=0,01$
Среднесуточная доза блокаторов РААС > 50 % от целевой, n (%) Dose of RAAS blockers > 50 % from target, n (%)	41 (41)	35 (59)*	$\chi^2=4,06$, $p=0,044$

Примечание: * — различия значимы по сравнению с I группой ($p < 0,05$). Здесь и в табл. 2, 3 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 — антагонисты рецепторов ангиотензина-2, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to nAld group. Here and in table 2, 3 ACE — angiotensin-converting enzyme, ARA-2 — angiotensin-2 receptor antagonists, RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system.

Таблица / Table 2

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с терапией блокаторами РААС и другими клинико-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Interrelation between hyperaldosteronemia and RAAS blockers therapy, clinical and demographic parameters (univariate regression analysis)

Параметр / Parameter	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95% confidence interval)
Длительность терапии ингибиторами АПФ/АРА-2 > 5 лет <i>Duration of RAAS blockers therapy > 5 years</i>	4,25 (2,52-9,80)
Среднесуточная доза ингибиторов АПФ/АРА-2 > 50 % <i>Dose of RAAS blockers > 50 % from target</i>	1,36 (0,91-1,96)
Возраст < 60 лет <i>Age < 60 years</i>	2,46 (1,52-3,24)
Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса <i>Heart failure III (NYHA)</i>	3,36 (1,72-6,59)
Длительность анамнеза артериальной гипертензии > 10 лет <i>Duration of arterial hypertension > 10 years</i>	4,03 (2,03-8,00)
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>Myocardial infarction</i>	2,06 (1,07-3,97)
Фибрилляция предсердий <i>Atrial fibrillation</i>	2,47 (1,16-5,24)
Хроническое обструктивное заболевание легких <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	5,39 (2,06-14,13)
Сахарный диабет 2-го типа <i>Diabetes mellitus</i>	2,69 (1,30-5,55)
Ожирение <i>Obesity</i>	4,37 (2,20-8,68)
Снижение скорости клубочковой фильтрации <i>Lower glomerular filtration rate</i>	7,28 (3,01-17,59)

Таблица / Table 3

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с длительностью приема блокаторов РААС и другими клинико-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Interrelation between hyperaldosteronemia and RAAS blockers therapy, clinical and demographic parameters (multivariate regression analysis)

Параметр / Parameter	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)
Длительность терапии ингибиторами АПФ/АРА-2 > 5 лет <i>Duration of RAAS blockers therapy > 5 years</i>	3,16 (2,08-8,24)
Возраст < 60 лет <i>Age < 60 years</i>	1,14 (0,86-1,64)
Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса <i>Heart failure III (NYHA)</i>	1,31 (1,46-4,21)
Длительность анамнеза артериальной гипертензии > 10 лет <i>Duration of arterial hypertension > 10 years</i>	2,67 (1,58-5,59)
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>Myocardial infarction</i>	1,06 (0,67-1,78)
Фибрилляция предсердий <i>Atrial fibrillation</i>	1,34 (0,89-1,96)
Хроническое обструктивное заболевание легких <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	4,62 (2,00-8,53)
Сахарный диабет 2-го типа <i>Diabetes mellitus</i>	1,67 (1,13-3,38)
Ожирение <i>Obesity</i>	3,15 (1,96-6,24)
Снижение скорости клубочковой фильтрации <i>Lower glomerular filtration rate</i>	4,82 (2,12-10,61)

Обсуждение

Объяснение полученного влияния длительной терапии блокаторами РААС на уровень её конечного эффекта альдостерона, вероятно, кроется в так называемом эффекте ускользания гормона из-под лекарственного контроля [7]. За последние годы взгляды на процессы метаболизма и роль альдостерона в организме существенно изменились. Ранее полагали, что терапия ингибиторами АПФ надежно подавляет синтез этого гормона [8]. Была выдвинута гипотеза о том, что положительное влияние этих препаратов на выживаемость больных с ХСН связано в большей степени с их нейромодулирующими, чем с гемодинамическими, эффектами [9]. Одной из терапевтических мишеней длительного приема ингибиторов АПФ у больных с тяжелой ХСН стало подавление гиперпродукции альдостерона [10]. Однако позднее было выявлено, что снижение выработки этого гормона в начале лечения ингибиторами АПФ является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает [11]. Согласно данным некоторых исследований [12], даже комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2 не может в должной мере подавить продукцию альдостерона. Это объясняется наличием других, не АПФ-зависимых путей, его образования. Полученные данные послужили толчком для проведения исследования RALES, посвященного оценке роли антагониста альдостерона спиронолактона в комплексном лечении больных с ХСН. Оказалось, что добавление третьего нейромодулятора к стандартной терапии ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, существенно снижало частоту декомпенсаций и смертность у больных с тяжелой ХСН [13, 14]. В дальнейшем подобные данные были получены и для селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона [14, 15].

Тем не менее, в настоящее время положительные эффекты спиронолактона и эплеренона на течение заболевания и выживаемость больных доказаны только для ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Добиться улучшения кардиоваскулярного прогноза у лиц, страдающих ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, пока не удалось [16]. Возможно, блокада минералокортикоидных рецепторов целесообразна не у всех больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, а лишь у определенных категорий: к примеру, у пациентов с гиперальдостеронемией либо лиц с избыточной экспрессией этих рецепторов в тка-

нях сердечно-сосудистой системы. Для подтверждения такой гипотезы необходимо проведение дальнейших масштабных исследований.

Одной из причин возрастания уровня альдостерона на фоне длительного применения ингибиторов АПФ/АРА-2 может быть гипокалиемия, развивающаяся как побочный эффект такой терапии. Известно, что ионы калия являются одним из основных стимуляторов синтеза гормона: повышение уровня калия всего на 2 промилле приводит к увеличению концентрации альдостерона на 25 % [17]. Тем не менее, в настоящей работе различия в уровне калия между группами не достигли уровня статистической достоверности, что, возможно, связано с недостаточной выборкой больных.

Недостаточное подавление выработки альдостерона ингибиторами АПФ может быть связано с носительством определенного генотипа этого фермента. Полиморфизм гена АПФ представлен тремя его типами: DD, II и ID [18]. Cicoira M et al. [19] проанализировали зависимость феномена ускользания альдостерона от генотипа АПФ у 132 пациентов с ХСН, длительно (более 6 мес.) получающих ингибиторов АПФ. Было установлено, что носительство генотипа DD АПФ ассоциировалось с неадекватной супрессией альдостерона на фоне терапии и развитием феномена ускользания гормона из-под лекарственного контроля.

Таким образом, причины возрастания уровня альдостерона у пациентов, получающих блокаторы РААС, представляют разнообразие и требуют дальнейшего изучения. Оказывая негативные эффекты далеко за пределами эпителиальных рецепторов почек, альдостерон может явиться ключевым фактором, объясняющим высокий риск неблагоприятных событий у больных с ХСН. Будет ли оправдана блокада минералокортикоидных рецепторов у данной категории больных, пока не известно. Проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований, стоит надеяться, позволит найти ответ на этот вопрос.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. // *Кардиология*. – 2018. – Т.58(6S). – С. 8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., и др. Хроническая сердечная недостаточность. // *Сердечная недостаточность*. – 2017. - №18(1)ю – С. 3-40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Catena C., Colussi G., Brosolo G., Novello M., Sechi L.A. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling. // *Horm*

REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova YU.L., Belenkov YU.N., et al. Congestive heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017;18(1):3-40. (in Russ.) DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Novello M, Sechi LA. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling. *Horm Metab Res*

- Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* – 2015. – V.47(13). – P.981-986. doi:10.1055/s-0035-1565055
4. He B.J., Anderson M.E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2013. – V.24(1). – P. 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.09.004>
 5. Gueder G., Hammer F., Deutschbein T. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. // *J. Card. Fail.* – 2015. – V.21(3). – P. 208-16. <https://doi.org/10.1016/j.card-fail.2014.12.011>
 6. Ватулин НТ, Шевелёк АН. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2017. – Т. 16, №6. – С.92-98. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98
 7. Lantis A.C., Ames M.K., Atkins C.E., DeFrancesco T.C., Keene B.W., Werre S.R. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs. // *J Vet Pharmacol Ther.* – 2015. – V.38(1). – P.65-73. doi: 10.1111/jvp.12154
 8. Prakash E.S. Aldosterone Escape or Refractory Hyperaldosteronism. // *Medscape Gen Med.* – 2005. – V.7(3). – P.25. PMID: 16369251; PMCID: PMC1681639.
 9. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. – V.20(1). – P. 248-254. doi: 10.1016/0735-1097(92)90167-1
 10. Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. // *Heart Fail Rev.* – 2017. – V.22(6). – P. 775-782. doi:10.1007/s10741-017-9637-0
 11. MacFadyen R.J., Lee A.F., Pringle S.D., Pringle S.D., Struthers A.D. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // *Heart.* – 1999. – V.82(1). – P.57-61. doi: 10.1136/hrt.82.1.57.
 12. Fuller P.J., Young M.J. Endocrine Affairs of the Heart. // *Endocrinology.* – 2016. – V.157(7). – P.:2578-2582. doi:10.1210/en.2016-1375
 13. Pitt B., Zannad F., Renne W.J., Cody R., Castaigne A., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized Aldactone Evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
 14. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEsus studies. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2004. – V.217(1-2). – P. 53-58. doi:10.1016/j.mce.2003.10.009
 15. Pitt B., Williams G., Remme W., Martinez F., Lopez-Sendon J., et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788. PMID: 11504167.
 16. Desai AS, Jhund PS. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(41):3135-3140. doi:10.1093/eurheartj/ehw114
 17. DeFilippis EM, Desai AS. Treatment of Hyperkalemia in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):266-274. doi:10.1007/s11897-017-0341-0
 18. Almeida SS, Corgosinho FC, Amorim CE, Gregnani MF, Campos RM, et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2015;47(13):981-986. doi:10.1055/s-0035-1565055
 4. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.09.004>
 5. Gueder G, Hammer F, Deutschbein T. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J. Card. Fail.* 2015;21(3):208-16. <https://doi.org/10.1016/j.card-fail.2014.12.011>
 6. Vatutin N.T., Shevelyok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):92-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-92-98>
 7. Lantis AC, Ames MK, Atkins CE, DeFrancesco TC, Keene BW, Werre SR. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2015;38(1):65-73. doi: 10.1111/jvp.12154.
 8. Prakash ES. “Aldosterone escape” or refractory hyperaldosteronism? *MedGenMed.* 2005;7(3):25. PMID: 16369251; PMCID: PMC1681639.
 9. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-254. doi:10.1016/0735-1097(92)90167-1
 10. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):775-782. doi: 10.1007/s10741-017-9637-0.
 11. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, Pringle SD, Struthers AD. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart.* 1999;82(1):57-61. doi: 10.1136/hrt.82.1.57.
 12. Fuller PJ, Young MJ. Endocrine Affairs of the Heart. *Endocrinology.* 2016;157(7):2578-2582. doi:10.1210/en.2016-1375
 13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
 14. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEsus studies. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):53-58. doi:10.1016/j.mce.2003.10.009
 15. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788. PMID: 11504167.
 16. Desai AS, Jhund PS. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(41):3135-3140. doi:10.1093/eurheartj/ehw114
 17. DeFilippis EM, Desai AS. Treatment of Hyperkalemia in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):266-274. doi:10.1007/s11897-017-0341-0
 18. Almeida SS, Corgosinho FC, Amorim CE, Gregnani MF, Campos RM, et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin*

18. Almeida S.S., Corgosinho F.C., Amorim C.E., Gregnani M.F., Campos R.M., et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. // *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. – 2017. – V.18(2). – P.1470320317703451. doi:10.1177/1470320317703451
19. Cicoira M., Zanolli L., Rossi A., Golia G., Franceschini L., et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. // *J. Am. Coll. Card.* - 2001. – V.37(7). – P.1808-1812. [https://doi.org/10.1016/S1062-1458\(01\)00481-0](https://doi.org/10.1016/S1062-1458(01)00481-0)
- Aldosterone Syst.* 2017;18(2):1470320317703451. doi: 10.1177/1470320317703451.
19. Cicoira M, Zanolli L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1808-12. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01237-2.

Информация об авторе

Шевелёк Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; старший научный сотрудник отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelyok@mail.ru.

Information about the author

Anna N. Shevelok, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of hospital therapy "M. Gorky Donetsk National Medical University", senior researcher of the department of cardiology and cardiac surgery "V.K. Husak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelyok@mail.ru.

Получено / Received: 08.07.2020

Принято к печати / Accepted: 21.09.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616.432-008-02:616.831-006.5(053.2)
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-74-77

Гипопитуитаризм как следствие рецидивирующей краниофарингиомы

З.Р. Алиметова, А.И. Галиева

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Представлено клиническое наблюдение пациента с осложнением эндоскопического эндоназального удаления краниофарингиомы в виде гипопитуитаризма. Особенностью данного случая является рецидивирующее течение краниофарингиомы, вследствие которого пациент дважды подвергался оперативному лечению, демонстрирующее необходимость динамического наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: краниофарингиома, гипопитуитаризм, несахарный диабет, гипотиреоз, гипогонадизм.

Для цитирования: Алиметова З.Р., Галиева А.И. Гипопитуитаризм как следствие рецидивирующей краниофарингиомы. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):74-77. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-74-77.

Контактное лицо: Айгуль Илсуровна Галиева, aigulvalieva93@mail.ru.

Hypopituitarism as a result of recurrent craniopharyngioma

Z.R. Alimetova, A.I. Galieva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The article presents a clinical observation of a patient with a complication of endoscopic endonasal removal of craniopharyngioma in the form of hypopituitarism. The peculiarity of this case is a recurrent course of craniopharyngioma, due to which the patient was twice subjected to surgical treatment. This demonstrates the necessity of dynamic monitoring of the patient in the postoperative period.

Keywords: craniopharyngioma, hypopituitarism, diabetes insipidus, hypothyroidism, hypogonadism.

For citation: Alimetova Z.R., Galieva A.I. Hypopituitarism as a result of recurrent craniopharyngioma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):74-77. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-74-77.

Corresponding author: Aigul Ilсурvna Galieva, aigulvalieva93@mail.ru.

Введение

Краниофарингиома — доброкачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из остатков клеток кармана Ратке (эмбриональные клетки краниофарингиального пути). Частота встречаемости данного заболевания составляет 0,5 – 2 новых случая на 1 млн населения в год. В большинстве случаев краниофарингиома (до 30 – 50 %) наблюдается в детском и подростковом возрасте [1]: пик заболеваемости приходится на возраст 5 – 14 лет (преобладает адамантиноподобная краниофарингиома по гистологическому типу с формированием кист) [2]. Существует несколько видов лечения данной опухоли, такие как хирургический способ, лучевая терапия и внутрикистозное введение интерферона (ИФН), оказывающего цитотоксический эффект на клетки плоского эпителия стенки опухоли и не оказывающего негативного влияния на ткани мозга [3]. Лечение зависит от размера и расположения опухоли, возраста ребенка и особенно-

стей опухоли. Радикальное удаление краниофарингиомы является в настоящее время методом выбора. Операционный доступ зависит от локализации и размера краниофарингиомы. Транссфеноидальные операции позволяют удалять опухоли, располагающиеся эндосупраселлярно. При другой локализации, как правило, опухоль удаляется транскраниально. Решение относительно объема оперативного вмешательства (первичное радикальное удаление или частичная резекция ее с последующей лучевой терапией) может принять только нейрохирург во время проведения операции [4]. Вероятность рецидива при радикальной резекции составляет 23 % у детей раннего возраста, несмотря на видимое полное иссечение, при субтотальной резекции — 70 – 90 %, а после неполной резекции с последующей лучевой терапией опухоль рецидивирует в 21 % случаев [5, 6]. Несмотря на постоянное совершенствование методики эндоскопического эндоназального удаления краниофарингиомы, пациенты подвергаются высокому риску развития послеоперационных

осложнений [7, 8]. Это и зрительные, и эндокринные, и нервно-психические нарушения, и гипоталамическое ожирение, и расстройство пищевого поведения. Самое частое осложнение — поражение гипофиза и развитие дефицита тропных гормонов с последующей гипофункцией периферических эндокринных желез — развивается в 85 – 95 % случаев [9]. Диагностика гипопитуитаризма заключается в выявлении нарушений секреции гормона роста (88 – 100 %), гонадотропинов (80 – 95 %), а также адренокортикотропного (55 – 88 %), тиреотропного (35 – 95 %) и антидиуретического (80 – 93 %) гормонов [10]. Такое осложнение, как гипопитуитаризм, требует постоянной заместительной терапии под наблюдением эндокринолога.

Клинический случай

Пациент Б., 1991 г. р., состоит на диспансерном учете у эндокринолога с 2007 г. На момент осмотра жалоб не предъявляет.

Из анамнеза заболевания: с 2000-х гг. беспокоят боли в височно-лобной области сжимающего характера. С диагнозом «Вегето-сосудистая дистония» проходил амбулаторное и стационарное лечение. Получал курсы лечения (актовегин, пирацетам) с незначительным эффектом.

В 2005 – 2006 гг. интенсивность и частота головных болей увеличилась. Периодически беспокоили общая слабость, головокружения (снижение гемоглобина), головные боли (синдром внутричерепного давления), тошнота с последующей рвотой желчью, недостаток мышечной массы, задержка полового развития. После обращения в 2005 г. в военкомат (в 14 лет), с данными жалобами был направлен к неврологу, после консультации которого рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эхографии головного мозга. По результатам МРТ, головного мозга обнаружено кистозное объемное образование эндосупраселлярной локализации, вероятно, кистозная краниофарингиома. С целью дообследования направлен к эндокринологу.

При эндокринологическом обследовании с учетом клинической картины и данных исследований (снижение тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (Т4 св.), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тестостерона, уровень кортизола в пределах нормы, соматотропный гормон (СТГ) не исследовался) был выставлен диагноз «Гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз легкой степени тяжести, гипогонадизм), задержка полового развития». Развитие гипопитуитаризма, вероятно, было связано с длительным сдавлением опухолью соответствующих областей гипофиза и, соответственно, нарушением синтеза тропных гормонов. Рекомендовано оперативное удаление краниофарингиомы.

В 2007 г. проведено оперативное вмешательство — удаление кистозной краниофарингиомы транссептальным, трансфеноидальным доступом к турецкому седлу. По гистологии определена адамантиномоподобная кистозная краниофарингиома. После эндоназального удаления краниофарингиомы появились жалобы на уве-

личение количества выпитой жидкости (до 6150 мл) и количества выделенной мочи (до 5100 мл — полиурия и никтурия), общую слабость, недостаток массы тела. При лабораторном исследовании выявлено: снижение удельной плотности мочи (1001 – 1003), увеличение суточного диуреза (5100 мл); дефицит ТТГ — 0,01 мМЕ/л (0,3 – 4); свободного Т4 — 7,89 пмоль/л (10 – 26), свободного тестостерона < 0,69 пг/мл (4,5 – 42), ЛГ — 0,7 ЕД/л; уровень кортизола в пределах нормы — 140 нмоль/л (130 – 750); соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста-1 не определялись, костный возраст соответствовал паспортному. Учитывая полученные данные, выставлен диагноз «Гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм). Вторичный, послеоперационный, несахарный диабет». Назначена заместительная терапия. На фоне постоянной заместительной терапии десмопрессином, левотироксином натрия и чередования хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и тестостерона состояние стабилизировалось: жалоб на жажду, полиурию, никтурию, общую слабость не отмечал; наблюдалась прибавка массы тела, что, скорее всего, связано с дефицитом соматотропного гормона (СТГ — 0,32 мМЕ/л (0 – 5), инсулиноподобный фактор 1 — 25 нг/мл (116 – 358)).

При дальнейшем наблюдении, по результатам МРТ головного мозга от 2012 г., имелись признаки продолженного роста опухоли: гипофиз оттеснен вправо, в турецком седле определяются 2 мягкотканых образования 11 × 7 и 10 × 11 мм; по лабораторным данным — гиперпролактинемия, что, вероятно, было обусловлено сдавлением ножки гипофиза и нарушением транспорта дофамина (табл. 1).

В 2013 г., учитывая результаты МРТ головного мозга, жалобы пациента на головные боли сильной интенсивности, рекомендовано повторное оперативное лечение. Признаков компрессии хиазмы зрительных нервов нет.

После второго оперативного вмешательства по поводу рецидивирующей краниофарингиомы, по данным клинического и инструментального методов обследования, состояние пациента стабилизировалось. Уровень пролактина находится в пределах референсных значений.

Пациент регулярно наблюдается у эндокринолога, получает десмопрессин 0,03 мг в сутки натошак в 2 приема, левотироксин натрия — 25 мкг, утром, за 30 – 40 минут до еды, чередует тестостерон 250 мг и ХГЧ 1500 ЕД, внутримышечно, по схеме, регулярно. Отрицательной динамики состояния, продолженного роста опухоли нет.

Из анамнеза жизни: наследственность по эндокринологическим заболеваниям не отягощена, других хронических заболеваний не имеет.

Из осмотра: половое развитие соответствует возрасту, артериальное давление (АД) — 120 / 75 мм рт.ст. Пациент женат, имеет двух детей.

Результаты анализов: удельный вес мочи — 1012 – 1020, количество выпитой жидкости — 1850 мл, количество выделенной мочи — 1350 мл, свободный Т4 — 18,67 пмоль/л (9,00 – 20,00), свободный тестостерон — 5,65 нг/мл (0,28 – 11,1), кортизол — 15,4 мкг/дл (3,70 – 19,4).

Таблица/ Table 1.

Связь пролактина с ростом краниофарингиомы
The relationship of prolactin with the growth of craniopharyngioma

Дата / Показатель Date / Indicator	2007	2008	2009	2012	2013	2013	2014	2018
Пролактин <i>Prolactin</i>	189 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	284 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	350,9 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	383,03 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	505,62 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	224,79 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	294,5 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)	348,7 мМЕ/л <i>mIU/l</i> (30,96- 382,62)
Примечание <i>Note</i>	Состояние после транс- назального удаления краниофарин- гиомы <i>Transnasal sta- tus after removal of craniopharyn- gioma</i>	Состояние после трансназаль- ного удаления краниофарин- гиомы. С 2011 г. зафиксирован про- долженный рост краниофарин- гиомы. <i>Transnasal status after removal of craniopharyngioma. There has been a continued growth of craniopharyngioma since 2011.</i>			Повторное эндоназальное эндоскопиче- ское удаление краниофарин- гиомы <i>Repeated endo- nasal endoscopic removal of cra- niopharyngioma</i>	Состояние после операции удовлетворительное <i>The condition after the opera- tion is satisfactory</i>		

МРТ головного мозга без отрицательной динамики, продолженного роста опухоли нет.

Заключение офтальмолога: «Признаков сдавления хиазмы зрительного нерва нет».

Клинический диагноз: Гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз в стадии компенсации, вторичный гипогонадизм в стадии компенсации). Вторичный (послеоперационный) сахарный диабет (после удаления кистозной краниофарингиомы трансназальным доступом в 2007 г.) в стадии компенсации. Избыток массы тела (ИМТ — 25,3 кг/м²).

Рекомендовано следующее:

1. Стол общий.
2. Контроль АД, ежедневно.
3. Регулярный контроль анализов: тестостерон, кортизол, пролактин, Т4 св., удельный вес мочи, количество выпитой и выделенной мочи, натрий, калий.
4. МРТ головного мозга 1 раз в год.
5. Левотироксин натрия 25 мкг 1 раз в день, внутрь, за 30 – 40 минут до еды.
6. Чередование гонадотропинов и андрогенов: ХГЧ 1500ЕД 2 раза в неделю (4 недели), затем тестостерон 250 мг в 4 мл, внутримышечно, (вторая инъекция — через 6 недель), затем 1 раз в 12 недель (3 месяца).
7. Десмопрессин 0,06 мг по ¼ табл. 2 раза в день, подязычно, под контролем диуреза, уровня АД.

8. Наблюдение у эндокринолога, нейрохирурга, офтальмолога.

Заключение

Необходимо тщательное обследование и наблюдение пациентов с краниофарингиомой не только до, но и после оперативного лечения. Ранняя диагностика и своевременная постановка верного диагноза, лечение послеоперационных гормональных нарушений, регулярный контроль заболевания из-за высокой вероятности рецидивирования опухоли, как в данном клиническом случае, позволяет прогнозировать более благоприятное течение заболевания, приводит к клинко-лабораторной ремиссии, минимизирует такие неблагоприятные осложнения, как бесплодие, раннее поражение сердца и сосудов, нарушение водно-электролитного баланса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Вклад авторов: Авторский вклад в написание статьи был равным.

Authors' contribution: The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muller H.L. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. // *Horm Res.* – 2008. – №69(4). – P.193-202. DOI: 10.1159/000113019.
2. Muller-Scholden J., Lehrnbecher T., Muller H.L., Bensch J., Hengen R.H., et al. Radical surgery in a neonate with

REFERENCES

1. Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm Res.* 2008;69(4):193-202. doi: 10.1159/000113019.
2. Müller-Scholden J, Lehrnbecher T, Müller HL, Bensch J, Hengen RH, et al. Radical surgery in a neonate with

- craniopharyngioma // *Pediatr. Neurosurg.* – 2000. – №33. – P.265-269. DOI: 10.1159/000055967.
3. Pettorini B.L., Inzitari R., Massimi L., Tamburrini G., Caldarelli M., et al. The role of inflammation in the genesis of the cystic component of craniopharyngiomas // *Childs. Nerv. Syst.* – 2010. – №26 (12). – P.1779-1784. DOI: 10.1007/s00381-010-1245-4.
 4. Tomita T., Bowman R.M. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. // *Childs. Nerv. System.* – 2005. – №21. – P.729-746. doi: 10.1007/s00381-005-1202-9
 5. Muller H.L., Gebhardt U., Schröder S., Pohl F., Kortmann R.D., et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma – results of the multicenter prospective study trial craniopharyngioma – 2000 after three years of follow up // *Horm. Res. Paediatr.* – 2010. – №73. – P.175–180. DOI: 10.1159/000284358.
 6. Muller H.L. More or less: treatment strategies in childhood craniopharyngioma // *Childs. Nerv. Syst.* – 2006. – №22. – P.156–157. DOI: 10.1007/s00381-005-1192-7.
 7. Нараева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии* – 2013. – №6. – С.27–43. eLIBRARY ID: 21157303
 8. Patel K.S., Raza S.M., McCoul E.D., Patrona A., Greenfield J.P., et al. Long-term quality of life after endonasal endoscopic resection of adult craniopharyngiomas // *J Neurosurg.* – 2015. – №123. – P.571-580. DOI: 10.3171/2014.12.JNS141591.
 9. Merchant T.E., Goloubeva O., Pritchard D.L., Gaber M.W., Xiong X., et al. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – №52. – P.1264–1270. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)02788-2.
 10. Muller H.L., Bruhnken G., Emser A., Faldum A., Etavard-Gorris N., et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma // *Childs. Nerv. Syst.* – 2005. – №21. – P.975–980. DOI: 10.1007/s00381-004-1124-y.
 - craniopharyngioma. report of a case. *Pediatr. Neurosurg.* 2000;33(5):265-269. doi: 10.1159/000055967.
 3. Pettorini BL, Inzitari R, Massimi L, Tamburrini G, Caldarelli M, et al. The role of inflammation in the genesis of the cystic component of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(12):1779-84. doi: 10.1007/s00381-010-1245-4.
 4. Tomita T, Bowman RM. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(8-9):729-46. doi: 10.1007/s00381-005-1202-9
 5. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, Pohl F, Kortmann RD, et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma—results of the multicenter prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after three years of follow-up. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):175-80. doi: 10.1159/000284358
 6. Müller HL. More or less? Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(2):156-7. doi: 10.1007/s00381-005-1192-7
 7. Nagaeva E.V. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment hypopituitarism in children and adolescents. *Problems of endocrinology.* 2013;(6):27-43. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21157303
 8. Patel KS, Raza SM, McCoul ED, Patrona A, Greenfield JP, et al. Long-term quality of life after endonasal endoscopic resection of adult craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 2015;123(3):571-80. doi: 10.3171/2014.12.JNS141591.
 9. Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, Gaber MW, Xiong X, et al. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1264-70. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02788-2
 10. Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(11):975-80. doi: 10.1007/s00381-004-1124-y.

Информация об авторах

Алиметова Зульфия Раисовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. E-mail: azurg@mail.ru.

Галиева Айгуль Илсуровна, ординатор 2 года кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-9253-9120, e-mail: aigulvalieva93@mail.ru.

Information about the authors

Zulfiya R. Alimetova, Cand. Sci. (Med.) assistant of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. e-mail: azurg@mail.ru.

Aigul I. Galieva, 2-year resident of the Department of the Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-9253-9120, e-mail: aigulvalieva93@mail.ru.

Получено / Received: 23.08.2020

Принято к печати / Accepted: 21.11.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.43-008.6

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа

Г.Р. Газизова¹, М.Р. Шайдуллина^{1,2}, Ф.В. Валеева¹, А.И. Галиева¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Республика Татарстан

²Детская клиническая республиканская больница, Казань, Республика Татарстан

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа (АПС 3 типа) — это сочетание аутоиммунного поражения щитовидной железы с одним или несколькими аутоиммунными эндокринными или неэндокринными заболеваниями. Представлен тремя подтипами — АПС 3А (Болезнь Грейвса, или тиреоидит Хашимото и СД 1 типа), АПС 3В (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и пернициозная анемия), АПС 3С (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и витилиго, алопеция, и / или другие органоспецифические аутоиммунные заболевания). Представлены клинические наблюдения за пациентами с АПС 3 типа: характерные клинические синдромы и клинико-лабораторные характеристики пациентов. Данные клинические примеры демонстрируют важность информированности врачей эндокринологов о возможности развития сочетанной патологии эндокринной системы, значимость тщательного обследования и своевременного назначения лечения.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; сахарный диабет 1 типа.

Для цитирования: Газизова Г.Р., Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Галиева А.И. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа (серия клинических случаев). *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):78-83. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83.

Контактное лицо: Гульназ Рашидовна Газизова, Gulnaz-med@yandex.ru.

Autoimmune polyglandular syndrome type 3

G.R. Gazizova¹, M.R. Shaydullina^{1,2}, F.V. Valeeva¹, A.I. Galieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan

²Children's clinical republican hospital, Kazan, Tatarstan

Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS type 3) is a combination of autoimmune thyroid damage in combination with one or more autoimmune endocrine or non-endocrine diseases. It is represented by three subtypes: APS 3A (Graves' Disease, or Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus), APS 3B (autoimmune thyroid disease and pernicious anemia), APS 3C (autoimmune thyroid disease and vitiligo, alopecia, and/or other organ-specific autoimmune diseases). Clinical observations of patients with type 3 APS are presented: characteristic clinical syndromes and clinical and laboratory characteristics of patients. These clinical examples demonstrate the importance of thorough examination, alertness and knowledge of endocrinologists about the possibility of developing polyglandular lesions of the endocrine system, the importance of timely prescribed treatment and interdisciplinary interaction of doctors.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS 3); autoimmune thyroid disease; type 1 diabetes mellitus (T1DM).

For citation: Gazizova G.R., Shaydullina M.R., Valeeva F.V., Galieva A.I. Autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):78-83. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83.

Corresponding author: Gulnaz R. Gazizova, Gulnaz-med@yandex.ru.

Введение

В клинической практике врача-эндокринолога могут встречаться пациенты с поражением нескольких эндокринных желез. Патология эндокринных органов может возникать одновременно или поочередно, проявляться гипер- или гипопункцией желез, а также сочетаться с неэндокринными поражениями разных органов и систем.

Аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) 3 типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит / диффузный токсический зоб / эндокринная офтальмопатия / идиопатическая микседема) с одним или несколькими другими аутоиммунными заболеваниями. При этом у пациентов отсутствуют хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, что характерно для первых двух типов АПС. Согласно классификации (Bettler и со-

авт., 2001), АПС 3 типа подразделяется на три подтипа: АПС 3А (диффузный токсический зоб, или тиреоидит Хашимото и СД 1 типа, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), и / или лимфоцитарный гипопаратирит, преждевременное угасание функции яичников — гипергонадотропный гипогонадизм), АПС 3В (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и пернициозная анемия, атрофический гастрит и / или целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз), АПС 3С (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и витилиго, алопеция, миастения и / или синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром), рассеянный склероз, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, анти-фосфолипидный синдром, васкулиты) [1]. Диагностика аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), являющегося заболеванием с полигенным типом наследования, требует внимательного подхода врачей, так как может иметь семейный характер. Одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых играет экспрессия соответствующих аллелей генов HLA II класса, расположенных на коротком плече хромосомы 6 [2].

Известно, что генетическую предрасположенность к развитию АПС 3 типа доказывает наличие предрасполагающих гаплотипов HLA системы. Так, возникновение аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД 1 типа определяет наличие гаплотипа DR3-DQB1-0201, наличие аллеля DQA1-0501 предполагает предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках АПС 3 типа [3].

Клинические случаи

Наиболее частой комбинацией, встречающейся в практике врача-эндокринолога, несомненно, является сочетание нарушения тиреоидной функции вследствие аутоиммунного поражения щитовидной железы и иммуноопосредованного сахарного диабета, двух важных для качества жизни пациентов и взаимно отягощающих патологий. Уровень тиреоидных гормонов определяет гормональную рецепцию и скорость обменных процессов, его изменение не может не быть значимым для гликемического контроля. Острый метаболический стресс, сопровождающий эпизоды кетоацидоза и тяжелой гипогликемии, как правило, приводит к декомпенсации патологии щитовидной железы.

Анализ работы отделения эндокринологии детской республиканской клинической больницы за 2019 г. свидетельствует о том, что 6,8 % госпитализированных по поводу сахарного диабета 1 типа больных составляют пациенты с сочетанной аутоиммунной патологией щитовидной железы и нарушением углеводного обмена. Чаще всего это аутоиммунный тиреоидит, выявляемый при ежегодном обследовании ребенка с сахарным диабетом 1 типа (95 %). Манифестный гипотиреоз сопровождал тиреоидит в 44 % подобных случаев, субклинический — в

21,8 %. Реже нарушения углеводного обмена манифестируют у ребенка, получающего лечение по поводу тиреопатии.

Пациент Ф., 12 лет. В возрасте 1,5 лет родители ребенка обратились за медицинской помощью с жалобами мальчика на полиурию, полидипсию, снижение веса, тошноту, рвоту. При обследовании выявлены гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, метаболический ацидоз. Верификация диагноза не вызвала затруднений, проведена инфузия, начата инсулинотерапия в базисно-болюсном режиме аналогами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия, стартовая доза 0,7 Единиц на кг массы тела в сутки.

Через 2 года при очередном плановом обследовании в условиях отделения эндокринологии детского стационара выявлены синусовая тахикардия, увеличение размеров щитовидной железы до 1 степени, диффузное изменение ее структуры и повышение васкуляризации при проведении цветного доплерокартирования. Исследование гормонального тиреоидного статуса однозначно свидетельствовало в пользу тиреотоксикоза, что дало основание для старта тиреостатической терапии препаратами тиамазола в дозе 10 мг в сутки.

Последующие 5 лет наблюдения гликированный гемоглобин (HbA1c) был выше целевого уровня (9,1 – 11,8 %), однако эпизоды кетоацидоза и гипогликемические состояния тяжелой степени не регистрировались. Динамика параметров физического развития соответствовала таковой у здоровых детей данного возраста и пола. Течение тиреопатии осложнилось тремя рецидивами, подтвержденными клинико-лабораторными данными, во время которых была доказана аутоиммунная природа тиреотоксикоза (антитела к рецепторам ТТГ (АТ к рТТГ) 7,2 – 9,4 МЕ/л, при норме 0 – 1,5 МЕ/л). Возвращение к стартовой дозе тиреостатика (10 мг в сутки) на фоне декомпенсации патологии щитовидной железы приводило к снижению уровня лейкоцитов до $2,2 \times 10^9/\text{л}$ и относительной нейтропении. В связи с этим было принято решение о необходимости хирургического лечения диффузного токсического зоба, в возрасте 9 лет 3 месяцев ребенку произведена тиреоидэктомия и назначена заместительная терапия препаратами левотироксина натрия в стартовой дозе 50 мкг в сутки с последующей титрацией до 62,5 мкг. Мать и старшая сестра ребенка наблюдаются по поводу бронхиальной астмы, двоюродный брат отца — по поводу сахарного диабета 1 типа.

Пациентка С., 11 лет. Сахарный диабет 1 типа установлен в возрасте 2-х лет на основании классической клинической картины (полиурия, полидипсия, потеря веса, гипергликемия, глюкозурия, кетоацидоз), назначена базисно-болюсная инсулинотерапия аналогами ультракороткого и пролонгированного действия. Через 3 года также в момент плановой госпитализации по поводу декомпенсации углеводного обмена было обращено внимание на увеличение размеров щитовидной железы до 2 степени, изменение её консистенции, экзофтальм, тахикардию и громкость сердечных тонов. Данные осмотра были подтверждены результатами лабораторно-инструментального исследования: тиреоидный гормональный

статус свидетельствовал о тиреотоксикозе аутоиммунного генеза (антитела к рецепторам ТТГ 2,48 МЕ/л при норме до 1,8 МЕ/л). Стартовая доза тиреостатической терапии составила 10 мг тиамазола в сутки. Как и в предыдущем случае, изменение функционального состояния щитовидной железы было выявлено только в результате стационарного обследования ребенка, а не на основании жалоб пациента.

В процессе дальнейшего наблюдения за девочкой (на протяжении более чем 2-х лет) не проводилась коррекция дозы тиреостатической терапии. Во время очередного планового обследования, в 7-летнем возрасте, у пациентки были выявлены повышенный уровень ТТГ до 19,260 мкМЕ/мл (0,4 – 4,0 мкМЕ/мл), положительные иммунологические маркеры аутоиммунного тиреоидита (антитела к тиропероксидазе (АТ к ТПО) > 600 МЕ/мл (0 – 4 МЕ/мл). Тиреостатическая терапия была отменена, персистенция гипотиреоза потребовала старта заместительной терапии левотироксином натрия.

В настоящий момент ребенок получает заместительную терапию аналогами инсулина ультракороткого и ультрапродолжительного действия (HbA1c 9,4 %), состояние эутиреоза (ТТГ — 2,34 мМЕ/л, Т4 св. — 16,79 пмоль/л) достигнуто на фоне приема препаратов левотироксина натрия в дозе 62,5 мкг в сутки при сохраняющемся повышении уровня АТ к ТПО (346 МЕ/мл).

У старшей сестры пациентки (по отцу) в возрасте 6 лет был также диагностирован аутоиммунный тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб) с хорошим ответом на тиреостатическую терапию.

Пациентка, С., 16 лет. Наблюдается эндокринологами с 5-летнего возраста, когда появилось увеличение размеров щитовидной железы, изменение консистенции, изменение структуры, по данным УЗИ (гипоэхогенность, неоднородность). Существенное повышение тиреоидного объема (10 мл), лабораторные признаки субклинического гипотиреоза (ТТГ — 4,62 мМЕ/л, Т4 св. — 13,83 пмоль/л) и присутствие в крови иммунологических маркеров аутоиммунного тиреоидита (АТ к ТПО — 198 МЕ/мл) стали основанием для назначения 6,25 мкг левотироксина натрия в сутки. Через год на фоне продолжающегося приема тироксина в исходной дозе у ребенка появились жалобы на плаксивость, раздражительность, прогрессивное увеличение размеров щитовидной железы. Лабораторные данные подтвердили наличие тиреотоксикоза (ТТГ — 0,04 мМЕ/л, Т4 св. — 27,17 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 20,68 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 39,8 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл). Отмена заместительной терапии не привела к восстановлению эутиреоидного состояния, ребенку был назначен тиамазол в дозе 10 мг в сутки.

В процессе наблюдения за ребенком зарегистрировано повышение уровня АТ к рТТГ до 3,89 МЕ/л (норма — 0 – 1,75 МЕ/л). Были предприняты попытки применения глюкокортикоидов, перевода на схему «блокируй и замещай», однако на фоне консервативной терапии стойкой и длительной клинко-лабораторной ремиссии достичь не удалось. В момент третьего рецидива заболевания (прогрессирующее увеличение тиреоидного объема (по дан-

ным УЗИ — до 38,8 мл)) раздражительность, плаксивость, стойкая синусовая тахикардия, ТТГ — 0,1 мМЕ/л, Т3 св. — 10,47 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), Т4 св. — 12,0 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), АТ к ТПО — свыше 600,0 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл) несмотря на нормализовавшийся уровень АТ к рТТГ — 0,97 МЕ/л (0 – 1,75 МЕ/мл) было принято решение о хирургическом лечении. После достижения эутиреоидного состояния была выполнена тиреоидэктомия (гистологическое исследование операционного материала — узловой зоб с преобладанием признаков выраженной интраэпителиальной пролиферации, с прогрессирующей очаговой лимфоидной пролиферацией с реакцией светлых центров фолликулов), назначена заместительная гормональная терапия препаратами тироксина 100 мкг в сутки. Через 1,5 года после оперативного вмешательства у пациентки появляются жалобы на слабость, тошноту, боли в животе, полидипсию, полиурию, неприятный запах изо рта. При обследовании выявлена гипергликемия после приема пищи 12,5 ммоль/л, глюкозурия 1 %, без кетонурии и метаболического ацидоза, повышение уровня HbA1c до 9,3 %. Положительный результат исследования маркеров аутоиммунного инсулита (антитела к инсулину 4,32 Ед/мл (до 5 Ед — отрицательно), антитела к GAD 1,88 МЕ/мл (менее 1 — отрицательный, 1 – 1,05 — сомнительный, более 1,05 — положительный результат) позволил говорить о сахарном диабете 1 типа и назначить инсулин в базисно-болюсном режиме. Послеоперационный гипотиреоз подростка компенсирован 100 мкг левотироксина натрия: ТТГ — 2,12 мМЕ/л (0 – 4 мМЕ/л), Т4 св. — 22,4 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 4,6 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л).

Пациент Т., 14 лет. Впервые поступил в эндокринологическое отделение детского стационара в возрасте 14 лет с жалобами на слабость, отсутствие прибавки массы тела, раздражительность, беспокойство, чувство выпирания (экзофтальм) правого глаза, опущение верхнего века (птоз) левого глаза. В результате обследования (УЗИ щитовидной железы) — объем 18,8 мл, неоднородность гиперэхогенность структуры, повышение васкуляризации; ТТГ — 0,048 мМЕ/л (0 – 4 мМЕ/л), Т4 св. — 39,6 пмоль/л (10 – 6 пмоль/л), Т3 св. — 16,55 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 82,4 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл), АТ к ТГ — 35,2 МЕ/мл (0 – 115 МЕ/мл), АТ к рТТГ — более 40,0 МЕ/мл (0 – 1,75 МЕ/мл) диагностирован аутоиммунный тиреотоксикоз и назначена тиреостатическая терапия тиамазолом в дозе 20 мг в сутки. Достигнута стабилизация состояния, в том числе уменьшение выраженности глазных симптомов (экзофтальм, птоз) и начато постепенное снижение дозы.

Однако через 1,5 месяца родители ребенка вновь активно обращаются за медицинской помощью в связи с ухудшением самочувствия подростка: из-за появления жалоб на жажду, учащенного мочеиспускания, похудения (на 2 кг в течение 1 недели) при сохранном аппетите, дрожи в руках и потливости на фоне приема тиамазола в дозе 10 мг в сутки. Выявлено повышение уровня глюкозы крови после приема пищи до 15 ммоль/л, глюкозурия без кетонурии и метаболического ацидоза. Значимое повышение уровня антител к бета-клеткам поджелудочной

железы (256 МЕ/мл при норме менее 4) говорило об активности аутоиммунного инсулита и обосновало старт инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме (антитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе – отрицательны).

Гормональный и иммунологический тиреоидный статус на фоне манифестации сахарного диабета (2,5 месяца тиреостатической терапии): ТТГ — 0,017 мМЕ/л (0 – 4 мМЕ/л), Т4 св. — 11,4 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 6,65 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 76,667 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл), АТ к рецепторам ТТГ > 40,0 МЕ/мл (0 – 1,75 МЕ/мл). Отсутствие какой-либо динамики со стороны показателей ТТГ и АТ к рТТГ являются неблагоприятным прогностическим фактором эффективности консервативной терапии.

Пациент Х., 11 лет. Наблюдается эндокринологами с 4-летнего возраста, когда на основании задержки в физическом и психическом развитии, изменении в соматическом статусе и лабораторно-инструментальных данных, типичных для нарушения тиреоидного состояния (ТТГ — 100 мМЕ/л (0,17 – 4,05 мМЕ/л), Т4 св. — 6,3 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 2,6 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 184,2 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл), УЗИ щитовидной железы: паренхима с гиперэхогенными включениями, неоднородная, справа гипоехогенные образования d — 4,9 мм, 3,4 мм, объем — 4,9 мл) был верифицирован аутоиммунный тиреоидит с манифестным гипотиреозом и назначена заместительная терапия тироксином в дозе 100 мкг в сутки с последующей титрацией дозы до 75 мкг. В связи с низкой приверженностью к терапии семьи пациента, ребенок не наблюдался эндокринологом, прием препарата был крайне нерегулярен, сочетался с длительными эпизодами самостоятельной его отмены.

В возрасте 11 лет пациент был экстренно госпитализирован с жалобами на слабость, снижение веса, боли в животе, тошноту, рвоту. При детальном сборе анамнеза выяснено, что на протяжении месяца у ребенка отмечаются полиурия и полидипсия. В приемном покое стационара зарегистрирована гипергликемия 32,8 ммоль/л, глюкозурия, кетонурия, метаболический ацидоз. Уровень HbA1c составил 29,1 %. Диагноз не вызывал сомнений, проведена инфузионная терапия, начато введение инсулина в базисно-болюсном режиме аналогами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия. Для подтверждения аутоиммунной природы сахарного диабета был исследован уровень аутоантител: антитела к инсулину 3,82 Ед/мл (до 5 Ед — отрицательно). Антитела к GAD 0,35 МЕ/мл (менее 1 — отрицательный, 1-1,05 — сомнительный, более 1,05 — положительный результат), антитела к тирозинфосфатазе — более 400 МЕ/мл (норма — до 10).

Оценка состояния щитовидной железы (УЗИ — снижение объема паренхимы до 1,55 мл, повышение эхогенности паренхимы, ТТГ — 11,94 мМЕ/л (0,17 – 4,05 мМЕ/л), Т4 св. — 9,47 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л) позволила констатировать наличие декомпенсированного гипотиреоза на фоне атрофической формы аутоиммунного

тиреоидита. Отсутствие адекватной заместительной терапии подтверждалось и данными объективного осмотра: рост — 114 см (SDS роста — 4,87), заторможенность, отсутствие фразовой речи, пастозность мягких тканей лица, брадикардия.

Обсуждение

В статье приведена серия клинических случаев сочетания аутоиммунного поражения щитовидной железы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) с сахарным диабетом 1 типа. Различны были и возраст появления каждого из заболеваний, и порядок их появления, и временной интервал между клиническими манифестациями. Отсутствие каких-либо клинических «знаков», объединяющих представленные случаи, не позволяет говорить о возможности прогнозирования риска развития множественной эндокринной недостаточности у пациентов. Однако организация грамотного регулярного наблюдения за детьми и подростками с аутоиммунными эндокринопатиями, информированность родителей о вероятном развитии ситуации поможет выявлению патологии на более ранних стадиях. Это подтверждают и приведённые примеры верификации сахарного диабета 1 типа до развития кетоза и тиреотоксикоза — до появления яркой клинической симптоматики, осложняющей жизнь пациентов. Еще более грозным компонентом данного комплекса нарушений является первичный гипокортицизм, нераспознанная манифестация которого может представлять опасность для жизни ребенка. Поэтому всем пациентам с доказанной аутоиммунной природой эндокринной патологии проводится активный поиск клинических данных, возможно свидетельствующих о недостаточности коры надпочечников, а при необходимости — и проведение лабораторных исследований. В последние годы есть возможность выполнить оценку уровня антител к стероидпродуцирующим клеткам коры надпочечников для определения риска манифестации аутоиммунного первичного гипокортицизма в ближайшее время [5]. Все пациенты описанной группы продемонстрировали отрицательный результат при исследовании этих аутоантител (менее 10 МЕ/мл).

Необходимо отметить, что данные пациенты с СД 1 типа и патологией щитовидной железы находятся в группе риска по развитию других аутоиммунных неэндокринных патологий. При этом возможно латентное течение АПС, которое может стирать характерную клинику основного, сопутствующих и вновь возникающих заболеваний. Известно, что манифестация компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома может быть на протяжении всей жизни, с раннего детства до старости, и, соответственно, один тип АПС со временем может быть переклассифицирован в другой [1]. Следовательно, необходимо регулярное обследование таких пациентов с целью выявления гипопаратиреоза, целиакии и аутоиммунного гастрита (проводится ежегодно в течение 3 лет, а затем 1 раз в 5 лет или при появлении клинических симптомов заболеваний). Также пациентам с анемией и низкими показателями железа, витамина B12, повышен-

ным уровнем гастрина, при повышении уровня антител к париетальным клеткам желудка, к тканевой трансглутаминазе и эндомизию (свидетельствующим о глютенной энтеропатии) должна выполняться диагностическая биопсия стенки тонкого кишечника в ходе эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС) [1].

Заключение

При выявлении аутоиммунных патологий щитовидной железы врачам-клиницистам необходимо помнить о различных типах АПС, при которых могут развиваться другие аутоиммунные эндокринные и / или неэндокринные заболевания. Следует более широко внедрять в практическую деятельность диагностику маркеров развития первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза (антител к 21-гидроксилазе и ткани коры надпочечников), аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (антител к ТПО, к тиреоглобулину и рецептору ТТГ), маркеров аутоиммунного варианта СД 1 типа (антитела к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), инсулину (IAA)), маркеров аутоиммунного

гастрита и/или пернициозной анемии (антитела к париетальным клеткам желудка (РСА)) и т.д.

Приведенные клинические примеры демонстрируют важность тщательного обследования, настороженности и знаний врача-эндокринолога о возможности сочетания полиглангулярных поражений эндокринной системы, укладываемых в единую группу заболеваний под названием аутоиммунный полиглангулярный синдром.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Patient's consent. The patients gave written consent to the publication of personal medical information.

Источник финансирования/ Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. The study did not have sponsorship (mandatory section).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т.21(4). – С.91-96. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361
2. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. // *N Engl J Med*. – 2000. – V. 343(10). – P. 702-9. doi: 10.1056/NEJM200009073431006.
3. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – V.90(8). – P. 4904-11. doi: 10.1210/jc.2004-2236
4. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. // *N Engl J Med*. – 2008. – V. 358(24). – P.2594-605. doi: 10.1056/NEJMc0801880
5. Созаева Л.С., Маказан Н.В., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Кувалдина Е.В., и др. Определение аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65(6). – С. :466-473. <https://doi.org/10.14341/probl12106>

Информация об авторах

Газизова Гульназ Рашидовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-5941-385X; eLibrary SPIN: 8370-0119. e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru.

Валеева Фарид Вадутовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-6000-8002; eLibrary SPIN: 2082-3980. e-mail: val-farida@yandex.ru.

REFERENCES

1. Troshina E.A., Larina A.A., Terekhova M.A. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium medicum*. 2019;21(4):91–96. (In russ.) DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361
2. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(10):702-9. doi: 10.1056/NEJM200009073431006.
3. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4904-11. doi: 10.1210/jc.2004-2236
4. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594-605. doi: 10.1056/NEJMc0801880
5. Sozaeva L.S., Makazan N.V., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Kuvaldina E.V., et al. Determination of autoantibodies to 21-hydroxylase in the diagnosis of primary autoimmune adrenal gland. *Problems of endocrinology*. 2019;65(6):466-473. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12106>

Information about the authors

Gulnaz R. Gazizova, Cand. Sci. (Med.); Associate Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-5941-385X; eLibrary SPIN: 8370-0119. e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru.

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-6000-8002; eLibrary SPIN: 2082-3980. e-mail: val-farida@yandex.ru.

Maria R. Shaydullina, Cand. Sci. (Med.); associate professor of the Department of endocrinology, Kazan

Шайдуллина Мария Рустемовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; врач отделения эндокринологии «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-2783-5759, eLibrary SPIN:9051-2570. e-mail: zizi97@mail.ru.

Галиева Айгуль Ильсуровна, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. e-mail: aigulvalieva93@mail.ru.

Вклад авторов:

Г.Р. Газизова — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Ф.В. Валеева — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

М.Р. Шайдуллина — лечащий врач пациентов, получение и анализ данных;

А.И. Галиева — обзор публикаций по теме статьи.

State Medical University, Kazan, Russia; physician of the endocrinology Department of the «Children's Republican clinical hospital», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-2783-5759, eLibrary SPIN:9051-2570. e-mail: zizi97@mail.ru.

Aigul I. Galieva, resident of the Department of endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. e-mail: aigulvalieva93@mail.ru.

Authors contribution:

G.R. Gazizova — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

F.V. Valeeva — design development and review of publications on the topic of the article;

M.R. Shaidullina — patient's attending physician, data acquisition and analysis;

A.I. Galieva — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 08.09.2020

Принято к печати / Accepted: 15.10.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616-056.7-053.3

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-84-91

Редкий случай глутаровой ацидурии I типа у ребенка раннего возраста

А.А. Лебеденко, С.Б. Бережанская, А.С. Тодорова, Н.Н. Вострых, Е.Я. Каушанская,
Е.А. Лукьянова, Е.А. Папшева, Г.Н. Смыкова, Л.Н. Тараненко

*Ростовский государственный медицинский университет
(Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия*

Глутаровая ацидурия I типа (недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия I типа) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназа (GCDH). Церебральную органическую ацидурию, вызванную дефицитом глутарил-КоА-дегидрогеназы, принято, в первую очередь, считать неврологическим расстройством.

Фенотипический спектр нелеченной GA-1 варьирует от более распространенной и выраженной формы (болезнь с младенческим началом) до малосимптомной и менее распространенной формы. У людей с одним и тем же генотипом клинические проявления и глубина поражения ЦНС могут широко варьировать в зависимости от возраста манифестации острых энцефалопатических кризов. Предполагается, что при раннем выявлении и начале лечения «бессимптомных» новорожденных (в условиях скрининга на указанное заболевание) большинство людей, у которых развились бы проявления GA-1 с детским или поздним началом, останутся бессимптомными.

Ключевые слова: новорожденные, дети, глутаровая ацидурия I типа, метаболические кризы, атрофия коры и подкорковых ядер, дистонические гиперкинезы.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Вострых Н.Н., Каушанская Е.Я., Лукьянова Е.А., Папшева Е.А., Смыкова Г.Н., Тараненко Л.Н. Редкий случай глутаровой ацидурии I типа у ребенка раннего возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):84-91. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-84-91.

Контактное лицо: Наталья Николаевна Вострых, N.Vostrykh@rniiap.ru.

A rare case of type i glutaric aciduria in an early child

A.A. Lebedenko, S.B. Berezhanskay, A.S. Todorova, N.N. Vostrykh, E.Y. Kaushanskay,
E.A. Lukyanova, E.A. Papsheva, G.N. Smykova, L.N. Taranenko

Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia

Glutaric aciduria type I (deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase, glutaric acidemia type I) is a rare autosomal recessive disease caused by mutations in the gene encoding the enzyme glutaryl – COA - dehydrogenase (GCDH). Cerebral organic aciduria, caused by a deficiency of glutaryl-CoA - dehydrogenase, is generally considered a neurological disorder.

The phenotypic spectrum of untreated GA-1 varies from a more common and pronounced form (a disease with infancy) to a low-symptom and less common form. In people with the same genotype, the clinical manifestations and depth of CNS damage can vary widely depending on the age of manifestation of acute encephalopathic crises. It is assumed that with early detection and treatment of “asymptomatic” newborns (in the context of screening for this disease), most people who would have developed manifestations of GA-1 with childhood or late onset will remain asymptomatic.

Keywords: newborns, children, type I glutaric aciduria, metabolic crises, atrophy of the cortex and subcortical nuclei, dystonic hyperkineses.

For citation: Lebedenko A.A., Berezhanskay S.B., Todorova A.S., Vostrykh N.N., Kaushanskay E.Y., Lukyanova E.A., Papsheva E.A., Smykova G.N., Taranenko L.N. A rare case of type i glutaric aciduria in an early child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):84-91. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-84-91.

Corresponding author: Natalya N. Vostrykh, N.Vostrykh@rniiap.ru.

Глутаровая ацидурия I типа (ГА-1) на основании постановления Правительства Российской Федерации от 2012 г. внесена в регистр жизне-

угрожающих и хронических, прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности.

Органическая ацидурия относится к наследственным болезням обмена веществ, занимающим важное место в педиатрической неврологии, и характеризуется повышенной экскрецией органических кислот с мочой. Глутаровая ацидурия I типа (недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия I типа) — аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназа (GCDH).

Церебральную органическую ацидурию, вызванную дефицитом глутарил-КоА-дегидрогеназы, принято считать неврологическим расстройством. Однако некоторые публикации оспаривают эту точку зрения, демонстрируя, что периферическая нервная система [1] и почки также могут быть вовлечены в длительное течение заболевания [2]. GCDH ген сопоставлен с хромосомой 19p13.2 и кодирует флаavin-адениндинуклеотид-зависимый белок митохондриального матрикса, который участвует в деградации L-лизина, L-гидроксилизина и L-триптофана. На сегодняшний день опубликовано 187 (подтвержденных или вероятных) патогенных мутаций, перечисленных в базе данных мутаций генов человека (данные от 18 апреля 2016 г.). Наиболее распространенной является Arg402 Trp. В европейских странах частота встречаемости указанной мутации составляет 12 – 40 % [3, 4].

Биохимически GA-I характеризуется накоплением глутаровой кислоты (GA), 3-гидроксиглутаровой кислоты (3-OH-GA), глутаконовой кислоты и глутарилкарнитина (C5DC). Эти метаболиты могут быть обнаружены в жидкостях организма (моча, плазма, спинномозговая жидкость) и тканях с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии (GC/MS) или тандемной масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией. Возможна пренатальная диагностика на основании определения концентрации глутаровой кислоты в амниотической жидкости или активности GCDH в культуре амниотических клеток, а также путем мутационного анализа гена GCDH ДНК хорнических ворсин. В ряде стран с конца 1990-х гг. проводится скрининг новорожденных, поскольку раннее выявление заболевания существенно снижает частоту манифестации или тяжесть и выраженность клинических проявлений и морфологических изменений в головном мозге, хотя показатели смертности и МРТ-изменений в головном мозге у больных, взятых под наблюдение и получавших терапию после неонатального скрининга до конца не изучены [5].

Это редкое наследственное заболевание обмена веществ впервые описано Goodman et al. в 1975 г., после чего в мире было зарегистрировано более 500 случаев [6]. Распространенность во всем мире составляет от 1:30000 до 1:110000 [7].

Фермент GCDH, локализованный в матриксе митохондрий, участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана и катализирует две последовательные реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА, в результате чего и происходит накопление глутаровой и 3-OH-глутаровой кислот в биологических жидкостях и тканях, которые оказывают нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. Таким образом, основную роль в патофизиологии заболевания играют эксайтотоксиче-

ские последствия, вызванные глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислотами, обладающими сходной структурой с аминокислотой глутаматом [3,8].

Изначально GA-I была произвольно разделена на два биохимических подтипа: высокий уровень экскреции мочевой глутаровой кислоты (ГК) и низкий уровень экскреции мочевой ГК. Второй тип сопровождается сохранением до 30 % остаточной глутарил-КоА-дегидрогеназной активности [5]. Однако у детей не выявлено четкой корреляции биохимических подтипов с клиническим фенотипом заболевания. Предполагается, что независимо от уровня экскреции мочевой ГК больные дети подвержены одинаковому риску поражения подкорковых структур [9]. В то же время в динамике заболевания выявляют повышенную распространенность прогрессирующих с возрастом поражений белого и серого вещества при МРТ [10] и повышенные внутримозговые концентрации GA и 3-OH-GA, обнаруженные *in vivo* с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии [¹H-MRS] при высокой экскреции метаболита GA с мочой [11].

У детей по клиническому течению выделяют два основных подтипа GA-I — с острым «энцефалитоподобным» и подострым (доброкачественным) течением. В течение первых месяцев дети могут развиваться относительно нормально, в неврологическом статусе отмечаются раздражительность, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, легкая гипотония. Наиболее ранним, но не строго специфичным признаком является макроцефалия с рождения или макроцефалия, появляющаяся в течение первых месяцев жизни. Острая неврологическая симптоматика, напоминающая энцефалит, развивается в течение первых двух лет жизни, но чаще на первом году и характеризуется возникновением критических состояний-метаболических «энцефалитоподобных» кризов, начинающихся срыгиваниями, рвотой, кишечными расстройствами, лихорадкой, судорожными приступами, угнетением сознания вплоть до сопора и комы, в результате развивающегося отека и набухания мозга, иногда приводящего к летальному исходу в первые сутки заболевания [12].

Далее на фоне сохраняющегося метаболического ацидоза сохраняются сонливость, гипотония, ригидность, дистония, эпилептические приступы. В результате перенесенных кризов могут развиваться некрозы базальных ганглиев и стойкий неврологический дефицит. Через несколько дней или недель после криза появляются различные типы гиперкинезов (орофациальные, хореоформные, хореоатетодные, баллистические), усиливается односторонняя или диффузная мышечная дистония, часто сочетающаяся со спастичностью. После кризов восстановление неврологических нарушений происходит медленно и частично, с формированием вторичных осложнений (хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов, болевой синдром). Далее заболевание приобретает волнообразный характер [13, 14].

В 25 % случаев у больных при отсутствии «энцефалитоподобных» кризов возможна задержка психомоторного развития с постепенной утратой ранее приобретенных навыков и присоединением различных видов гиперкинезов, что характеризует более доброкачественное течение заболевания, но дистонические гиперкинезы могут приводить к нарушению важных функций (двигательных,

речевых, мелкой моторики (письма). В целом, картина укладывается в спастико-гиперкинетическую форму детского церебрального паралича, и именно с этим диагнозом многие дети длительное время наблюдаются у неврологов. Отмечаются частые эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы. Возможны офтальмологические нарушения, которые имеют многообразные проявления, характеризующиеся кровоизлияниями в сетчатку, катарактой, офтальмопарезом, косоглазием и пигментной дегенерацией сетчатки. У нелеченных больных с ранним дебютом заболевания смертельный исход может наступить в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

После появления неврологических симптомов клиническая картина острой и хронической форм заболевания становится сходной. В период интеркуррентных инфекций или травм течение может сопровождаться острыми эпизодами комы, судорожных приступов, кетоза, гипогликемии. Риск энцефалопатических кризов превалирует до трех лет. Профилактическое лечение приблизительно в 75 % случаев может приводить к относительно нормальному развитию, в то же время существует категория больных с высоким риском прогрессирования заболевания, даже несмотря на своевременно начатое лечение.

На сериях МРТ и КТ у пациентов, наблюдаемых с рождения, отмечаются прогрессирующие поражения центральной нервной системы, которые могут предшествовать клинической стадии заболевания. Наиболее характерными проявлениями являются расширение силвиевой борозды, поражение цистерн среднего мозга, острые субдуральные гематомы или хронические субдуральные скопления, гипоплазия височных долей. У пациентов с острой энцефалоподобной формой заболевания более часто выявляется выраженная лобно-височная атрофия, которая сочетается с диффузной атрофией коры и областями глубоких аномалий развития белого вещества головного мозга. Нередко регистрируется изолированное поражение скорлупы или в совокупности с поражением хвостатого ядра [15].

Механизмы развития ГА-1 до конца не изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и / или её производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в метаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора. Радиологическими исследованиями выявлено значительное снижение декарбоксилазной активности в лобных отделах коры головного мозга, хвостатых ядрах и скорлупе, определено снижение концентрации ГАМК в цереброспинальной жидкости у больных с ГА-1. Не исключено, что данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК-эргических нейронов мозга [16].

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов также окончательно неясны. Считают, что глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метил-аспаратными рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптических

нейронах и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина — квинолиновой кислоты. В настоящее время до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и / или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА-1. Высказано предположение, что во время эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь, сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний [8, 12].

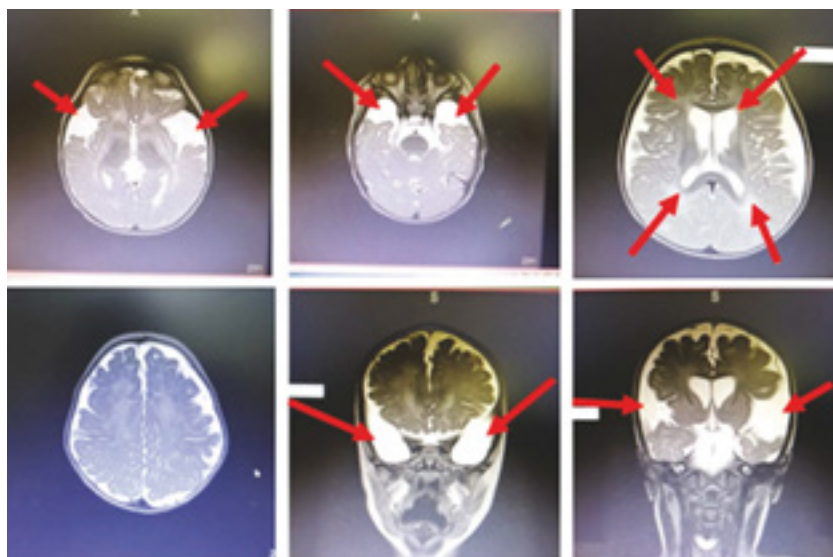
При аутопсии у всех пациентов с ГА-1 выявляют выраженную субкортикальную и кортикальную атрофии головного мозга, атрофическую вентрикуломегалию. В большинстве случаев визуализируются некротические изменения в области скорлупы и головки хвостатого ядра. Реже поражаются зрительные тракты, мозолистое тело, внутренняя капсула, глубокие отделы белого вещества мозжечка, ствола мозга. У ряда пациентов обнаруживают «губчатую» дегенерацию белого вещества, преимущественно в перивентрикулярных областях, реже в таламусе, бледном шаре и стволе головного мозга [8, 12].

В связи с редкостью и многообразием, тяжестью и неоднозначностью клинического течения глутаровой ацидурии I типа приводим собственное наблюдение.

Ребенок Вячеслав Н. родился 22.06.2016 г., от третьей беременности (первая — роды, ребенок здоров; вторая — неразвивающаяся), протекавшей на фоне персистенции герпес-вирусной инфекции, токсикоза 2 половины, вторых родов в срок, оперативным путем с обвитием пуповины вокруг шеи массой 4000 г, длиной 53 см с оценкой по шкале Апгар 7 – 8 баллов.

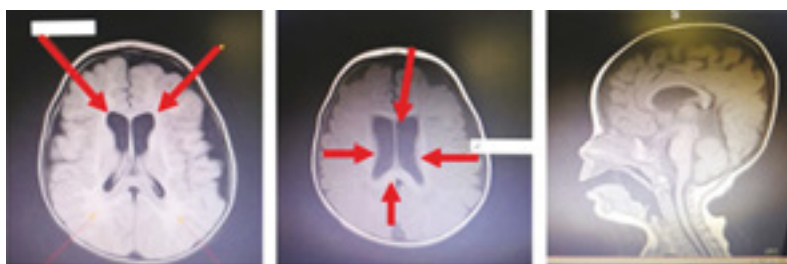
На первом месяце жизни у ребенка отмечалась резкая прибавка окружности головы (+ 5 см). В возрасте 2 месяцев, по данным НСГ, выявлены кисты в височных отделах головного мозга и признаки расширения ликворных пространств. Мать ребенка обратилась за консультацией к неврологу в частный центр с жалобами на сниженный аппетит, вялое сосание, низкую прибавку массы, сниженные мышечный тонус и двигательную активность. На основании жалоб, результатов нейросонографии, данных объективного осмотра по месту жительства был поставлен диагноз: Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В ходе назначенного лечения, включавшего ноотропные препараты, курсы массажа, ФТЛ, Бобат-терапию, ребенок, со слов матери, постепенно приобрел моторные навыки. Однако, в возрасте 5 месяцев на фоне респираторной инфекции (острый бронхит) развился первый метаболический криз в виде закатывания, кратковременного нарушения дыхания, клонико-тонических судорог, после чего отмечалась утрата приобретенных моторных навыков, появилась тотальная мышечная гипотония, кратковременные миоклонии. В возрасте 6 – 8 месяцев ребенок получил повторно реабилитационную терапию без особого эффекта. В 9 – 10 месяцев появились гиперкинезы рук, асимметрия лица, опущение правого угла рта. К 1 году сформировалась спастичность верхних и нижних конечностей.

В возрасте 1 года 3 месяцев мальчик впервые поступил в педиатрическое отделение № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ с диагнозом: Резидуально-органическое поражение ЦНС,



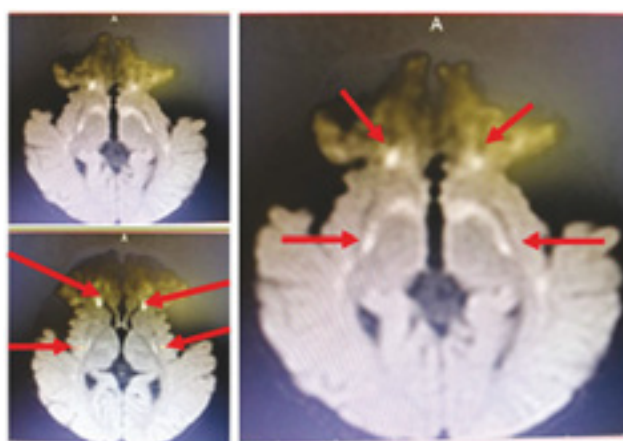
В режиме T2ВИ определяется выраженное расширение субарахноидальных пространств головного мозга, субатрофия коры головного мозга (преимущественно височных долей), повышение МР сигнала в перивентрикулярном белом веществе головного мозга.

In the T2VI mode, there is a pronounced expansion of the subarachnoid spaces of the brain, subatrophy of the cerebral cortex (mainly the temporal lobes), and an increase in the Mr signal in the periventricular white matter of the brain.



В режиме TIRM (подавление жира) определяется повышение МР сигнала в перивентрикулярном белом веществе головного мозга.

In TIRM mode (fat suppression) an increase in the Mr signal in the periventricular white matter of the brain is determined.



В режимах ДВИ (диффузионно взвешенных при $b = 1000$) определяется повышение МР сигнала в кортикоспинальных трактах головного мозга

In DVI modes (diffusionally weighted at $b = 1000$), an increase in the MR signal in the corticospinal tracts of the brain is determined.

Рисунок 1. МРТ головного мозга ребенка с глутаровой ацидурией I типа.

Figure 1. MRI of the brain of a child with glutaric aciduria of the I type.

спастический тетрапарез, задержка стато-моторного (самостоятельно не сидел, не стоял) и психо-речевого развития (произносил звуки, слоги, понимал речь матери на бытовом уровне). Ребенок был консультирован врачом-генетиком, и с целью исключения наследственного заболевания проведена тандемная масс-спектрометрия, по результатам которой выявлено снижение концентрации свободного карнитина и резкое повышение концентрации глутарилкарнитина, что позволило предположить вероятность глутаровой ацидурии I типа. При определении органических кислот в моче выявлен высокий уровень глутаровой кислоты - 1645 мМ/М креатинина. Данные изменения свидетельствовали в пользу предполагаемого диагноза. Одновременно проведена МРТ головного мозга, выявившая МР-картину перивентрикулярных глиозных изменений, дилатации наружных и внутренних ликворосодержащих пространств головного мозга с явлениями субатрофии корковой поверхности лобно-височно-теменных долей полушарий головного мозга, преимущественно височных долей (рис. 1). По данным 12-часового видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептических приступов, паттернов эпилептических приступов и эпилептиформной активности в ходе исследования не зарегистрировано. Для уточнения диагноза генетиком рекомендовано проведение частичного анализа гена GCDH методом прямого автоматического секвенирования.

Ребенок был направлен в отделение медицинской генетики ФГБОУ РДКБ имени Н.И. Пирогова в возрасте 1 года 7 месяцев для обследования с целью уточнения диагноза и дальнейшего лечения. При проведении частичного анализа гена GCDH методом прямого автоматического секвенирования в 10 экзоне выявлена мутация с.1204С > Т (р.Arg402Trp) в гетерозиготном состоянии, что позволило установить окончательный диагноз — глутаровая ацидурия I тип. Далее ребенок неоднократно находился в отделении медицинской генетики ФГБОУ РДКБ с диагнозом: Глутаровая ацидурия I тип. Синдром детского церебрального паралича, спастико-гиперкинетический синдром. Задержка психоречевого развития (таблица 1).

За период пребывания в отделении медицинской генетики ФГБОУ РДКБ комплекс обследования включал консультации диетолога (рекомендована низкобелковая диета из расчета 1,5 г белка на килограмм массы в сутки, дополнительное питание в виде фруктового сока и пюре),

офтальмолога (ангиопатия сетчатки обоих глаз), невролога (спастический тетрапарез, грубая задержка психо-речевого, стато-моторного развития); выполнены УЗИ органов брюшной полости, почек (патологии не выявлено), ЭЭГ (локальные и пароксизмальные формы активности, а также эпилептиформная активность не выявляются). В отделении получал патогенетическую терапию, основу которой составила низкобелковая диета с низким содержанием триптофана и лизина (смесь аминокислот Нутриген из расчета 0,8г/кг/сутки), а также, согласно международным стандартам лечения данной патологии, высокодозное метаболическое лечение левокарнитином (150мг/кг/сутки), рибофлавином (100мг/сутки).

В возрасте 3 лет 4 месяцев (сентябрь 2019 г.) мальчик повторно госпитализирован в педиатрическое отделение № 2 НИИИП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ для проведения очередного курса реабилитационной терапии с использованием вышеуказанных препаратов, а также применения ботулинотерапии с целью уменьшения проявлений спастико-гиперкинетического синдрома. После выписки продолжал получать метаболическую и диетотерапию.

Несмотря на постоянный пероральный прием вышеуказанных препаратов, при последней госпитализации в педиатрическое отделение № 2 в возрасте 3 лет 10 месяцев (в марте 2020 г.) массо-ростовые показатели (вес — 11,5 кг; рост — 95,0 см) не соответствовали средним величинам центильных таблиц, сохранялся спастическо-гиперкинетический синдром. Ребенок поступил в отделение в тяжелом состоянии, обусловленном метаболическим кризом, на фоне которого отмечались вялость, адинамия, бледность кожи, отсутствие аппетита и биохимические изменения: показатели гликемии — 0,6ммоль/л; лактата крови — 6,9ммоль/л, сочетавшиеся с гипокалиемией, ацидозом. После проведения инфузионной терапии растворами глюкозы с компонентами, введения левокарнитина, рибофлавина состояние стабилизировалось, показатели гликемии, лактата, электролитов и КОС нормализовались.

Таким образом, глутаровая ацидурия I типа относится к орфанным заболеваниям, касающимся наследственного дефицита глутарил-КоА-дегидрогеназы (GCDH). На примере клинического случая продемонстрирована сложность диагностического поиска, неблагоприятные особенности течения заболевания, видимо, обусловленные типом заболева-

Таблица / Table 1
Динамика показателей органических кислот в крови и моче обследованного ребенка (2018 – 2019)
Dynamics of indicators of organic acids in the blood and urine of the examined child (2018 – 2019)

	2018 Февраль – март / сентябрь/ <i>February – March / September</i>		2019 Апрель / <i>April</i>	Норма / <i>Norm</i>
Карнитин свободный, кровь / <i>Carnitine free, blood</i>	8,445	3,047	1,349	0 – 0,45мкм/л / <i>mkml/l</i>
Глутарилкарнитин, кровь / <i>Glutaryl carnitine, blood</i>	27,685	24,931	23,893	8 – 155 мкм/л / <i>mkml/l</i>
Лактат, кровь / <i>Lactate, blood</i>	4,4 / 2,0 после леч. / <i>after treatment</i>	5,8 / 1,9 после леч. / <i>after treatment</i>	6,9 / 1,7 после леч. / <i>after treatment</i>	1,0 – 1,7 ммоль/л / <i>mmol / l</i>
Глутаровая кислота, моча / <i>Glutaric acid, urine</i>	381,54	343,51	80,2	0 – 2 мМ/М / <i>mm/M</i>

ния (мутацией с.1204C > T (p.Arg402Trp) в гетерозиготном состоянии) и поздно начатой терапией данному ребенку. Мы полагаем, что врачам педиатрического профиля следует иметь настороженность в отношении орфанных заболеваний, относящихся к группе ферментопатий. В этой связи следует помнить, что доказательным методом прижизненной диагностики глутаровой ацидурии I типа является тандемная масс-спектрометрия, которая позволяет выявить снижение концентрации свободного карнитина и резкое повышение концентрации глутарилкарнитина. Необходимо учитывать, что наиболее надежными, достоверными методами ранней диагностики глутаровой ацидурии I типа являются пренатальная или ранняя неонатальная диагностика (неонатальный скрининг). При их отсутствии следует учитывать данные нейросонографии, которые могут выявлять признаки макроцефалии и расширение ликворных пространств. Кроме того, важным для диагностики данного заболевания является оценка степени выраженности метаболического ацидоза у ребенка раннего возраста. Пациенты с субдуральными гематомами и / или битемпоральными арахноидальными кистами в сочетании с макроцефалией, дистониями, экстрапирамидными нарушениями с дебютом в раннем детском возрасте и характерными нейрорадиологическими изменения должны быть обследованы для исключения ГА-1.

В заключение следует обратить внимание, что фенотипический спектр нелеченной ГА-1 варьируется от более распространенной формы (болезнь с младенческим началом) до менее распространенной формы (болезнь с более поздним началом, то есть после 6 лет и позже). Следует отметить, что фенотип ГА-1 может широко варьироваться между необследованными членами семьи с одним и тем же генотипом, главным образом, в зависимости от возраста, в котором произошел первый острый энцефалопатический кризис: от трех месяцев до шести лет в ГА-1 с младенческим началом или после шести лет, особенно в позднем возрасте. Характерно, что кризисы приводят к острому двустороннему поражению головного мозга, прежде всего подкорковых структур и последующим сложным нарушениям движения. При проведении скрининга быстрое начало лечения бессимптомных форм означает, что большинство людей, у которых развились бы прояв-

ления ГА-1 с детским или поздним началом, останутся без четкой симптоматики, поскольку необследованные случаи ГА-1 с поздним началом могут проявляться как неспецифические неврологические нарушения (головные боли, головокружение, деменция и атаксия) [5], а также подвергаться повышенному риску других проявлений (например, почечной недостаточности), которые становятся очевидными по мере того, как понимание естественной истории лечения ГА-1 продолжает развиваться [17,18].

Разработка и оценка планов лечения, помощи в обучении и воспитании пострадавших и их семьям, а также избежание побочных эффектов диетического лечения (то есть недоедания, нарушения роста) требуют междисциплинарного подхода опытных специалистов из специализированного метаболического центра. Необходима регулярная оценка параметров роста и окружности головы, прогресса в развитии и образовательных потребностей, клинических признаков и симптомов двигательных расстройств, биохимических показателей и функции почек (у подростков и взрослых).

Следует помнить об оценке родственников группы риска: обследование всех сибсов группы риска любого возраста для ранней диагностики и лечения. Для новорожденных сибсов из группы риска в связи с тем, что в России пренатальное тестирование и программа глобального неонатального скрининга не проводятся, необходимо экстренное определение на семейные патогенные варианты GCDH (если они известны), либо срочное измерение мочевых органических кислот, аминокислот в плазме и профиль ацилкарнитина. Раннее назначение медикаментозной терапии в сочетании с низкобелковой и высокоуглеводной диетой позволяет уменьшить (а в отдельных случаях — предотвратить) необратимые повреждения структур головного мозга, в результате чего улучшить качество жизни данного контингента больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herskovitz M., Goldsher D., Sela B.A., Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type. // *J Neurology*. – 2013. – V. 81. – P. 849-850. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a2cbf2.
2. Kölker S., Valayannopoulos V., Burlina A.B., Sykut-Cegielska J., Wijburg F.A. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. // *J Inherit Metab Dis*. – 2015. – V. 38. – P.1059–1074. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9840-x>.
3. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению*. М.: Литерра;2019.
4. Токарева Ю.В., Котов А.С., Сидоров О.П. Генетически подтвержденная L-2-гидроксиглутаровая ацидурия. // *Неврологический журнал*. – 2017. – Т.22, № 1. – С.45-49. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-1-45-49.
5. Boy N., Mengler K., Thimm E., Schiergens K.A., Marquardt T. et al. Newborn screening: a disease-changing intervention

REFERENCES

1. Herskovitz M., Goldsher D., Sela BA, Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type. *J Neurology*. 2013;81:849-850. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cbf2.
2. Kölker S., Valayannopoulos V., Burlina A.B., Sykut-Cegielska J., Wijburg F.A. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:1059–1074. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9840-x>.
3. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. *Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov. Diagnostika i podkhody k lecheniyu*. Moscow: Litera;2019. (In Russ.)
4. Tokareva YuV, Kotov AS, Sidorova OP. Genetically confirmed L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(1):45-49. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-1-45-49.
5. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T. et al. Newborn screening: a disease-changing intervention for

- for glutaric aciduria type 1. // *Ann Neurol.* – 2018. – V. 83. – P. 970–979. doi: 10.1002/ana.25233.
6. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B. et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. // *J Inherit Metab Dis.* – 2017. – V. 40. – P. 75–101. doi: 10.1007/s10545-016-9999-9.
7. Tsai F.C., Lee H.J., Wang A.G., Hsieh S.C., Lu Y.H. et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. // *J Chin Med Assoc.* – 2017. – V. 80. P. 253–261. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.006.
8. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Бобылова М.Ю., Ильина Е.С., Банин А.В. и др. Глутаровая ацидурия тип I: клиника, диагностика и лечение // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2007. – № 10. – С. 4–12. eLIBRARY ID: 9597007
9. Kölker S., Garcia-Cazorla A., Valayannopoulos V., Lund A.M., Burlina A.B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. // *J Inherit Metab Dis.* – 2015. – V. 38. – P. 1041–1057. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3
10. Boy N., Heringer J., Brackmann R., Bodamer O., Seitz A. et al. Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – V. 12. – P. 77. doi: 10.1186/s13023-017-0612-6.
11. Harting I., Boy N., Heringer J., Seitz A., Bendszus M. et al. (1)H-MRS in glutaric aciduria type 1: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. // *J Inherit Metab Dis.* – 2015. – V. 38. – P. 829–838. https://doi.org/10.1007/s10545-015-9826-8.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Глоба О.В. и др. Глутаровая ацидурия тип I у детей. Клинические рекомендации союза педиатров России. – М., 2017.
13. Kranendijk M., Struys E.A., Salomons G.S., Van der Knaap M.S., Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2012. – V. 35, № 4. – P. 571–587. doi: 10.1007/s10545-012-9462-5.
14. Steenweg M.E., Jakobs C., Errami A., van Dooren S.J., Adeva Bartolomé M.T., et al. An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. // *Hum. Mutat.* – 2010. – V. 31, №4. – P. 380–390. doi: 10.1002/humu.21197.
15. Mohammad S.A., Abdelkhalek H.S., Ahmed K.A., Zaki O.K. Glutaric aciduria type 1: neuroimaging features with clinical correlation. // *Pediatr Radiol.* – 2015. – V. 45. – P. 1696–1705. https://doi.org/10.1007/s00247-015-3395-8.
16. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B. et al. Additional individual contributors. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. // *J Inherit Metab Dis.* – 2017. – V. 40, № 1. – P. 75–101. doi: 10.1007/s10545-016-9999-9.
17. Larson A., Goodman S. *Glutaric Acidemia Type 1*. 2019 Sep 19. // Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. GeneReviews®. – University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 31536184.
18. Peters V., Morath M., Mack M., Liesert M., Buckel W. et al. Formation of 3-hydroxyglutaric acid in glutaric aciduria type I: in vitro participation of medium chain acyl-CoA dehydrogenase. // *JIMD Rep.* – 2019. – V. 47, № 1. – P. 30–34. doi: 10.1002/jmd2.12026.
- glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol.* 2018;83:970–979. doi: 10.1002/ana.25233.
6. Boy N., Mühlhausen C., Maier EM, Heringer J, Assmann B. et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:75–101. doi: 10.1007/s10545-016-9999-9.
7. Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH. et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc.* 2017;80:253–261. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.006.
8. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Bobylova M.Yu., Il'ina E.S., Banin A.V. et al. Glutaric aciduria type 1: clinical presentations, diagnostics and treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2007;107(10):4–12. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9597007
9. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1041–1057. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3
10. Boy N, Heringer J, Brackmann R, Bodamer O, Seitz A. et al. Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:77. doi: 10.1186/s13023-017-0612-6.
11. Harting I, Boy N, Heringer J, Seitz A, Bendszus M. et al. H-MRS in glutaric aciduria type 1: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:829–838. https://doi.org/10.1007/s10545-015-9826-8.
12. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, Bushueva TV, Globa OV. et al. *Glutarovaya atsiduriya tip I u detei. Klinicheskie rekomendatsii soyuzu pediatrov Rossii.* Moscow, 2017. (In Russ.).
13. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012;35(4):571–587. doi: 10.1007/s10545-012-9462-5.
14. Steenweg ME, Jakobs C, Errami A, van Dooren SJ, Adeva Bartolomé MT, et al. An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. *Hum. Mutat.* 2010;31(4):380–390. doi: 10.1002/humu.21197.
15. Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA, Zaki OK. Glutaric aciduria type 1: neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol.* 2015;45:1696–1705. https://doi.org/10.1007/s00247-015-3395-8.
16. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B. et al. Additional individual contributors. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(1):75–101. doi: 10.1007/s10545-016-9999-9.
17. Larson A, Goodman S. *Glutaric Acidemia Type 1*. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 31536184.
18. Peters V, Morath M, Mack M, Liesert M, Buckel W. et al. Formation of 3-hydroxyglutaric acid in glutaric aciduria type I: in vitro participation of medium chain acyl-CoA dehydrogenase. *JIMD Rep.* 2019;47(1):30–34. doi: 10.1002/jmd2.12026.

Информация об авторах

Лебедеенко Александр Анатольевич — д.м.н., проф., проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАП),

Information about the authors

Alexander A. Lebedenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Vice-rector for obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical

Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

Бережанская Софья Борисовна — д.м.н., проф., главный научный сотрудник педиатрического отдела, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5810-3200, e-mail: mazyar36@mail.ru.

Тодорова Ася Сааковна — к.м.н., педиатрическое отделение № 2, врач-педиатр, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2479-0305. e-mail: Asia.todorova@mail.ru.

Вострых Наталья Николаевна — к.м.н., педиатрическое отделение № 2, заведующая, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-001-9665-257X, e-mail: N.Vostrykh@rniiap.ru.

Каушанская Елена Яковлевна — к.м.н., амбулаторно-консультативное отделение, врач-невролог, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5610-5106, e-mail: lendoc79@gmail.com.

Лукьянова Елена Анатольевна — к.м.н., педиатрическое отделение № 1, заведующая, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9090-2694, e-mail: e.lukyanova@rniiap.ru.

Папшева Елена Александровна — педиатрическое отделение № 2, врач-педиатр, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5513-2380, e-mail: elenapapsheva@yandex.ru.

Смыкова Галина Николаевна — отделение лучевой диагностики, заведующая, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0820-6199, e-mail: g.smykova@rniiap.ru.

Тараненко Людмила Николаевна — к.м.н., педиатрическое отделение № 2, врач-педиатр, Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5895-016X, e-mail: liudtaranenko@yandex.ru.

University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

Sofya B. Berezhanskaya — Dr. Sci. (Med.), prof., Chief Researcher, pediatric department, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5810-3200, e-mail: mazyar36@mail.ru.

Asya S. Todorova — Cand. Sci. (Med.), pediatrician, Department of Young Children, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2479-0305, e-mail: Asia.todorova@mail.ru.

Natalya N. Vostrykh — Cand. Sci. (Med.), Head of Pediatric Department № 2, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-001-9665-257X, e-mail: N.Vostrykh@rniiap.ru.

Elena Y. Kaushanskaya — Cand. Sci. (Med.), neurologist, outpatient consulting Department, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5610-5106, e-mail: lendoc79@gmail.com.

Elena A. Lukyanova — Cand. Sci. (Med.), Pediatric Department № 1, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9090-2694, e-mail: e.lukyanova@rniiap.ru.

Elena A. Papsheva — pediatrician, Pediatric Department № 2, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5513-2380, e-mail: elenapapsheva@yandex.ru.

Galina N. Smykova — Head of the Department of radiation diagnostics, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0820-6199, e-mail: g.smykova@rniiap.ru.

Lyudmila N. Taranenko — Cand. Sci. (Med.), pediatrician, Pediatric Department № 2, Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5895-016X, e-mail: liudtaranenko@yandex.ru.

Вклад авторов:

С.Б. Бережанская, А.А. Лебеденко — разработка темы и дизайна исследования;

А.С. Тодорова, Н.Н. Вострых, Е.А. Папшева, Г.Н. Смыкова — получение и анализ данных;

Е.Я. Каушанская, Е.А. Лукьянова, Л.Н. Тараненко — обзор публикаций по теме.

Authors contribution:

S.B. Berezhanskaya, A.A. Lebedenko — development of the research design theme;

A.S. Todorova, N.N. Vostrykh, E.A. Papsheva, G.N. Smykova — obtaining and analysis of the data;

E.Y. Kaushanskaya, E.A. Lukyanova, L.N. Taranenko — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 21.09.2020

Принято к печати / Accepted: 13.10.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 618.146-002.446

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-92-98

Подходы к ведению пациенток с CIN в рутинной клинической практике

В.Г. Ануфриева, Е.Ю. Лебеденко, У.М. Магомедова, А.Ф. Михельсон

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

Цель: проанализировать обоснованность деструктивных методов лечения заболеваний шейки матки в клинической практике. **Материалы и методы:** проанализирована архивная медицинская документация (медицинские карты стационарного больного, форма 003/у) 258 пациенток, которым выполнено хирургическое лечение заболеваний шейки матки в 2017 – 2018 гг. Расчет статистических данных проводили на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel 2011 для Mac» и статистической программы «Statistica». **Результаты:** полный комплекс диагностических методов, регламентированный клиническими рекомендациями «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (2017), включая ВПЧ-генотипирование, проведен у 28,7 % женщин. Перед оперативным лечением цитологическое исследование шейки матки проведено в 89,5 % случаев, ВПЧ-тестирование — 31,4 % больным. В результате сопоставления 258 гистологических и дооперационных клинических диагнозов отмечена гипердиагностика цервикальных поражений низкой и высокой степени (LSIL и HSIL) у 16 (23,2 %) пациенток, не имевших в анамнезе родов, и у 42 (22,0 %) ранее рожавших женщин, что определило применение деструктивных методов лечения без показаний у 58 (22,5 %) пациенток. Недооценка тяжести поражения шейки матки среди нерожавших пациенток выявлена у 9 (13,0 %) больных, а также у 40 (21,2 %) женщин, имевших в анамнезе роды. **Выводы:** гипердиагностика степени интраэпителиальных цервикальных поражений влечет за собой необоснованное применение деструктивных методов лечения у молодых нерожавших женщин, нарушающих анатомо-функциональную целостность шейки матки и архитектуру цервикального канала.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, патология шейки матки, вирус папилломы человека, CIN, LSIL.

Для цитирования: Ануфриева В.Г., Лебеденко Е.Ю., Магомедова У.М., Михельсон А.Ф. Подходы к ведению пациенток с CIN в рутинной клинической практике. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):92-98. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-92-98.

Контактное лицо: Виталия Геннадьевна Ануфриева, vitaliya@list.ru.

Approaches to managing patients with CIN in routine clinical practice

V.G. Anufrieva, E.Yu. Lebedenko, U.M. Magomedova, A.F. Mikhelson

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

Objective: analyze the validity of destructive treatments for cervical diseases in clinical practice. **Materials and methods:** analyzed archival medical documentation (medical records of an inpatient patient, form 003/y) of 258 patients who underwent surgical treatment of cervical diseases in 2017 – 2018. Statistical data were calculated on a personal computer using the Microsoft Excel 2011 for Mac program and the «Statistica» statistical program. **Results:** an analysis of medical documentation revealed that a complete set of diagnostic methods, regulated by the clinical recommendations “Benign and precancerous cervical diseases from the perspective of cancer prevention” (2017), including HPV genotyping, was carried out in 28.7 % women. Before surgical treatment, a cytological examination of the cervix was carried out in 89.5 % cases, HPV-test — 31.4 % patients. As a result of the comparison of 258 histological and pre-operative clinical diagnoses, overdiagnosis of low- and high-grade cervical lesions (LSIL and HSIL) was noted in 16 (23.2 %) patients who did not have a history of childbirth and 42 (22.0 %) women who had previously given birth, which determined the use of destructive treatments without indications in 58 (22.5%) cases. An underestimation of the severity of cervical damage among unborn patients was found in 9 (13.0 %) patients, as well as in 40 (21.2 %) women with a history of childbirth. **Conclusions:** overdiagnosis of the degree of intraepithelial cervical lesions entails the unreasonable use of destructive methods of treatment in young unborn women who violate the anatomic-functional integrity of the cervix and the architectonics of the cervical canal.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, pathology of the cervix, the human papilloma virus, CIN, LSIL.

For citation: Anufrieva V.G., Lebedenko E.Yu., Magomedova U.M., Mikhelson A.F. Approaches to managing patients with CIN in routine clinical practice. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):92-98. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-92-98.

Corresponding author: Vitaliya G. Anufrieva, vitaliya@list.ru

Введение

Одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья является рак шейки матки (РШМ) [1]. С 2008 г. доказана роль вируса папилломы человека (ВПЧ) как основного этиологического фактора цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и инвазивного рака [2].

В лечении доброкачественных заболеваний шейки матки используют как хирургические, так и консервативные подходы [3], каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Крупные систематические обзоры демонстрируют причастность оперативных методов к повышению риска преждевременных родов при последующих беременностях, неблагоприятному влиянию на фертильность [4,5]. Кроме того, в некоторых популяционных исследованиях, посвященных отдаленным результатам хирургического лечения пациенток с гистологически подтвержденной цервикальной неоплазией высокой степени (HSIL), установлено, что риск РШМ у таковых четырехкратно выше по сравнению с условно здоровыми [6]. Широко обсуждается вопрос постоперационного бактериального инфицирования, ранних репродуктивных потерь после петлевой эксцизии, риск которых прогрессивно повышается с глубиной вмешательства [7].

В последние годы подходы к ведению цервикальных неоплазий варьировали и изменили ранее распространенную тактику, диктующую необходимость оперативного лечения любого, визуально выявленного изменения экзоцервикса [8].

В настоящее время терапевтические подходы дифференцированы в зависимости от стадии поражения цервикального эпителия российским протоколом ведения пациенток с цервикальными неоплазиями и синтезированы в клинических рекомендациях от 2 ноября 2017 г. «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». Предпочтения выжидательной тактики при динамическом наблюдении обоснованы результатами систематических обзоров, наглядно демонстрирующих спонтанный регресс цервикальной интраэпителиальной дисплазии умеренной степени (CIN II) у каждой второй пациентки, персистенцию —

не более чем в 30 % случаев, а прогрессию до цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (CIN III) — лишь у 18% больных [9]. При этом в возрастной группе пациенток до 30 лет данные результаты еще более благоприятны: регресс отмечают у 60 %, а прогрессию — только у 11 % больных [10].

Несмотря на структурированные клинические протоколы и рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, «сила привычки» и недостаток у практических врачей базовых знаний поддерживают чрезвычайно неблагоприятную ситуацию с профилактикой цервикального рака, заключающуюся в двух «крайностях»: либо злокачественный процесс диагностируют в терминальной стадии, когда повлиять на исход практически невозможно, либо применяют излишнюю агрессию в отношении доброкачественных заболеваний, для которых приоритетом является наблюдательная тактика в условиях предписанного мониторинга.

В ретроспективное исследование вошли 258 утвержденных форм первичной медицинской документации (медицинские карты стационарного больного, ф. № 003/у) пациенток с цервикальными интраэпителиальными поражениями, обследованных и прооперированных в гинекологическом стационаре г. Ростова-на-Дону за двухлетний период (2017 – 2018 гг.).

Детальному анализу были подвергнуты результаты цитологического, кольпоскопического и вирусологического методик исследования, данные предоперационного клинического диагноза и его соответствие результатам гистологии операционного материала.

Расчет статистических данных проводили с использованием программы «Microsoft Excel 2011 для Mac» на персональном компьютере и статистической программы «Statistica». Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В анализируемой медицинской документации наибольшую долю составляли пациентки в возрасте 28 – 47 лет (73,2 %). Больных 18 – 27 лет, а также старше 48-ми было достоверно меньше (26,8 %, $p < 0,05$) (рис. 1).

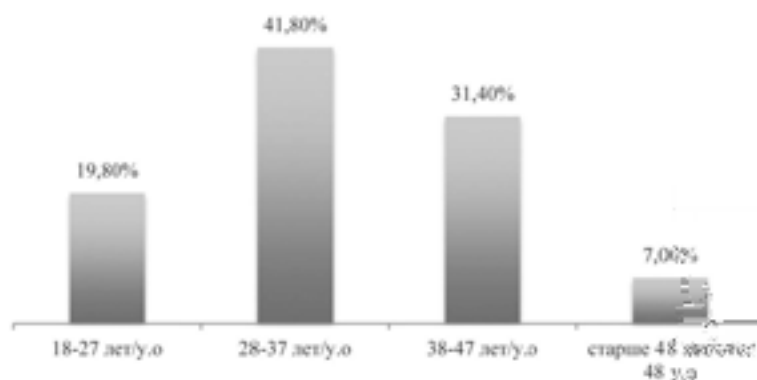


Рисунок 1. Распределение пациенток по возрасту
Figure 1. Distribution of women in age groups

Ретроспективный анализ историй болезни выявил, что большинство женщин являлось жительницами города (77,1 %), проживающих в сельской местности было достоверно меньше (22,9 %, $p < 0,05$).

Исследование репродуктивной функции показало, что наибольшей была доля рожавших пациенток ($n = 189$, 73,3 %; $p < 0,05$): одни роды в анамнезе были у 36,4 %, более одних родов — у 63,6 % ($p < 0,05$).

У женщин, не имевших в анамнезе роды, большая доля оперативных вмешательств (52,3 %) выполнена в связи с выявленными фоновыми заболеваниями шейки матки (ФЗШМ), такими как эрозия, эктропион, а также с цервикальными поражениями высокой степени (HSIL). Хирургическое лечение интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL) выполнено 47,8 % пациенток ($p > 0,05$). Среди рожавших женщин прослеживалась та же тенденция: большинство деструкций шейки матки было выполнено пациенткам с ФЗШМ (37,6 %) и HSIL (14,8 %). Частота операций в связи с LSIL (46,6 %) была сопоставима с больными, имевшими в анамнезе роды ($p < 0,05$) (табл. 1).

Сведения о тестировании на ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР) содержали только 31,4% историй болезни ($p < 0,05$), при этом результаты определения вирусной нагрузки и установления порога клинически значимого количества вируса встречали в данной медицинской документации лишь у 16,1% ($p < 0,05$) пациенток.

При изучении данных архивной медицинской документации, отражающих характер инфицирования ВПЧ ВКР исследуемых пациенток (моноинфицирование или в ассоциациях) установлено, что один тип ВПЧ

обнаруживали у 52,3 % женщин. Участие двух и более типов вируса в развитии цервикальных неоплазий наблюдали у 47,7 % больных ($p > 0,05$). ДНК ВПЧ 16-го, 18-го и 31-го типов в качестве моноинфекции выявляли у 57,1 % больных, а в различных ассоциациях — у 42,9 % женщин ($p > 0,05$). Наиболее часто при микстинфекции диагностировали инфицированность 16, 18, 33 и 51 типами ВПЧ. Затем следовали 33, 35, 52 и 58 типы. Частота остальных (39, 45 и 59 типы) составляла наименьшую долю (табл. 2).

Анализ лечебной тактики, предшествовавшей проведенному хирургическому лечению, показал, что в целом медикаментозную терапию получали 54,3 % больных ($p < 0,05$): лечение системными противовирусными и иммуномодулирующими препаратами проведено 35,7 % пациенткам, в сочетании с локальными противовоспалительными средствами и антибиотиками — 64,3 % больных ($p < 0,05$).

В структуре выполненных хирургических оперативных вмешательств преобладали расширенная биопсия (радиохирургическая конизация) (63,2 %) и петлевая эксцизия (35,7 %) шейки матки ($p < 0,05$). В одном случае при выявлении инвазивного рака по результатам гистологического исследования объем операций был расширен в условиях онкологического стационара.

Сопоставление клинических и верифицированных по результатам гистологического исследования диагнозов у нерожавших пациенток продемонстрировало следующее (рис. 2, 3 и 4).

Клинический диагноз ФЗШМ, выставленный на дооперационном этапе 24,6 % больным, был подтвержден гистологически только у половины женщин (в 58,8 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %).

Таблица/ Table 1

Структура заболеваний шейки матки у пациенток исследуемых групп
Structure of cervical diseases in patients of study groups

Фоновые и предраковые заболевания шейки матки/ <i>Background and precancer diseases of cervix</i>	Нерожавшие пациентки ($n = 69$) абс (%) / <i>Nonparous patients (n=69), abs (%)</i>	Рожавшие пациентки ($n = 189$) абс (%) / <i>the giving birth patients (n=189), abs (%)</i>	P
Эрозия и эктропион шейки матки/ <i>Erosion and ectropion cervix</i>	17 (24,6)	71 (37,6)	$<0,05$
LSIL	33 (47,8)	88 (46,6)	$>0,05$
HSIL	19 (27,5 %)	28 (14,8)	$<0,05$
Карцинома in situ/ <i>carcinoma in situ</i>	—	2 (1,0)	

Таблица/ Table 2

Частота встречаемости генотипов вируса папилломы человека в ассоциациях
у исследуемых пациенток
Incidence of HPV genotypes in associations in study patients

Генотип ВПЧ/ <i>HPV genotype</i>	16	18	31	33	35	39	45	51	52	58	59
Встречаемость в ассоциациях, %/ <i>Occurrence in associations, %</i>	57,1	19,1	23,8	9,5	9,5	4,8	4,8	14,3	9,5	9,5	4,8

$p < 0,05$). У 41,2 % пациенток степень поражения соответствовала LSIL и HSIL (соответственно 35,3 % и 5,9 %, $p < 0,05$) (рис. 2).

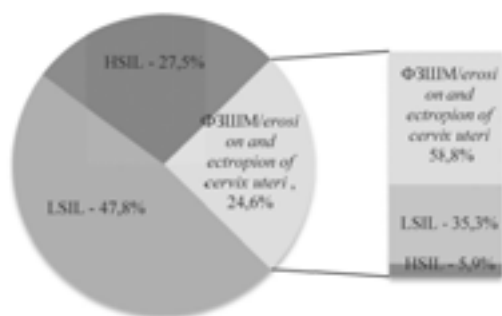


Рисунок 2. Гистологическая верификация предварительного диагноза «Фоновые заболевания шейки матки» у нерожавших пациенток, %

Figure 2. Histological verification of preliminary diagnosis of "background cervical diseases" in non-born patients, %

Совпадение клинического диагноза и результатов гистологического исследования у пациенток с LSIL отмечено в 75,8 % случаев ($p > 0,05$) (рис. 3). У 6,0 % больных обнаруживали более тяжелые поражения (HSIL). У остальных женщин (18,2 %) гистологическая картина соответствовала ФЗШМ.

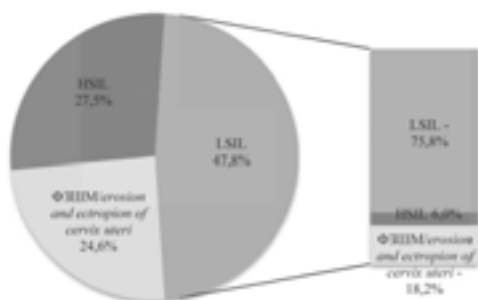


Рисунок 3. Гистологическая верификация предварительного диагноза LSIL у нерожавших пациенток, %

Figure 3. Histological verification of preliminary diagnosis of LSIL in non-born patients, %

HSIL, выставленная по результатам предоперационных исследований 27,5 % пациенток, не имевших в анамнезе родов, была гистологически подтверждена у 47,4 % больных ($p < 0,05$) (рис. 4). У остальной доли пациенток (52,6 %, $p > 0,05$) результаты демонстрировали менее выраженную степень цервикальных поражений (LSIL).

У рожавших пациенток ФЗШМ были подтверждены гистологически у 54,9 % ($p > 0,05$), а у остальных — выявлены поражения, соответствующие LSIL и HSIL (соответственно 40,9 % и 4,2 %,) (табл. 3).

Клинический диагноз LSIL совпал с гистологическим заключением только у 65,9 % пациенток ($p < 0,05$). При этом более выраженные поражения (HSIL) верифицированы у 6,8 % больных. Отсутствие ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки (ФЗШМ) обнаружено при морфологическом исследовании в 27,3 % случаев (табл. 3).

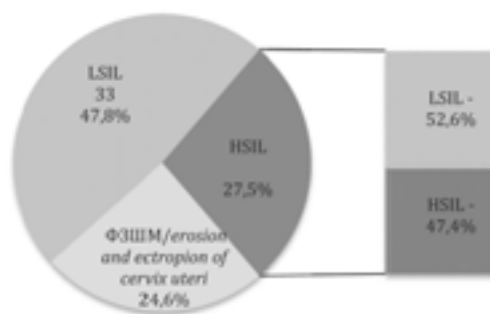


Рисунок 4. Гистологическая верификация предварительного диагноза HSIL у нерожавших пациенток, %

Figure 4. Histological verification of pre-diagnosis of HSIL in non-born patients, %

Доля гистологических заключений, подтверждавших клинический диагноз HSIL, составила только 32,1 % ($p < 0,01$). У данных пациенток с наибольшей частотой верифицировали LSIL (39,3 %) и ФЗШМ (25,0 %). В одном случае цервикальное поражение гистологически соответствовало CIS (3,6 %).

Диагностированная на дооперационном этапе у двух больных CIS подтверждена гистологически в одном случае, у другой пациентки цервикальное поражение соответствовало инвазивному раку (табл. 3).

В результате проведенного сопоставления 258 гистологических и дооперационных клинических диагнозов гипердиагностика цервикальных поражений низкой и высокой степени (LSIL и HSIL) отмечена у 16 (23,2 %) пациенток, не имевших в анамнезе родов, и у 42 (22,0 %) ранее рожавших женщин, что в целом определило применение деструктивных методов лечения без показаний у 58 (22,5 %) пациенток.

Недооценка тяжести поражения шейки матки среди нерожавших женщин выявлена у 9 (13,0 %) больных и у 40 (21,2 %) пациенток, имевших в анамнезе роды.

Синтез полученных результатов архивной медицинской документации позволил уточнить структуру нозологических форм цервикальных поражений у пациенток, подвергшихся оперативному лечению (рис. 5). Наибольшая частота «совпадения» диагнозов получена у женщин с ФЗШМ. Гистологи в операционном материале чаще, чем предполагали клиницисты, обнаружили поражения низкой степени (LSIL) и реже — HSIL. В одном случае морфологической «находкой» оказалась инвазивная карцинома.

Заключение

Таким образом, ретроспективное исследование медицинской документации пациенток, подвергшихся оперативному лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, продемонстрировало следующее.

Полный комплекс диагностических методов, представляющий активной хирургической тактике, регламентированный Российским протоколом ведения пациенток с цервикальными неоплазиями (клиническими рекомендациями от 2 ноября 2017 г. «Доброкачествен-

Таблица/ Table 3

Сопоставление клинического и гистологического диагнозов заболеваний шейки матки
у пациенток, имеющих роды в анамнезе
Comparison of clinical and histological diagnoses of cervical diseases in patients with a history of childbirth

Нозологическая форма/ <i>Nosological form</i>	Клинический диагноз/ <i>Clinical diagnosis</i>		Гистологическая верификация/ <i>Histologic verification</i>			P
	Абс/abs	%	Нозологическая форма/ <i>Nosological form</i>	Абс/abs	%	
ФЗШМ/ <i>erosion and ectropion of cervix uteri</i>	71	37,5	ФЗШМ/ <i>erosion and ectropion of cervix uteri</i>	39	54,9	<0,05
			LSIL	29	40,9	<0,05
			HSIL	3	4,2	<0,05
LSIL	88	46,6	ФЗШМ/ <i>erosion and ectropion of cervix uteri</i>	24	27,3	>0,05
			LSIL	58	65,9	<0,05
			HSIL	6	6,8	<0,05
HSIL	28	14,8	ФЗШМ/ <i>erosion and ectropion of cervix uteri</i>	7	25,0	<0,05
			LSIL	11	39,3	>0,05
			HSIL	9	32,1	<0,05
			CIS	1	3,6	<0,05
CIS	2	1,1	CIS	1	1 из 2-х	>0,05
			Инвазивная карцинома/ <i>invasive carcinoma</i>	1	1 из 2-х	>0,05

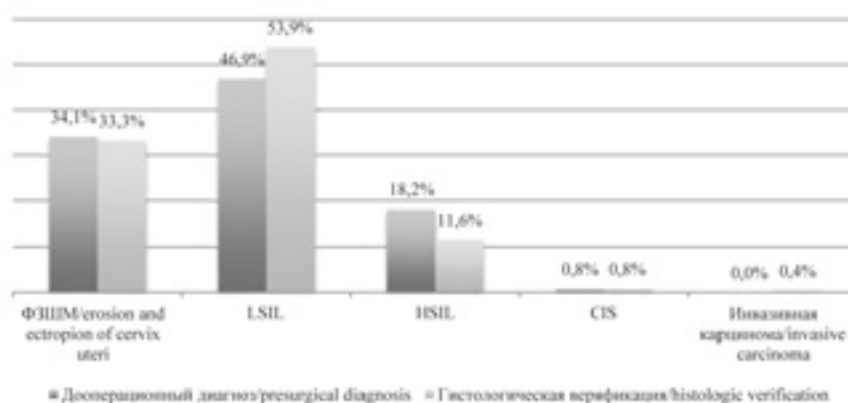


Рисунок 5. Уточненная структура заболеваний шейки матки у исследуемых пациенток
Figure 5. Refined structure of cervical diseases in examined patients

ные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака») проведен 28,7 % исследуемых пациенток.

Объективной причиной диагностических ошибок, в частности гипердиагностики степени цервикального поражения или её очевидная недооценка, определяются низкой частотой тестирования пациенток на ДНК ВПЧ ВКР, а именно определения вирусной нагрузки и установления порога клинически значимого количества вируса, которые играют важную роль в принятии решения

о целесообразности активной тактики, особенно у молодых нерожавших женщин. Возможно, в ряде случаев данный подход определяется ограниченными возможностями медицинских учреждений в выполнении данного метода диагностики за счет средств обязательного медицинского страхования, что, безусловно, снижает комплаентность пациенток к его проведению.

Отсутствие предписанного в отечественных клинических протоколах сочетанного применения для диагностики заболеваний шейки матки цитологического

исследования и Hybrid Capture 2 ВПЧ-теста, регламентированного международными рекомендациями, вносит дополнительный вклад в ошибочную трактовку принадлежности цервикальных поражений к той или иной степени. Недооценка тяжести цервикальных поражений, выявленная с высокой частотой у пациенток с предположительными дооперационными диагнозами «фоновые заболевания шейки матки» и LSIL, объяснима ранее доказанными ограничениями чувствительности кольпоскопии в сочетании с цитологическим методом. Гипердиагностика LSIL и HSIL приводит к неоправданно высокому уровню необоснованных деструктивных методов лечения шейки матки у пациенток, не реализовавших свою репродуктивную функцию, нарушающих

анатомо-функциональную целостность шейки матки и архитектуру цервикального канала.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Вклад авторов: вклад авторов в написании работы равнозначный.

Authors' contribution: The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15, № 32. – С. 42-46. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46>
2. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты. // *Медицинский оппонент*. – 2018. – № 4. – С. 22-29. eLIBRARY ID: 36574688
3. Ашрафян Л.А. Новая лекарственная стратегия в терапии цервикальных неоплазий. // *Медицинский оппонент*. – 2019. – № 2 (1). – С. 10-16. eLIBRARY ID: 36930681
4. Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Paraskevaidi M., Athanasίου A., et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. - Issue 9. – Art. No.: CD008478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008478.pub2>
5. Kim M., Ishioka S., Endo T., Baba T., Saito T. Obstetrical prognosis of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) after «coin-shaped» conization // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 293 (3). – P. 651-657. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3860-5>
6. Покуль Л.В. Современные этиопатогенетические аспекты blastom шейки матки. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64. – №6. – С. 58-67. <https://doi.org/10.17816/JOWD64658-67>
7. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Кожурин Е.В., Ванке Н.С. Выбор метода лечения дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного возраста // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология*. – 2010. – №3. – С. 50-52. eLIBRARY ID: 21747175
8. Adams T.S., Mbatani N.H. Clinical management of women presenting with field effect of HPV and intraepithelial disease // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 47. – P. 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.013>
9. Liang Y., Chen M., Qin L., Wan B., Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. // *Infect. Agent. Cancer*. – 2019. – Vol. 14. – P. 29. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0243-8>
10. Юлдашева Д.Ю., Аскарова У.Ж., Ахмедова Г.А. Отягочающие факторы, способствующие персистенции ВПЧ у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. // *Биология и интегративная медицина*. – 2017. – № 2. – С. 55-63. eLIBRARY ID: 28947771

REFERENCES

1. Protasova A.E. Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Is Human Papillomavirus the Only Risk. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(32): 42-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46>
2. Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Sycheva E.G. HPV-Associated Diseases in Women and Men: Clinical and Practical Aspects. *Meditinskiy opponent=Medical opponent*. 2018;1(4):22-28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36574688
3. Ashrafyan L.A. New drug strategy in the treatment of cervical neoplasias. *Meditinskiy opponent=Medical opponent* 2019;2(1):10-16. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36930681
4. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Paraskevaidi M, Athanasίου A, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(9):CD008478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008478.pub2>
5. Kim M, Ishioka S, Endo T, Baba T, Saito T. Obstetrical prognosis of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) after «coin-shaped» conization. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016;293(3):651-657. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3860-5>
6. Pokul L.V. Risk factors for cervical cancer. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015;64(6):58-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD64658-67>
7. Levakov S.A., Kedrova A.G., Kozhurina E.V., Vanke N.S. Choice of treatment method for cervical dysplasia in women of reproductive age. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology*. 2010;3:50-52. (In Russ.). LIBRARY ID: 21747175
8. Adams TS, Mbatani NH. Clinical management of women presenting with field effect of HPV and intraepithelial disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;47:86-94. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.013>
9. Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect. Agent. Cancer*. 2019;14:29. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0243-8>
10. Yuldasheva D.Yu., Askarova U.J., Akhmedova G.A. Aggravating factors, contributing persistence of HPV in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Biology and integrative medicine*. 2017;2:55-63. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28947771

Информация об авторах

Ануфриева Виталия Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8347-3222. E-mail: vitaliya@list.ru.

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Магомедова Умма Магомедовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4926-8601. E-mail: umma.magomedowa@yandex.ru.

Михельсон Александр Феликсович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6792-0982. E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Information about the authors

Vitaliya G. Anufrieva, Graduate student of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8347-3222. E-mail: vitaliya@list.ru.

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr.Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Umma M. Magomedova, Graduate student of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4926-8601. E-mail: umma.magomedowa@yandex.ru.

Alexander F. Mikhelson, Dr.Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation head of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6792-0982. E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Получено / Received: 20.10.2020

Принято к печати / Accepted: 22.10.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.988: 614.4

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-99-106

Некоторые особенности эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области

Е.В. Ковалев¹, С.С. Слишь¹, Е.Г. Янович², Н.Л. Пичурина², С.В. Воловикова²,
Н.Е. Гаевская², О.С. Чемисова², Г.В. Карпущенко³, А.Р. Литовко³, А.К. Носков²

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский-на-Дону научно-исследовательский институт противочумный институт
Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

³Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: проанализировать эпидемиологическую обстановку по новой коронавирусной инфекции (COVID-19), выявить некоторые региональные особенности Ростовской области, способствующие распространению инфекции. **Материалы и методы:** при оценке эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекции в Ростовской области использованы сведения, представленные Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области. Статистическая обработка данных проведена общепринятым методом. **Результаты:** распространение новой коронавирусной инфекции в Ростовской области носит неравномерный характер. При дифференциации территорий области выделены группы муниципальных районов с очень высоким, высоким, средним и низким числом больных. Разделение административных территорий Ростовской области на «Ростовскую городскую агломерацию» и кластер муниципальных образований области, в которых отсутствует ярко выраженные факторы и условия, обуславливающие «маятниковую» миграцию населения позволило проанализировать особенности, характерные для региона и выявить территории с наиболее высоким риском интенсификации эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции. **Выводы:** проведенная дифференциация муниципальных образований позволила выявить и проанализировать некоторые территориальные особенности Ростовской области, способствующие распространению новой коронавирусной инфекции. Полученные результаты могут быть использованы в разработке мероприятий, направленных на снижение интенсификации эпидемического процесса при COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиологическая обстановка, Ростовская область, территориальные особенности.

Для цитирования: Ковалев Е.В., Слишь С.С., Янович Е.Г., Пичурина Н.Л., Воловикова С.В., Гаевская Н.Е., Чемисова О.С., Карпущенко Г.В., Литовко А.Р., Носков А.К. Некоторые особенности эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):99-106. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-99-106.

Контактное лицо: Янович Евгения Григорьевна, yanovich_eg@mail.ru.

Some features of the epidemic spread of the new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov Region

E.V. Kovalev¹, S.S. Slis¹, E.G. Yanovich², N.L. Pichurina², S.V. Volovikova², N.E. Gaevskaya²,
O.S. Chemisova², G.V. Karpushchenko³, A.R. Litovko³, A.K. Noskov²

¹Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare
in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

³Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to analyze the epidemiological situation for a new coronavirus infection (COVID-19), to identify some regional features of the Rostov region that contribute to spread of infection. **Materials and methods:** when assessing the epidemiological situation for a new coronavirus infection in the Rostov region, we used information provided by the Department of the Fed-

eral service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region. Processing of statistical data was performed by means of generally accepted method. **Results:** the spreading of a new coronavirus infection in the Rostov region is uneven in nature. When differentiating the territories of the region we identified groups of municipalities with a very high, medium and low number of patients. The administrative territories division of the Rostov region into the “Rostov urban agglomeration” and cluster of municipalities in which pronounced factors and conditions determining the “pendulum” migration of the population are absent, allow analyzing the specific features of the region and identification of territory with the highest risk of epidemic process intensification of a new coronavirus infection. **Conclusions:** the carried out differentiation of municipalities made it possible to identify and analyze some territorial features of the Rostov region, contributing to the spread of a new coronavirus infection. The obtained results could be used for development of measures aimed at reducing intensification of the epidemic process COVID-19 in condition infection.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, epidemiological situation, Rostov region, territorial features.

For citation: Kovalev E.V., Slis S.S., Yanovich E.G., Pichurina N.L., Volovikova S.V., Gaevskaya N.E., Chemisova O.S., Karpushchenko G.V., Litovko A.R., Noskov A.K. Some features of the epidemic spread of the new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov Region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):99-106. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-99-106.

Corresponding author: Yanovich Evgeniya Grigorievna, yanovich_eg@mail.ru.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), берущая начало в городе Ухань провинции Хубэй центрального Китая, затрагивает 213 стран и территорий по всему миру¹. На территории Российской Федерации первые больные, прибывшие из Китайской Народной Республики, зарегистрированы в Тюменской области и Забайкальском крае, в дальнейшем случаи COVID-19 отмечены в Москве, Санкт-Петербурге, с последующим смещением вектора распространения в другие субъекты [1]. Определение территорий риска является одной из основных задач в системе эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями [2]. При этом административный центр субъекта будет являться территорией с максимальным суммарным риском активизации и интенсификации эпидемического процесса, что обосновывается концентрацией в пределах центрального города субъекта основных биологически опасных объектов и узлов транспортного сообщения (международный аэропорт и т.п.) [3]. С учётом наличия на территории Ростовской области города-миллионника, развитой транспортной инфраструктуры и других региональных особенностей необходимо проанализировать эпидемиологическую ситуацию по новой коронавирусной инфекции с выявлением наиболее эпидемиологически значимых территорий (территорий риска), которые могут быть использованы для определения приоритетных направлений реализации противоэпидемических мероприятий.

Цель исследования — проанализировать эпидемиологическую обстановку по новой коронавирусной инфекции (COVID-19), выявить некоторые региональные особенности Ростовской области, способствующие распространению инфекции.

Материалы и методы

При оценке эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекции в Ростовской области использованы сведения, представленные Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области. Статистическая обработка данных проведена общепринятым методом.

Результаты

Первый больной в Ростовской области зарегистрирован 25.03.2020 г. — прибывшая из дальнего зарубежья туристка незадолго до проявления симптомов заболевания. Далее отмечено распространение инфекции среди восприимчивого населения — единичный прирост случаев заболевания до 06.04.2020 г. Затем начали выявляться десятки случаев заболевания [4].

Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции в Ростовской области остается напряженной. С начала эпидемии в области зарегистрировано 19235 лабораторно подтвержденных случаев болезни (данные на 09.09.2020). Показатель заболеваемости составляет 457,7 на 100 тысяч населения ($\frac{0}{0000}$). Средний темп прироста — 3,04 % (относительно 25.03.2020 г.) (рис. 1).

Необходимо отметить, что в период с 12.06.2020 г. (первый этап снятия режима ограничений²) наблюдается относительная стабилизация для процесса распространения по прямолинейной тенденции (рис. 2).

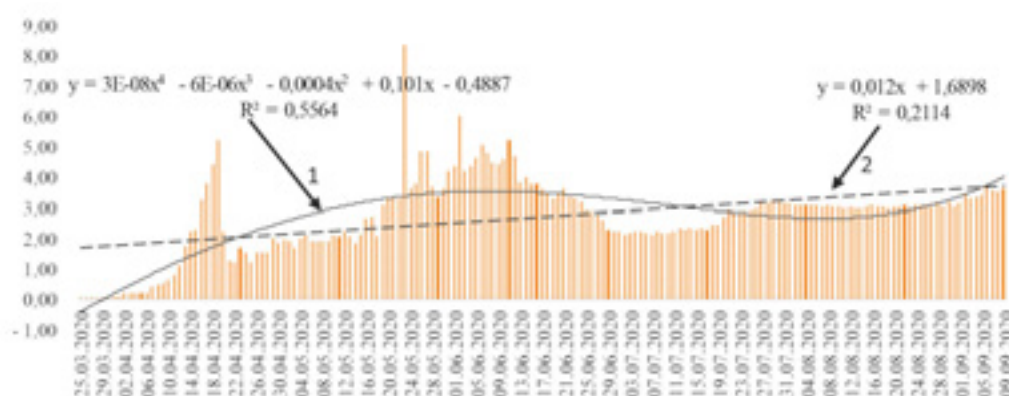
Однако с 28.08.2020 в области наблюдается умеренный рост регистрируемых случаев заболеваний, в основном связанных с высокой туристической активностью населения, сопровождающейся нарушениями мер эпидемиологической безопасности^{3,4}.

¹ <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

² <https://www.donland.ru/documents/12084/>

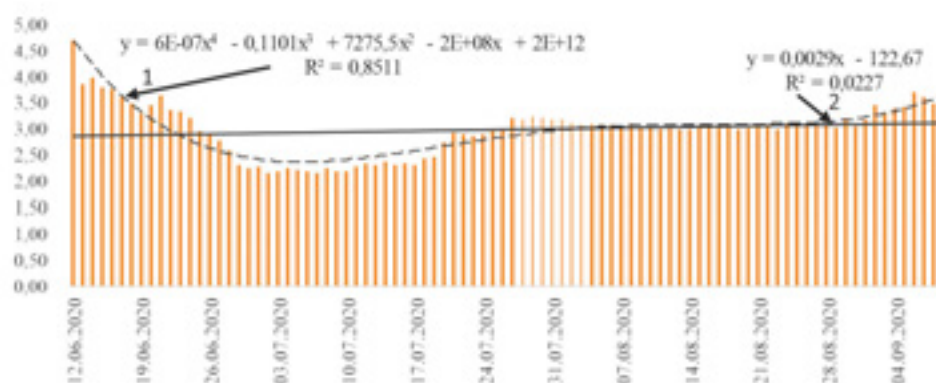
³ <http://government.ru/news/39945/>

⁴ <http://government.ru/news/40085/>



1 — полиномиальный тренд; 2 — прямолинейный тренд.
1 — *polynomial trend*; 2 — *straight trend*.

Рисунок 1. Динамика заболеваемости COVID-19 (‰₀₀₀₀) в Ростовской области, 25.03 – 02.09.2020 г.
Figure 1. Dynamics of COVID-19 case rate (‰₀₀₀₀) in the Rostov region, 03.25 – 02.09.2020



1 — полиномиальный тренд; 2 — прямолинейный тренд.
1 — *polynomial trend*; 2 — *straight trend*.

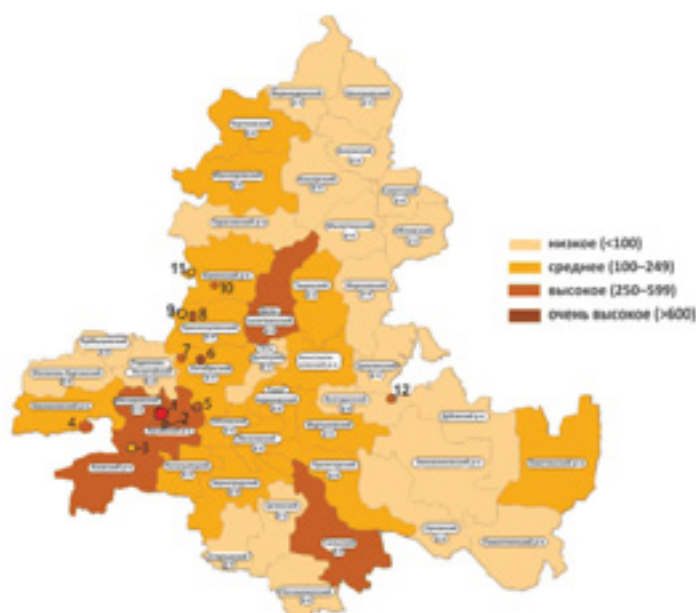
Рисунок 2. Динамика заболеваемости COVID-19 (‰₀₀₀₀) в Ростовской области в период от начала снятия ограничений до текущей даты (09.09.2020 г.).
Figure 2. Dynamics of COVID-19 case rate (‰₀₀₀₀) in the Rostov region in the period from the beginning of lift restrictions to the current date (09.09.2020).

Распространение новой коронавирусной инфекции в Ростовской области носит неравномерный характер. При дифференциации территорий области по числу больных установлено, что к группе территорий с очень высоким уровнем заболевших (свыше 600 больных) отнесены города Ростов-на-Дону (7203 случая), Шахты (888) и Батайск (722), с показателями заболеваемости соответственно 383,3 ‰₀₀₀₀, 148,0 ‰₀₀₀₀ и 383,1 ‰₀₀₀₀. В категорию с высоким уровнем (от 250 до 600 больных) вошли пять районов (Азовский, Аксайский, Сальский, Мясниковский и Белокалитвенский) и семь городов (г. Зверево, г. Каменск-Шахтинский, г. Таганрог, г. Новошахтинск, г. Волгодонск и г. Новочеркасск) с числом больных от 276 (г. Зверево) до 563 (г. Новочеркасск), показатели заболеваемости населения этих муниципальных образований варьировали от 126,8 ‰₀₀₀₀

(г. Каменск-Шахтинский) до 1364,5 ‰₀₀₀₀ (Мясниковский район). В группу со средним числом больных (от 100 до 249) вошли 16 районов, уровень заболеваемости в которых колеблется от 103,1 ‰₀₀₀₀ (г. Донецк) до 1045,1 ‰₀₀₀₀ (Пролетарский район). Категорию территорий с низким числом больных (до 100) составили 22 района с числом заболевших от 12 (Куйбышевский район) до 99 (Тарасовский) и показателями заболеваемости от 88,0 ‰₀₀₀₀ (Матвеево-Курганский район) до 978,0 ‰₀₀₀₀ (Зимовниковский район) (рис. 3).

При расчете коэффициента распространения (Rt) COVID-19, который является основанием для поэтапного снятия ограничительных мероприятий⁵ установлено, что среднеобластной показатель Rt варьировал от 0,37 (24.03.2020 г.) до 3,50 (03.04.2020 г.). По состоянию на 09.09.2020 г. Rt составил 1,06.

⁵ https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/MP_поэтапное_снятиеогранич._08.05.2020.pdf



- | | | | |
|-----------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| 1 — г. Ростов-на-Дону | 4 — г. Таганрог | 7 — г. Новошахтинск | 10 — г. Каменск-Шахтинский |
| 1 — Rostov-on-Don | 4 — Taganrog | 7 — Novoshakhtinsk | 10 — Kamensk-Shakhtinsky |
| 2 — г. Батайск | 5 — г. Новочеркасск | 8 — г. Зверево | 11 — г. Донецк |
| 2 — Bataysk | 5 — Novocherkassk | 8 — Zverevo | 11 — Donetsk |
| 3 — г. Азов | 6 — г. Шахты | 9 — г. Гуково | 12 — г. Волгодонск |
| 3 — Azov | 6 — Shahty | 9 — Gukovo | 12 — Volgodonsk |

Рисунок 3. Дифференциация территории Ростовской области по числу больных COVID-19 (данные на 09.09.2020 г.).
Figure 3. Differentiation of the territory of the Rostov region by the number of patients with COVID-19 (data as of 09.09.2020).

Анализ половозрастного состава больных показал, что в Ростовской области в 53,2 % случаев (абс. 8656) заболевали женщины, а в 46,8 % (абс. 7622) — мужчины. Наибольший удельный вес больных приходится на возрастную группу 30-49 лет — 32,5 % (абс. 5286), на группу 50 – 64 — 31,1 % (абс. 5098), старше 65 — 20,1 % (абс. 3263), 18 – 29 — 9,8 % (абс. 1593), дети до 17 — 6,4 % (абс. 1038). По степени тяжести течения болезни: 49,1 % больных перенесли заболевание в легкой форме, 13,3 % и 1,2 % — в средней и тяжелой (данные на 26.08.2020 г.). Удельный вес пациентов с бессимптомной формой течения заболевания составил 36,5 %. Ошибка репрезентативности составила $\pm 0,4$ %. В 383 (1,99 %) случаях тяжелое течение заболевания окончилось летальными исходами.

С целью установления особенностей территориального распространения COVID-19 проведена дифференциация Ростовской области на две группы территорий:

1. «Ростовская городская агломерация», в которую вошли город-миллионер Ростов-на-Дону и близко расположенные муниципальные образования, имеющие со столицей региона тесные экономические, транспортные и социальные связи, обуславливающие «маятниковую» миграцию населения: города Азов, Батайск, Таганрог, Новочеркасск, Новошахтинск, Шахты, Азовский, Аксайский, Матвеево-Курганский, Мясниковский, Неклиновский, Октябрьский и Родионово-Несветайский районы (рис. 4);

2. Кластер муниципальных образований области, в которых отсутствуют ярко выраженные факторы и условия, обуславливающие «маятниковую» миграцию населения, в которую вошли пять городских округов и 36 муниципальных районов области (рис. 5).

На территории Ростовской агломерации преобладает городское население: 79,4 % с плотностью проживания от 791 чел/км² (г. Новошахтинск) до 3252 чел/км² (г. Ростов-на-Дону).

Анализ заболеваемости COVID-19 на территории муниципальных образований Ростовской агломерации свидетельствует о том, что на г. Ростов-на-Дону и прилегающие районы и города приходится 68,3 % (12081 больной) больных от общего числа зарегистрированных (ошибка репрезентативности $\pm 0,3$). Показатель заболеваемости составил 469,0 ‰_{0000} .

При дифференциации территорий внутри агломерации по установленным диапазонам установлено, что категорию территорий с очень высоким числом больных формируют города Ростов-на-Дону, Шахты и Батайск с числом больных 7203, 888, и 722 и показателями заболеваемости 635,6 ‰_{0000} , 383,3 ‰_{0000} , 565,6 ‰_{0000} соответственно. К группе с высоким числом отнесены Мясниковский, Аксайский и Азовский районы, города Новочеркасск, Новошахтинск и Таганрог. Число больных в указанной группе варьировало от 563 (г. Новочеркасск) до 329 (Азовский район) с показателями заболеваемости от 148,0 ‰_{0000} (г. Таганрог) до 1045,1 ‰_{0000} (Мясниковский район). Ок-



Рисунок 4. Дифференциация муниципальных районов и городов Ростовской агломерации по числу больных COVID-19.

Figure 4. Differentiation of municipal districts and cities of the Rostov agglomeration by the number of patients with COVID-19.

тябрьский, Неклиновский районы и г. Азов составили категорию со средним числом больных 144, 151 и 193 соответственно. В категорию с низким числом — Матвеево-Курганский и Родионо-Несветайский районы при числе больных 81 и 73 и показателях заболеваемости 202,3 ‰ и 331,7 ‰ (рис. 4).

На группу муниципальных образований области, в которых отсутствует ярко выраженные факторы и условия, обуславливающие «маятниковую» миграцию населения, а плотность населения в городах варьируется от 419 чел/км² (г. Донецк) до 1594 чел/км² (г. Гуково). (рис. 5) приходится 31,7 % (5598) больных, ошибка репрезентативности ± 0,3 (данные на 09.09.2020 г.) с показателем заболеваемости 347,7 ‰. Наибольший удельный вес среди заболевших приходится на сельское население — 82,2 % (1336115 человек).

Анализ заболеваемости свидетельствует о том, что наибольшая доля муниципальных образований этой группы (48,8 %) относится к территориям с низким числом больных COVID-19, регистрируемым уровнем заболевших от 12 (Куйбышевский район) до 99 (Тарасовский район). Показатели заболеваемости в указанной группе варьировали от 88,0 ‰ до 612,8 ‰. К территориям со средним количеством больных отнесены 14 районов с числом зарегистрированных больных 112 – 240 человек и показателями заболеваемости от 214,7 ‰ (Красносулинский район) до 978,0 ‰ (Заветенский район). Высокий уровень отмечен в Белокалитвенском и Сальском районах, городах Волгодонск, Каменск-Шахтинский и Зверево с

числом больных от 517 до 276 человек. Показатель заболеваемости варьировал 1364,5 ‰ (г. Зверево) до 276,2 ‰ (г. Волгодонск) (рис. 5).

Обсуждение

Ростов-на-Дону является крупным промышленным, культурным и научным центром с численностью населения свыше 1 млн человек. Расположен в центре транспортных магистралей, обеспечивающих выход к Черному, Азовскому, Каспийскому морям и непосредственные контакты со всей Европейской частью РФ, Закавказьем, Ближним Востоком и Средиземноморьем. Локализация в городе промышленных предприятий и структур южно-российского экономического кластера обуславливает дополнительную концентрацию в г. Ростове-на-Дону рабочих мест. Фактором, способствующим промышленному развитию города, является и его позиционирование в качестве «ядра» Ростовской агломерации с демографическим потенциалом до 2 млн человек, формирующего крупнейший на Юге России локальный потребительский рынок⁶. По результатам проведенного анализа установлено, что группа территорий, непосредственно прилегающих к г. Ростов-на-Дону и тесно связанная с ним трудовой маятниковой миграцией, образует «кольцо первого порядка». Указанное, наиболее вероятно, и обуславливает высокую интенсивность распространения COVID-19.

В результате проведенного исследования установлено, что на территориях с очень высоким и высоким

⁶ <https://www.donland.ru>

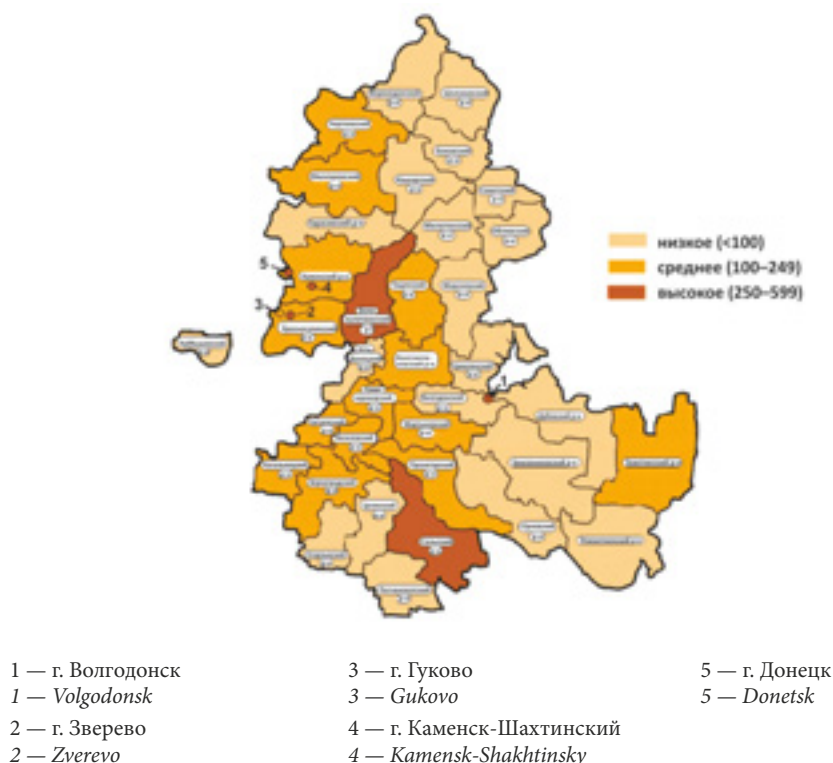


Рисунок 5. Дифференциация районов и городов кластера муниципальных образований области по числу больных COVID-19.

Figure 5. Differentiation of districts and city cluster of municipalities of the region by the number of patients with COVID-19.

количеством зарегистрированных случаев проживает наиболее активное население занятое на промышленных предприятиях, обрабатывающих производствах: предприятия металлургии и металлообработки (Белокалитвенский район); производство химических веществ и химических продуктов, готовых металлических изделий (г. Каменск-Шахтинский); производство, передача и распределение электроэнергии, газа, пара и воды (г. Волгодонск) и прочее, работа которых не была приостановлена в период самоизоляции из-за непрерывного характера производства⁷, тогда как в муниципальных образованиях из групп со средним и низким числом зарегистрированных случаев преобладает сельскохозяйственное отраслевое направление. Также на указанных территориях расположены крупные транспортные развязки — узел автомобильных дорог, в том числе автомагистрали Москва-Ростов-на-Дону, Волгоград-Кишинев (г. Каменск-Шахтинский); грузовые и пассажирские потоки на автомобильном и железнодорожном транспорте из Сибири, Урала и Поволжья на юг России проходящие через г. Сальск, обуславливающие интенсивный миграционный процесс в районах и городах категории.

Закключение

Таким образом, при анализе эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) установлена тенденция к стабилизации эпи-

демического процесса, обусловленная снижением общей заболеваемости. На первичных этапах развития эпидемического процесса распространение инфекции было обусловлено завозными случаями, а в последующем — местной передачей [4].

При выделении в Ростовской области двух территориальных агломераций и проведении дифференциации муниципальных образований внутри них выявлен ряд особенностей. «Ядром» Ростовской городской агломерации является город-миллионник г. Ростов-на-Дону с плотностью населения 3252 чел/км², являющийся крупным промышленным и транспортным центром. В совокупности с прилегающими территориями г. Ростов-на-Дону образует «кольцо первого порядка», где зарегистрировано наибольшее число больных COVID-19, что, вероятно, обусловлено высокой плотностью населения, наличием промышленных предприятий со значительным количеством сотрудников, работающих, несмотря на введение ограничительных мероприятий и, как следствие, интенсивной трудовой маятниковой миграцией. Указанное повышает количество контактов среди населения, что в свою очередь ведет к увеличению риска инфицирования и образования локальных очагов в трудовых коллективах и по месту проживания.

В свою очередь, на территории кластера муниципальных образований Ростовской области плотность населения ниже, а факторы и условия, обуславливающие «маятниковую» миграцию менее выражены, вследствие чего риск формирования очагов инфекции как трудовых, так и семейных

⁷ <https://www.donland.ru>

значительно ниже. Как следствие на территориях указанной группы наблюдается тенденция к стабилизации эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции.

Проведенная дифференциация муниципальных образований позволила выявить и проанализировать некоторые территориальные особенности Ростовской области, способствующие распространению новой коронавирусной инфекции. Полученные результаты могут быть использова-

ны в разработке мероприятий, направленных на снижение интенсификации эпидемического процесса при COVID-19.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский И.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: Особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации. // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 2. — С. 6-12. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.
2. Янович Е.Г., Москвитина Э.А. Эпидемиологические риски: значение при районировании административных территорий и в активизации эпидемического процесса при инфекционных болезнях. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2019. — № 18 (6). — С. 81—89. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89.
3. Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 1. Принципы дифференцированного подхода к организации мероприятий по санитарной охране территории на уровне муниципальных районов. // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2012. — № 5, Ч. 1 — С. 360-362. eLIBRARY ID: 18226620
4. Ковалев Е.В., Твердохлебова Т.И., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А., Агафонова В.В., и др. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области: анализ и прогноз. // *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU*. <https://doi.org/10.21055/preprints-3111793>.

Информация об авторах

Ковалев Евгений Владимирович, Руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0840-4638.

Слись Сергей Сергеевич, главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2649-8949.

Янович Евгения Григорьевна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7575-7848.

Пичурина Наталья Львовна, и.о. заведующего лабораторией эпидемиологии особо опасных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-1876-5397.

Воловикова Софья Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный

REFERENCES

1. Kuttyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):6-13. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.
2. Yanovich E.G., Moskvitina E.A. Epidemiological Risks: Importance when Zoning Administrative Territories and Activating the Epidemic Process during Infectious Diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(6):81-89. (In Russ.) DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89
3. Vishnyakov V.A., Noskov A.K. Sanitary protection of the territory of a constituent entity of the Russian Federation. Communication 1. Principles of a differentiated approach to the organization of measures for sanitary protection of the territory at the level of municipal districts. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(1):360-362. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18226620
4. Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Karpushchenko G.V., Nenadskaya S.A., Agafonova V.V., et al. Epidemiological situation with a new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov region: analysis and forecast. *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU*. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/preprints-3111793>

Information about the authors

Evgenij V. Kovalev, the Chief of Surveillance of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia ORCID: 0000-0002-0840-4638.

Sergej S. Slis, Leading Researcher of the Department of Epidemiological surveillance of Head Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia ORCID: 0000-0002-2649-8949.

Evgeniya G. Yanovich, Junior research associate, laboratory of epidemiology of particularly dangerous infections of the Federal state institution Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0001-7575-7848.

Natalia L. Pichurina, acting Head of the laboratory of epidemiology of particularly dangerous infections of the Federal state institution Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-1876-5397.

Sofya V. Volovikova, Junior research associate, laboratory of sanitary protection of the territory of the Federal state institution

институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3064-8177.

Гаевская Наталья Евгеньевна, и.о. заведующего лабораторией бактериофагов, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0762-3628.

Чемисова Ольга Сергеевна, и.о. зав. Лабораторией, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4059-2878.

Карпущенко Гарри Викторович, главный врач, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4672-8753.

Литовко Анна Радиковна, заведующая вирусологической лабораторией, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1273-3565.

Носков Алексей Кимович, директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0550-2221.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Получено / Recived: 29.09.2020

Принято к печати / Accepted: 11.11.2020

Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-3064-8177.

Natalya E. Gaevskaya, acting head of the laboratory of bacteriophages, of the Federal state institution Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-0762-3628.

Olga S. Chemisova, the acting head laboratory of the Federal state institution Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-4059-2878.

Garry V. Karpushenko, Head Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-4672-8753.

Anna R. Litovko, head of the virological laboratory, Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-1273-3565.

Alexey K. Noskov, Director of the Federal state institution Rostov-on-don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-0550-2221.

Authors contribution

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 613.6:665.7

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-107-112

Образ жизни и риски здоровью операторов, занятых на предприятиях по добыче и подготовки нефти

Н.И. Латышевская^{1,2}, В.В. Мирочник¹, Л.А. Давыденко^{1,2}¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Цель: оценить поведенческие факторы риска работников цеха первичной переработки нефти с целью использования их в качестве инструмента для обоснования управленческих решений и формирования векторов профилактических мероприятий. **Материалы и методы:** методом активного опроса исследована распространённость поведенческих факторов риска среди операторов двух возрастных групп (20 – 35 и 36 – 60 лет). **Результаты:** установлены основные векторы поведенческих рисков для операторов разных возрастных групп, такие как недостаточная двигательная активность, курение, низкая медицинская активность, низкое восприятие поведенческих рисков. Нарушения образа жизни преимущественно носят сочетанный характер (нарушения по 2 – 4 показателям). Для операторов старшего возраста более характерны низкая двигательная и медицинская активность, нарушения режима питания, завышение степени влияния внешнесредовых и профессиональных факторов на здоровье при занижении значимости индивидуального поведения. **Выводы:** социальная политика на предприятии должна учитывать основные векторы поведенческих рисков, более низкую мотивацию и реализацию здорового стиля поведения, свойственную работникам старшего возраста.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска, медицинская активность, здоровьесберегающее поведение, работающее население.

Для цитирования: Латышевская Н.И., Мирочник В.В., Давыденко Л.А. Образ жизни и риски здоровью операторов, занятых на предприятиях по добыче и подготовки нефти. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):107-112. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-107-112.

Контактное лицо: Давыденко Людмила Александровна, ladav52@mail.ru.

Behaver and risk factors for health of operators employed in oil production and preparation enterprises

N.I. Latyshevskaya^{1,2}, V.V. Mirochnok¹, L.A. Davydenko^{1,2}¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia²Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia

Objective: to evaluate the behavioral risk factors of the workers of the primary oil refining workshop with the aim of using them as a tool for substantiating management decisions and forming vectors of preventive measures. **Materials and methods:** the method of active survey investigated the prevalence of behavioral risk factors among operators in two age groups (20 – 35 and 36 – 60 years old). **Results:** the main vectors of behavioral risks for operators of different age groups were established: lack of motor activity, smoking, low medical activity, low perception of behavioral risks. Violations of lifestyle are predominantly combined (violations by 2 – 4 indicators). For older operators are more characterized by low motor and medical activity, disturbances in diet, an overestimation of the degree of influence of environmental and occupational factors on health when the significance of individual behavior is underestimated. **Conclusions:** Social policy at the enterprise should take into account the main vectors of behavioral risks, lower motivation and the implementation of a healthy style of behavior typical of older workers.

Keywords: behavioral risk factors, medical activity, health-saving behavior, working population.

For citation: Latyshevskaya N.I., Mirochnok V.V., Davydenko L.A. Behaver and risk factors for health of operators employed in oil production and preparation enterprises. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):107-112. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-107-112.

Corresponding author: Ludmila A. Davydenko, ladav52@mail.ru.

Введение

Качество профессиональных кадров, их производительный потенциал определяются не только уровнем образования и производственным опытом, но и состоянием здоровья, психологическими и физическими кондициями работающих, которые в свою очередь в значительной степени зависят от их образа жизни [1]. Значимость факторов образа жизни для формирования здоровья работающих подтверждается отечественными и зарубежными исследователями [2-5]. В то же время состояние здоровья работающих — это результат совокупного влияния непроизводственных и производственных факторов риска. При этом существуют производства и профессии, вредные факторы условий труда, в которых обусловлены технологическими или метеорологическими причинами, то есть являются управляемыми. В таких условиях профилактика заболеваний, в том числе профессиональных, должна основываться на комплексном подходе, что предполагает формирование ответственного отношения работающих к своему собственному здоровью, что требует повышения уровня информированности работающих о приоритетных рисках образа жизни. Управление поведенческими рисками рассматривается не только как механизм профилактики заболеваний, не связанных с производством, но и как способ компенсации негативных эффектов профессиональных рисков [6].

Цель исследования — научная аргументация возможности компенсации негативных эффектов профессиональных рисков здоровью операторов, занятых на предприятиях добычи и подготовки нефти, путем управления приоритетными модифицируемыми факторами образа жизни.

Материалы и методы

Объектом исследования явились условия труда и образ жизни операторов, занятых на предприятии по добыче и подготовки нефти (ДПН) в Волгоградской области («Котовский» ТПП «Волгограднефтегаз»). Для изучения факторов производственной среды были использованы адекватные гигиенические методы исследования. При гигиенической характеристике воздушной среды на рабочих местах использовались данные протоколов спец-оценки рабочих мест. Самостоятельно авторами проведены замеры параметров производственного шума и вибрации (шумомер-анализатор спектров, виброметр ОКТАВА-110А-ВЗ, параметры искусственного и естественного освещения (люксметр ТКА-ПКМ-09). Также измерялись следующие физические характеристики воздушной среды: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха (прибор testo-400 с двумя типами зондов, в том числе для определения лучистого тепла). Для расчета индекса тепловой нагрузки воздушной среды (ТНС) использовали термогигрометр ТКА-ПКМ-24. Осуществлен хронометраж рабочего дня операторов (12-человеко-смен), что позволило оценить труд операторов по степени тяжести и напряженности. Исследование проводилось в летний период года.

Для изучения образа жизни операторов использовалась адаптированная к цели настоящего исследования анкета, разработанная Н.А.Лебедевой-Несевря с соавт. [2]. Группа наблюдения — 110 человек. Способ отбора респондентов — целевой. В выборку были включены мужчины-операторы разных стадий переработки нефти: обезвоживания и обессоливания и операторы товарные, имеющие сопоставимые условия проживания и условия труда. Для выявления особенностей образа жизни с учетом возраста были сформированы 2 возрастные группы: I младшая возрастная группа 20–35 лет (48 человек), II старшая возрастная группа 36–60 лет (62 человека). Выбор критерия различия «возраст» при формировании групп наблюдения обусловлен данными ряда авторов [7, 8], свидетельствующих об увеличении распространенности поведенческих рисков с увеличением возраста и практически отсутствием такой зависимости в связи со стажем работы. Проведено анкетирование методом активного опроса. Характеристика образа жизни включала несколько направлений: режимные моменты и двигательная активность, организация и качество питания, распространенность вредных привычек, характеристика медицинской активности, информированность о факторах риска для здоровья, самооценка здоровья и восприятия рисков.

Для изучения общей заболеваемости операторов использованы результаты периодического медицинского осмотра (ПМО), организованного в соответствии с установленными требованиями; оценена структура общей заболеваемости в относительных величинах в разрезе классов МКБ-10. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ SPSS 16/0for-Windows.

Результаты

Анализ протоколов спец-оценки изучения воздушной среды на рабочих местах операторов не выявил наличия химических веществ, типичных для предприятий добычи и подготовки нефти (углеводороды алифатические предельные C_{1-10} , смеси с углеводородами C_{1-5} и др.), в концентрациях выше ПДК. Параметры шума и вибрации на основных рабочих местах операторов соответствовали гигиеническим нормативам. В рабочую зону операторов входят как закрытые помещения (операторные, в которых находятся пульты управления технологическим процессом и компьютеры), так и открытые территории (узлы, агрегаты, технологические емкости). Хронометраж рабочей смены показал, что на открытой территории операторы осуществляют свои профессиональные функции около 52 % времени (категория работ IIб). Температура воздуха в летний период года колеблется в диапазоне $37,22 \pm 0,35$ – $39,34 \pm 0,48$ °C при относительной влажности $18,78 \pm 0,68$ – $24,45 \pm 0,48$ %. Около 46 % времени смены операторы находятся в операторской (работа сидя с незначительным физическим напряжением – категория Ia). В соответствии с требованиями Руководства 2.2.2006-05¹ было рассчитано среднесменное значение

¹ Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: руководство Р 2.2.2006-05. – М.: 2005. – 144 с.

ТНС-индекса с учетом времени пребывания в помещениях и на открытой территории, который равнялся 25,0 °С, что соответствует классу условий труда 3.2 (вредный, 2-ой степени). Оценка тяжести труда операторов в соответствии с требованиями Руководства Р 2.2.2006 – 05 соответствует классу 3.1 (расстояние, проходимое за смену, более 12 км, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную). Оценка напряженности труда операторов соответствует классу 3.1 (ответственность за результат собственной деятельности, высокая значимость ошибки, работа в ночную смену и пр.).

Анализ результатов анкетирования показал, что большинство операторов, принявших участие в исследовании, имело высшее и среднее специальное образование (52,8 % и 41,7 %), было женато или состояло в гражданском браке (75,1 %), 30,5 % имели детей до 16 лет. Большая часть респондентов удовлетворена своим экономическим положением и жилищными условиями (52,8 % и 69,4 % соответственно). Анализ режима дня показал, что 23,1 – 39,2 % операторов независимо от возраста имеют недостаточной продолжительности ночной сон (6 часов и менее) ($p > 0,05$ – 0,05). Среди операторов младшего возраста физической культурой и спортом регулярно «каждый день» занимаются 23,1%, «несколько раз в неделю» – 41,7% (в старшей 4,3 % и 43,5 % соответственно; $p < 0,01$ – 0,05). Продолжительность таких занятий составляет 4 – 6 часов в неделю у 46,5 % операторов младшей возрастной группы, в старшей возрастной группе у 13,0 % ($p < 0,001$). Операторы младшего возраста также имеют большую физическую нагрузку, обусловленную пешей ходьбой в течение дня, занятиями спортом как вариантом досуга ($p < 0,01$ – 0,01).

Значительное число операторов, не зависимо от возраста, нарушают режим питания (15,4 – 18,4%), практикуют прием пищи «часто на ночь» (24,6 %), «еда всухомятку» имеет место у 65,2 – 76,9 % респондентов ($p > 0,05$ – 0,05). В рационе питания операторов младшей возрастной группы чаще присутствуют свежие овощи и фрукты (в 53,2 % случаев в сравнении с 39,1 % в старшей; $p < 0,01$), сливочное масло и яйца ($p < 0,01$ – 0,05). Операторы старшей возрастной группы «придерживаются диеты», следуя рекомендациям врача в 55,5 % случаев, операторы младшего возраста «придерживаются диеты» с целью «коррекция веса» в 45,5 %, в связи со спортивными тренировками — в 36,4 % случаев ($p < 0,05$ – 0,01).

Распространенность курения среди операторов молодого возраста составляет 53,9 %, старшего — 39,1 %, ($p > 0,05$). Среди операторов старшего возраста больше таких, которые отказались от курения (39,1 %, в младшей возрастной группе — 15,4 %; $p < 0,05$). Для операторов старшей возрастной группы в сравнении с операторами младшего возраста отказ от курения чаще связан с ухудшением самочувствия или развитием болезни (в 55,5 % случаев; $p < 0,001$). Неоднократно попытку бросить курить предпринимали 40,0 – 41,7 % респондентов двух групп ($p > 0,05$). Операторы старшего возраста также ссылались на «напряженный жизненный график» (25,0 %), младшего возраста — на «отсутствие силы воли» (40,0 %; $p < 0,001$). При этом 33,3 % респондентов старшего возраста сообщили, что «ощущают вредное воздействие ку-

рения», которое выражается в появлении кашля (31,7 %), частых головных болей (22,0 %), утомляемости (25,0 %), сердцебиения (18,3 %).

Употребление пива и крепких алкогольных напитков с частотой «1 – 2 раз в неделю» более характерно для операторов младшей возрастной группы (в 37,5 % и 23,1 % случаев в сравнении с 9,1 %; $p < 0,001$ – 0,05).

Анализ медицинской активности показал, что в случае легкого недомогания обращаются к врачу только 28,6 % операторов младшей и 5,3 % старшей возрастных групп ($p < 0,01$); 42,9 – 57,9 % операторов (соответственно) занимаются самолечением. Нежелание обращаться к врачам большинство респондентов I группы объяснили отсутствием серьезных болезней, а недомогания, по их мнению, не требуют вмешательства докторов, другая причина — «нет доверия» к докторам — более характерна для респондентов II группы.

У значительного числа операторов было выявлено несколько поведенческих факторов риска: из числа «часто» употребляющих алкоголь 100 % курят; из числа курящих 61,0 % не занимаются физической культурой, 48,4 % нарушают режим питания, 25,0 % имеют низкую медицинскую активность.

Выявлены различия в субъективной оценке здоровья операторами: для операторов старшего возраста более характерна оценка «очень хорошее» и «хорошее» (91,3 %, в сравнении с 76,9 %), среди операторов младшего возраста более распространена оценка «скорее плохое» (15,5 %, в сравнении с 4,3 %; $p < 0,05$ – 0,05). Анализ информированности операторов о факторах риска показал, что в числе факторов, ухудшающих здоровье, большинство респондентов двух возрастных групп (61,5 % и 76,2 %) назвали «экологические факторы» ($p > 0,05$). Вредные условия труда являются факторами риска для здоровья, по мнению большего числа респондентов младшей возрастной группы (46,1 %, в старшей — 6,7 %; $p < 0,0001$), вредные привычки — по мнению 49,9 % и 45,5 % соответственно ($p > 0,05$). Среди операторов младшего возраста более распространено представление о значимости для здоровья таких факторов образа жизни как «недостаточная двигательная активность» (30,8 %, в старшей — 9,5 %; $p < 0,01$) и «неправильное питание» (46,1 %, в старшей — 14,3 %; $p < 0,01$). Операторы старшего возраста чаще включали в группу факторов риска «низкое качество медицинского обслуживания» (47,6 %, в младшей — 7,7 %; $p < 0,01$).

Анализ результатов ПМО показал, что в структуре общей заболеваемости ведущее место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, среди которых преобладают остеохондроз позвоночника и поражение межпозвоночных дисков поясничного и других отделов позвоночника (90,5 % от общего числа заболеваний данного класса). Количество зарегистрированных заболеваний этой группы на 1000 обследованных составило: в первой группе — 430,2, во второй — 623,4 (различия достоверны, $p \leq 0,05$). Следующее ранговое место занимает гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца (Класс IX «Болезни системы кровообращения») — 15,2 % от обще-

го числа зарегистрированных заболеваний. Количество зарегистрированных заболеваний системы кровообращения (на 1000 обследованных) в младшей возрастной группе операторов составило 134,4, в группе операторов старшего возраста — 264,9 (различия достоверны, $p \leq 0,05$). Болезни органов пищеварения, занимающие третье место в структуре заболеваемости (10,9 %), были представлены единичными случаями язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, гастрита и холецистита.

Обсуждение

Ведущими производственными факторами риска здоровью операторов, занятых на добыче и подготовке нефти в Волгоградском регионе, являются нагревающий микроклимат и тяжесть труда. Указанные факторы не являются модифицируемыми, поскольку обусловлены метеорологическими условиями при работе на открытой территории в летний период года и технологическими требованиями. В соответствии с классификацией, предложенной Афанасьевой Р.Ф. с соавторами [9] работа операторов ДПН в летний период года в микроклиматических условиях, характерных для цеха подготовки и перекачки нефти, относится к градации риска перегрева «высокий». Усугубляющими риск перегрева являются фактор «тяжесть труда», а также необходимость ношения спецодежды, которая должна защищать кожу операторов ДПН от контакта с нефтью и нефтепродуктами, но при этом создает дополнительные риски нарушения теплообмена. В таких условиях возрастает теплопродукция организма, уменьшается эффективность испарительной теплоотдачи, несмотря на профузное потоотделение. Известно, что особое место в терморегуляции организма принадлежит сердечно-сосудистой системе. Хроническое напряжение системы терморегуляции увеличивает риск заболеваний и смерти от сердечно-сосудистой патологии [10, 11]. В нашем случае класс IX «Болезни системы кровообращения», представленный гипертонической болезнью с преимущественным поражением сердца, занимает второе ранговое место в обеих группах операторов. Как известно, значимыми модифицируемыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний являются такие факторы образа жизни как «курение» и «низкая физическая активность» [6, 12].

Первое ранговое место в структуре общей заболеваемости работников исследуемых профессиональных групп занимают болезни опорно-двигательного аппарата, преимущественно распространенный остеохондроз позвоночника, а также поражения межпозвоночных дисков в поясничном и других отделах. Полученные данные согласуются с результатами периодических медицинских осмотров, представленных в работах других авторов [13, 14, 15], согласно которым в структуре профессиональной заболеваемости в нефтедобывающей промышленности ведущее место принадлежит заболеваниям, связанным с воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов и систем, а также вызванных

воздействием физических факторов. Несомненно, в настоящем исследовании приоритетное место болезней опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани связано с ведущим вредным фактором в условиях труда операторов занимает тяжесть труда. В то же время, по мнению ряда авторов, имеется ряд непродуцированных факторов риска заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как пол, возраст, избыточная масса тела, характер питания, низкая двигательная активность в повседневной жизни, курение [16, 17, 18, 19], что весьма значимо в образе жизни операторов ДПН.

Проведенное исследование образа жизни операторов ДПН позволило аргументировать приоритетные поведенческие риски: в младшей группе это вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем) и низкая медицинская активность; в старшей группе — вредные привычки и характер питания. Данное обстоятельство необходимо учитывать при разработке алгоритма действий в дальнейшем работе по установлению связи нарушений здоровья операторов с работой и при разработке рекомендаций по управлению профессиональными рисками [20].

Выводы

Ведущими производственными факторами риска здоровью в труде операторов, занятых на добыче и подготовке нефти в Волгоградском регионе, являются нагревающий микроклимат и тяжесть труда, обусловленные климатическими условиями и технологическими требованиями.

Результаты изучения общей заболеваемости операторов, по данным ПМО, позволили выявить основные проблемы со здоровьем в исследуемых профессиональных группах, а также предположить наличие взаимосвязи между условиями труда и выявленными приоритетными видами патологии, что требует проведения углубленных исследований специалистами с позиций доказательной медицины.

Аргументированы наиболее значимые поведенческие факторы (внепроизводственные) риска здоровью операторов, через управление которыми возможно снижение общего риска здоровью операторов.

Необходимо продолжить исследование с целью обоснования оптимального взаимодействия элементов системы «производственные-непроизводственные факторы риска здоровью» для разработки профилактических мероприятий, направленных, в том числе, на повышение информированности о поведенческих факторах риска здоровью и формированию самосохранительной модели поведения операторов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Шабунова А.А., Леонидова Г.В. Качество трудовых ресурсов России: региональный аспект. // *Актуальные проблемы экономики и права*. - 2012. - №2. - С. 128. eLIBRARY ID: 17767977
2. Лебедева-Несевья Н.А., Гордеева С.С., Соловьев С.С. Микросоциальные факторы риска здоровью работающего населения России (результаты социологического исследования). // *Медицина труда и промышленная экология*. - 2017. - № 11. - С.53-57. eLIBRARY ID: 30611618
3. Максимова С.А., Шаповалова Э.Б., Индукаева Е.В., Макаров С.А., Скрипченко А.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в профессиональных группах угольных предприятий. // *Профилактическая медицина*. - 2011. - №3. - С.46-49. eLIBRARY ID: 18747983
4. Сюрин С.А., Никанов А.Н., Фролова Н.М. Значение поведенческих факторов риска в развитии бронхолегочных заболеваний у работников медно-никелевой промышленности. // *Медицина труда и промышленная экология*. - 2013. - №8. - С.22-26. eLIBRARY ID: 20233897
5. Bryła M., Szymocha M., Maniecka-Bryła I. Determinants of self-rated health of a working population. // *Medycyna Pracy*. - 2015. - V.66(1). - P.17-28. doi: 10.13075/mp.5893.00103.
6. Барг А.О. Особенности поведенческих факторов риска здоровью у работников промышленных предприятий // *Гигиена и санитария* - 2016. - № 1(95). - С. 48-53. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-48-53
7. Латышевская Н.И., Давыденко Л.А., Беляева А.В., Алборова М.А. Особенности информированности и восприятия рисков здоровью рабочими промышленного предприятия (на модели станочников по металлообработке). // *Профилактическая медицина*. - 2020. - №1(23). - С. 51-56. DOI: 10.17116/profmed20202301151
8. Унгуряну Т.Н. Субъективная оценка и восприятие риска здоровью различными группами населения // *Анализ риска здоровью*. - 2013. - 11. - С.129-136. DOI: 10.21668/health.risk/2013.3.10
9. Афанасьева Р.Ф., Чеботарев А.Г., Константинов Е.И. Методические подходы к установлению класса условий труда по параметрам микроклимата на рабочих местах горнодобывающих предприятий // *Горная промышленность*. - 2013. - №6(112). - С. 72. eLIBRARY ID: 21066414
10. Витте Н.К. Тепловой обмен человека и его гигиеническое значение. - Киев: Госмедиздат. 1956.
11. Измеров Н.Ф., Кaramova JI.M. Профессиональные заболевания. - М.: Медицина: 1996.
12. Коневских Л.А., Ладохин Т.Т., Константинова Е.Д., Астахова С.Г. Влияние факторов производственной среды и образа жизни на состояние артериальных сосудов у работников, занятых в производстве меди. // *Гигиена и санитария*. - 2020. - №1 (99). - С.45-50. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-45-50
13. Захарова, Р.Р., Калимуллина, В.С. Условия труда и состояние здоровья работников нефтеперерабатывающих предприятий // *Медицина труда и экология человека*. - 2015. - №4. - С. 120-122. eLIBRARY ID: 24768876
14. Янчий, С.В., Гобайко М.П. Анализ заболеваемости работников (на примере нефтеперерабатывающего предприятия) // *Динамика систем, механизмов и машин*. - 2014. - №4. - С. 272-275. eLIBRARY ID: 22509227
15. Шамсиахметова Г.И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной промышленности // *Молодой ученый*. - 2016. - №16. - С. 460-463. eLIBRARY ID: 26528277
1. Shabunova A.A., Leonidova G.V. The quality of labor resources in Russia: regional aspect. *Aktual'nyye problemy ekonomiki i prava*. 2012;(2):128. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17767977
2. Lebedeva-Nesevrya N.A., Gordeyeva S.S., Solov'yev S.S. Microsocial risk factors for the health of the working population of Russia (results of a sociological study). *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017;(11):53-57. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30611618
3. Maksimova S.A., Shapovalova E.B., Indukaeva E.V., Makarov S.A., Skripchenko A.E. et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in professional groups of coal enterprises. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;(3):46-49. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18747983
4. Syurin S.A., Nikanov A.N., Frolova N.M. The value of behavioral risk factors in the development of bronchopulmonary diseases in workers of the copper-nickel industry. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013;(8):22-26. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20233897
5. Bryła M., Szymocha M., Maniecka-Bryła I. Determinants of self-rated health of a working population. *Medycyna Pracy*. 2015;66(1):17-28. doi: 10.13075/mp.5893.00103.
6. Barg A.O. Features of behavioral risk factors for health among industrial workers. *Gigiyena i sanitariya*. 2016;1(95):48-53. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-48-53
7. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-48-53
8. Latyshevskaya N.I., Davydenko L.A., Belyaeva A.V., Alborova M.A. Features of awareness and perception of health risks by workers of an industrial enterprise (on the model of machine tools for metalworking) // *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;1(23):51-56. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed20202301151
9. Unguryan T.N. Subjective assessment and perception of health risk by different population groups. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013;(11):129-136. (In Russ.) DOI: 10.21668/health.risk/2013.3.10
10. Afanasyeva, R.F., Chebotarev A.G., Konstantinov E.I. Methodological approaches to the establishment of the class of working conditions by the parameters of the microclimate at the workplaces of mining enterprises. *Gornaya promyshlennost*. 2013;6(112);72. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21066414
11. Witte N.K. *Human heat exchange and its hygienic significance*. Kiev: Gosmedizdat; 1956. (In Russ.)
12. Izmerov N.F., Karamova JI.M. *Occupational diseases*. M.: Medicine; 1996. (In Russ.)
13. Konevskikh L.A., Ladokhin T.T., Konstantinova E.D., Astakhova S.G. Influence of factors of the working environment and lifestyle on the state of arterial vessels in workers engaged in the production of copper. *Gigiyena i sanitariya*. 2020;1(99):45-50. (In Russ.) DOI: 10.33029 / 0016-9900-2020-99-1-45-50
14. Zakharova, R.R., Kalimullina G.N., Romanov V.S. Working conditions and health status of workers at oil refineries. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015;(4):120-122 (In Russ.). eLIBRARY ID: 24768876
15. Yanchiy, S.V., Gobaiko M.P. Analysis of the incidence of workers (on the example of an oil refinery). *Dinamika sistem, mekhanizmov i mashin*. 2014;(4):272-275. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22509227
16. Shamsiakhmetova G.I. Occupational diseases at the enterprises of the oil industry // *Molodoy uchenyy*. 2016;(16):460-463. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26528277
17. Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Taimela S, Saarikoski LA, et al. The association between obesity

16. Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Taimela S, Saarikoski LA, et al. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. // *Am J Epidemiol.* – 2008. – V.167(9). – P.1110-9. doi: 10.1093/aje/kwn007.
17. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. // *Am J Med.* – 2010. – V.123(1). – P. 87.e7-35. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028
18. Meucci RD, Fassa AG, Paniz VM, Silva MC, Wegman DH. Increase of chronic low back pain prevalence in a medium-sized city of southern Brazil. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013. – V.14. – P. 155. doi: 10.1186/1471-2474-14-155
19. Амирова Т.Х., Амиров Н.Х. Частота новых случаев боли и дискомфорта в опорно-двигательном аппарате у работников нефтехимического предприятия // *Медицина труда и промышленная экология.* — 2019. - № 59 (9). – С.544-555. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-544-545
20. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н., Пфаф В.Ф., Чесалин П.В. и др. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений здоровья с работой. // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2018. – №8. – С.4-12. 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12
- and the prevalence of low back pain in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(9):1110-9. doi: 10.1093/aje/kwn007.
18. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(1):87.e7-35. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028
19. Meucci RD, Fassa AG, Paniz VM, Silva MC, Wegman DH. Increase of chronic low back pain prevalence in a medium-sized city of southern Brazil. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:155. doi: 10.1186/1471-2474-14-155
20. Amirova T.Kh., Amirov N.Kh. Frequency of new cases of pain and discomfort in the musculoskeletal system among workers of a petrochemical enterprise. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2019;59(9):544-555. (In Russ.). DOI: 10.31089 / 1026-9428-2019-59-9-544-545
21. Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., Lagutina G.N., Pfaf V.F., Chesalin P.V. et al. Criteria and algorithms for establishing the connection between health disorders and work. // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* . 2018;(8):4-12. (In Russ.). DOI: 10.31089 / 1026-9428-2018-8-4-12

Информация об авторах

Латышевская Наталья Ивановна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой общей гигиены и экологии, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующая лабораторией изучения техногенных факторов окружающей среды, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-8367-745X. E-mail: latyshnata@mail.ru.

Мирочник Виталий Витальевич, аспирант кафедры общей гигиены и экологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-7919-6306. E-mail: mirochnik@mail.ru.

Давыденко Людмила Александровна, д.м.н., профессор кафедр общей гигиены и экологии, Волгоградский государственный медицинский университет; старший научный сотрудник лаборатории изучения техногенных факторов окружающей среды, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-6612-0529. E-mail: ladav52@mail.ru.

Вклад авторов

Н.И. Латышевская — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

В.В. Мирочник — получение и анализ данных; обзор публикаций по теме статьи;

Л.А. Давыденко — получение и анализ данных; написание текста рукописи.

Получено / Recived: 15.05.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

Information about the authors

Natalia I. Latyshevskaya, Professor, Dr. Sci. (Med.), head of the Department of General Hygiene and Ecology, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory for the Study of Technogenic Environmental Factors, Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-8367-745X. E-mail: latyshnata@mail.ru.

Vitaliy V. Mirochnik, postgraduate student, Department of General Hygiene and Ecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0001-7919-6306. E-mail: mirochnik@mail.ru.

Lyudmila A. Davydenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Volgograd State Medical University; Senior Researcher at the Laboratory for the Study of Technogenic Environmental Factors, Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-6612-0529. E-mail: ladav52@mail.ru.

Authors contribution

N.I. Latyshevskaya — research design development; writing the text of the manuscript;

V.V. Mirochnik — obtaining and analysis of the data; review of publications on the topic of the article;

L.A. Davydenko — obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript.

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 613.6/618.17

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120

Взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства

Е.В. Моргуль, С.Н. Белик, З.Е. Аветисян, А.Р. Квасов,
Ю.Ю. Чеботарева, Е.П. Евдокимова, А.Р. Моргуль

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

Цель: выявить взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 36 сотрудниц птицефабрики детородного возраста. Из них 22 работницы основного производства составили первую группу, 14 женщин (административно-управленческий персонал) — контрольную группу. Проводили клинико-статистическое исследование репродуктивного здоровья с одновременным исследованием кариологических показателей букального эпителия с использованием флуоресцентного микроскопа. На каждом микропрепарате определяли минимум 1000 клеток в монослое. Статистические данные получали при использовании программы Statistica 6.0. **Результаты:** у работниц основного производства отмечено высокое распространение воспалительных гинекологических заболеваний (90,9 % против 57,1 % в контрольной группе), миомы матки (9,1 %, против 7,1 %). Одновременно в этой группе выявлено статистически достоверное увеличение числа клеток с микроядрами в 2,6 раз ($p < 0,05$), с протрузиями — в 1,8 раз ($p < 0,05$), повышение суммарного показателя пролиферации в 2,3 раза ($p < 0,05$), при этом двуядерные клетки представлены в большинстве случаев. Интегральный показатель цитогенетических нарушений женщин I группы также был достоверно выше в 2,0 раза ($p < 0,05$). **Заключение:** определено негативное влияние факторов производственной среды птичниц на нарушение стабильности клеточного генома. Выявлена прямо пропорциональная зависимость степени нарушения репродуктивного здоровья от уровня поражения генетического аппарата клеток.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, вредные производственные факторы, работницы птицефабрик, микроядерный тест.

Для цитирования: Моргуль Е.В., Белик С.Н., Аветисян З.Е., Квасов А.Р., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П., Моргуль А.Р. Взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):113-120. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120.

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

Relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production

E.V. Morgul, S.N. Belik, Z.E. Avetisyan, A.R. Kvasov,
Yu.Yu. Chebotareva, E.P. Evdokimova, A.R. Morgul

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

Purpose: to determine the relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production. **Materials and methods:** the study involved 36 poultry farm female workers of childbearing age. The first group was made up by 22 workers of the main production. The control group included the other 14 employees who were administrative and managerial personnel. Clinical statistical study of reproductive health was carried out with simultaneous investigation of the cariological indices of buccal epithelium using a fluorescence microscope. At least 1000 cells in a monolayer were analyzed on each micropreparation. Statistical data analysis was made using Statistica 6.0. **Results:** in workers of the main production, there was a high spread of inflammatory gynecological diseases (90.9 % versus 57.1 % in the control group), uterine fibroids (9.1 %, versus 7.1 %). At the same time a statistically significant increase in the number of cells with micronuclei was revealed in this group by 2.6 times ($p < 0.05$), with protrusions by 1.8 times ($p < 0.05$), an increase in the total proliferation index by 2.3 times ($p < 0.05$), and the two-nuclear cells made the greatest contribution to these differences. The integral indicator of cytogenetic disorders of women of the 1st group was also significantly higher by 2.0 times ($p < 0.05$).

Conclusion: negative influence of factors of poultry house production environment on cell genome stability disturbance was revealed. It has been established that the reproductive health disorder degree has a direct proportional dependence on the damage level of cell genetic apparatus.

Key words: reproductive health, harmful production factors, poultry farm female workers, micronucleus test.

For citation: Morgul E.V., Belik S.N., Avetisyan Z.E., Kvasov A.R., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P., Morgul A.R. Relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):113-120. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120.

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

Введение

На современном состоянии демографической ситуации в России значительно отразилась неблагоприятная социально-экономическая обстановка 90-х гг. В начале 90-х гг. в Российской Федерации отмечали значительное сокращение численности населения из-за отрицательного естественного прироста, что привело к демографическому старению. Оно характеризуется преобладанием людей старших возрастов. Показатель среднего возраста населения в России у мужчин составляет около 33 лет, у женщин — 38 лет, и отмечается его ежегодное повышение. Также данные демографические изменения обусловлены снижением рождаемости среди молодых людей, рожденных в начале 90-х гг. В связи с этим ежегодно уменьшается доля женского населения в возрасте от 18 до 24 лет, что отрицательно сказывается на уровне рождаемости [1]. Обострение демографической проблемы в России обусловлено не только снижением рождаемости, но и ухудшением состояния здоровья населения и ростом смертности.

Репродуктивное здоровье женщин имеет не только медико-социальное, но и общественно-политическое значение, так как от него зависит здоровье будущего поколения. Сохранение репродуктивного здоровья женщин является одним из главных направлений государственной политики. Глава 6 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» рассматривает вопросы сохранения здоровья матери и ребенка, семьи и репродуктивного здоровья. Под репродуктивным здоровьем понимают состояние полного психического, физического и социального благополучия населения.

Состояние репродуктивного здоровья и репродуктивной системы отражается на продолжительности жизни и смертности от различных классов заболеваний. В России осложнения беременности и родов занимают шестое место среди причин смертности населения детородного возраста. От состояния здоровья матери зависит здоровье, качество потомства и перинатальная смертность [2, 3].

Осложнения беременности и родов, повышение заболеваемости детей и подростков связано с ухудшением репродуктивного здоровья населения. В последнее время нормальные роды составляют только 25 – 30 %. Внутриутробная гипоксия, врожденные аномалии и синдром задержки роста плода часто встречаются в перинатальной патологии. Примерно 13 – 15 % репродуктивных потерь составляет невынашивание беременности [2, 4]. Около пятидесяти детей на каждую тысячу новорожденных рождается с врожденными и наследственными заболеваниями. Пери-

натальная патология регистрируется у 39 % детей в неонатальном периоде [3, 5]. За последнее десятилетие появилась новая большая группа риска по развитию бесплодия у подростков, которые рано начали половую жизнь и употребляют алкоголь, наркотики [6].

Факторы, определяющие состояние репродуктивного здоровья, разделяют на эндогенные и экзогенные. Под эндогенными факторами рассматривают уровень соматического здоровья родителей, репродуктивного здоровья матери и отца, здоровья матери во время беременности, наследственность, инфекции и др. К экзогенным факторам относят условия труда, окружающую среду, социально-экономические показатели жизни, качество медицинского обслуживания и сбалансированность питания.

Воздействию вредных, опасных веществ и неблагоприятных производственных факторов в Российской Федерации подвержены примерно 6 млн человек, из которых больше половины — женщины. Птицеводство — быстро развивающаяся отрасль сельского хозяйства, где большинство работников — женщины. При промышленном производстве птицы женщины сталкиваются со значительным количеством неблагоприятных производственных факторов. К ним относят неудовлетворительный микроклимат: загрязнение воздуха аммиаком, сероводородом, углекислотой, микроорганизмами, органической пылью [7]. Большинство этих факторов обладают мутагенным действием. Несмотря на то, что возникновение нарушений репродуктивного здоровья при влиянии вредных факторов производственной среды доказано экспериментально, пока еще нет научно обоснованной оценки риска этих нарушений.

В последнее время для оценки влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, включая действие химических соединений [8], широко используется микроядерный тест [9, 10]. Он применяется в клинической практике для выявления и прогнозирования течения многих заболеваний [10, 11], а также при экспериментальных исследованиях. Наличие микроядер в клетках может указывать на недостаточную эффективность защитных свойств организма в ответ на воздействие негативных факторов окружающей среды [12]. Микроядерный тест можно рассматривать как косвенный метод оценки хромосомных повреждений. Он является специфичным и высокоинформативным способом идентификации разрывов хромосом [11, 13], а хромосомные aberrации, в свою очередь, имеют положительную корреляцию с рядом гинекологических состояний [14].

Экзофоллиативные клетки ротовой полости, являющиеся пограничным эпителием и находясь под непосредственным воздействием вредных факторов производственной среды. Буккальные эпителиоциты обладают чувствительностью к

многим экзогенным и эндогенным воздействиям, что приводит к функциональным изменениям, отражающим различные нарушения локального и системного гомеостаза, которые оказывают влияние на жизнеспособность этих клеток и сопровождаются образованием в них микроядер. Наличие микроядер является маркером нестабильности функционирования клеток и указывает на активизацию процессов воспаления и апоптоза [15].

Микроядра являются отдельной частью хроматина вне основного ядра. Протрузии представлены похожей структурой, соединенной с хроматином основного ядра. К ним относятся фрагменты хромосом или отставшие при нарушении веретена деления целые хромосомы, окруженные ядерной оболочкой, соединенной с ядерной оболочкой основного ядра. Увеличение числа встречаемости этих структур в популяциях клеток отражает генотоксическое действие исследуемых факторов (кластогенном и анеугенном) [15].

Цель исследования — определение взаимосвязи уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства.

Для достижения цели решали следующие задачи:

- 1) изучить показатели состояния репродуктивного здоровья женщин, находящихся в условиях промышленного экопрессинга;
- 2) оценить степень мутагенной активности вредных факторов производственной среды птицефабрики с помощью микроядерного теста;
- 3) определить взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья птичниц.

Материалы и методы

Базой исследования явилось ЗАО «Ильичевская племя птицефабрика» Ростовской области. В исследовании приняли участие 36 сотрудниц птицефабрики детородного возраста, первая группа — 22 женщины основного производства, контрольная группа — 14 работниц, рабочее место которых не связано с прямым неблагоприятным воздействием факторов производственной среды (административно-управленческий персонал).

Клинико-статистическое исследование включало изучение состояния половой сферы у обследуемых работниц, которое осуществляли в женских консультациях, а также по данным профилактических осмотров с применением гинекологических исследований. Изучали течение беременности, родов, состояние новорожденных и их развитие в течение первой недели жизни. При осмотре каждая сотрудница заполняла анкету, которая включала данные общего и специального анамнезов (профессиональный маршрут, характер становления менструального цикла, детородная функция, общая и гинекологическая заболеваемость, и др.), заключение гинекологических осмотров и тестов функциональной диагностики. Проводили целенаправленный опрос для выявления данных о бытовых условиях, о семейном и финансовом положении.

Для определения влияния вредных факторов производственной среды птицефабрики на цитогенетическую стабильность клеток применяли микроядерный тест [9, 16]. Для исследования со слизистой оболочки обеих щёк про-

водили соскоб. Далее использовали осаждение центрифугированием, гипотонизацию и фиксацию эпителиальной суспензии. После нанесения суспензии на сухие охлажденные стёкла проводили окрашивание флуоресцентным красителем DAPI II (Abbott). Кариологическое исследование проводили с использованием флуоресцентного микроскопа и нефлуоресцирующего иммерсионного масла при увеличении в 1000 раз. На каждом микропрепарате определяли минимум 1000 клеток в монослое. Микроядра определяли как округлые маленькие тела с цельной оболочкой, в одном оптическом поле зрения с ядром. Они одинаковые по цвету и по структуре хроматина с ядром, имеют чётко очерченные границы, но при этом полностью отделены от него.

Статистические данные получали при использовании программы Statistica 6,0. Для числовых показателей рассчитывали средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считали данные при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

При анализе анкетного материала определили, что средний возраст женщин-птичниц I группы соответствовал $35,70 \pm 2,03$ годам (27 – 45 лет). Средний возраст сотрудниц административного персонала (контрольная группа) составлял $36,07 \pm 1,09$ лет (31 – 43 лет). На время проведения исследования стаж работы птичниц на птицефабрике составил $12,36 \pm 1,36$ лет (4 – 22 лет), а женщин, работающих в административном управлении — $11,00 \pm 1,17$ лет (5 – 20 лет).

Определяя социально-экономический уровень жизни, установили, что среди сотрудниц I группы всего 13,0 % получили высшее образование, в отличие от контрольной группы (71,0 % женщин). Многие обследованные имеют личное жильё с удовлетворительными условиями проживания. Материальный доход в семьях респондентов I группы в 75,0 % случаев соответствует прожиточному минимуму или ниже, тогда как у 78,0 % женщин контрольной группы доход выше.

Несмотря на одинаковый возраст начала менархе ($13,05 \pm 0,20$ лет у женщин I группы, $13,07 \pm 0,20$ лет у женщин контрольной группы), у женщин I группы нарушения менструального цикла регистрировали чаще, чем у женщин контрольной группы. Нормальный менструальный цикл наблюдался только у 22,0 % женщин I группы, в отличие от женщин контрольной группы (52,0 %). В структуре нарушений менструального цикла птичниц (I группа) часто встречались полименорея (63,6 %) и аменорея (59,1 %). Сотрудницы контрольной группы очень часто отмечали олигоменорею (42,9 %) и опсоменорею (35,7 %). Выявили, что длительность стажа работы значительно повышает вероятность нарушения менструальной функции.

Определение особенностей половой жизни показало, что первые половые отношения у многих работниц I группы начались в возрасте $18,91 \pm 0,28$ лет, в то время как у женщин административного персонала он был более поздним ($22,36 \pm 0,41$ года). При этом количество половых партнёров на момент анкетирования составил от 1 до 3 человек независимо от группы. Жалобы на наличие дискомфорта во время полового акта чаще отмечали женщины контрольной группы (42,8 %). Самым

распространенным способом предохранения от беременности у всех опрошенных является использование презервативов (72,7 % — в I группе, 71,4 % — в контрольной группе), реже прерванный половой акт (13,6 % и 14,2 %, соответственно) и гормональная контрацепция (13,7 % и 14,4 %, соответственно).

Анализ акушерского анамнеза показал, что первая беременность у большинства женщин I группы наступила в возрасте $19,68 \pm 0,53$ лет, а у женщин контрольной группы — в $23,5 \pm 0,48$ года. На период анкетирования опрошенные I группы отмечали количество беременностей от 3 до 7 ($4,14 \pm 0,29$ беременности), из них среднее число абортот составило $2,23 \pm 0,29$ (от 2 до 5 абортот). У сотрудниц административного персонала число беременностей варьировало от 2 до 4 ($2,21 \pm 0,28$ беременности), а число абортот — $0,57 \pm 0,20$ (0 до 2 абортот). Независимо от группы у большинства опрошенных женщин родами закончились две беременности. Самостоятельное родоразрешение отмечали у большинства опрошенных (90,9 % — в I группе, 92,8 % — в контрольной группе).

При анализе распространенности гинекологической патологии практически у половины женщин отмечали сочетание нескольких заболеваний (57,1 % — у птичниц, 43,0 % — у сотрудниц административного персонала). В структуре гинекологической заболеваемости всех опрошенных первое место занимали воспалительные заболева-

ния (90,9 % — в I группы, 57,1 % — в контрольной группе), второе место — заболевания шейки матки (45,4 % и 50,0 % соответственно), третье место — эндометриоз (31,8 % и 35,7 % соответственно), четвертое место — опухоли яичников (13,6 % и 14,3 % соответственно), пятое место — миома матки (9,1 % и 7,1 % соответственно). Большинство опрошенных сотрудниц отмечает, что ухудшение репродуктивного здоровья произошло за время работы на птицефабрике.

В результате исследования буккального эпителия микроядерным тестом у работниц основного производства выявили статистически достоверное увеличение числа клеток с микроядрами в 2,6 раз ($p < 0,05$), с протрузиями — в 1,8 раз ($p < 0,05$) при сравнении с результатами женщин административного персонала. У птичниц, на организм которых влияют вредные производственные факторы (I группа), суммарный показатель пролиферации выше в 2,3 раза ($p < 0,05$). Большинство нарушений ядерного аппарата представлены двуядерными клетками. Они встречались у работниц почти в три раза больше, чем у женщин контрольной группы. Интегральный показатель цитогенетических нарушений женщин I группы также был достоверно выше в 2,0 раза ($p < 0,05$). Результаты исследования кариологических показателей приведены в таблице.

Типы некоторых ядерных аномалий буккальных эпителиоцитов, выявленных у сотрудниц птицефабрики, представлены на рисунках 1, 2, 3.

Таблица / Table

**Кариологические показатели буккальных эпителиоцитов
у работниц птицефабрики ($M \pm m$)**
Cariological indices of buccal epitheliocytes at poultry farm female workers ($M \pm m$)

Показатели <i>Indicators</i>	Доля клеток с исследуемыми показателями <i>Proportion of cells with test indicators</i>	
	I группа <i>I group</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>
Цитогенетические показатели <i>Cytogenetic indicators</i>		
Доля клеток с микроядрами <i>Proportion of cells with micronuclei</i>	$2,59 \pm 0,21^*$	$0,93 \pm 0,20$
Доля клеток с протрузиями <i>Proportion of cells with protrusions</i>	$3,05 \pm 0,20^*$	$1,71 \pm 0,19$
Доля клеток с межъядерными мостами <i>Proportion of cells with internuclear bridges</i>	$0,32 \pm 0,10$	$0,21 \pm 0,11$
Суммарная доля клеток с цитогенетическими нарушениями <i>Total proportion of cells with cytogenetic disorders</i>	$5,95 \pm 0,36$	$2,85 \pm 0,27$
Показатели пролиферации <i>Proliferation indicators</i>		
Доля клеток с двумя ядрами <i>Proportion of cells with two nuclei</i>	$6,23 \pm 0,32^*$	$2,21 \pm 0,28$
Доля клеток с тремя и более ядрами <i>Proportion of cells with three or more nuclei</i>	$0,82 \pm 0,16$	$0,43 \pm 0,14$
Доля клеток со сдвоенным ядром <i>Proportion of cells with a dual nucleus</i>	$2,64 \pm 0,15^*$	$1,43 \pm 0,20$
Суммарный показатель пролиферации <i>Total proliferation index</i>	$9,69 \pm 0,46^*$	$4,07 \pm 0,49$

Примечание: * — значимые отличия от контрольной группы при сравнении данных по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Note: * — significant differences from the control group when comparing data by Student's test ($p < 0,05$).

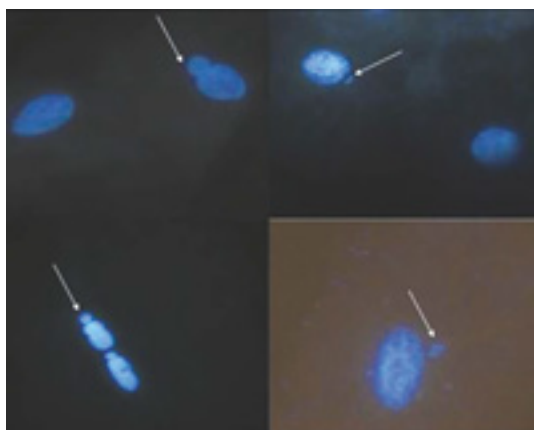


Рисунок 1. Клетки с микроядрами (окр. DAPI, x1000)
Figure 1. Cells with micronuclei (staining DAPI, x1000)

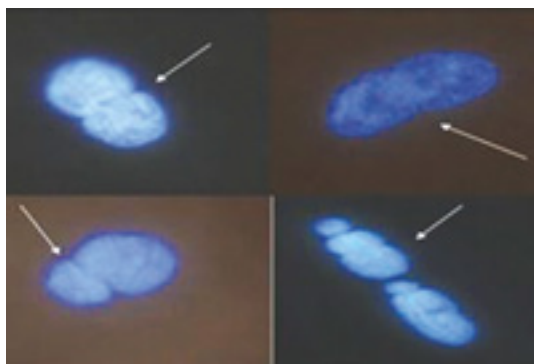


Рисунок 2. Протрузии (окр. DAPI, x1000)
Figure 2. Protrusions (staining DAPI, x1000)

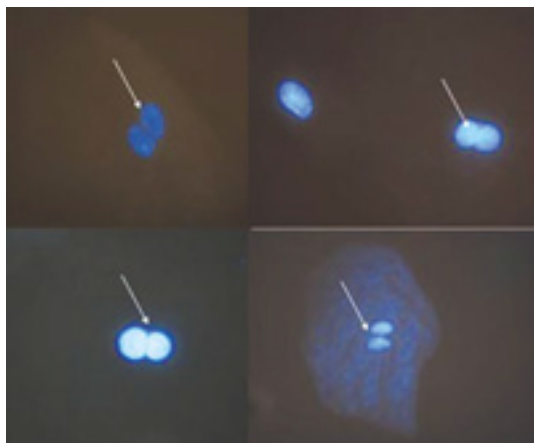


Рисунок 3. Двухъядерные клетки (окр. DAPI, x1000)
Figure 3. Binucleated cells (staining DAPI, x1000)

Обсуждение

Микроядерный тест является одним из лучших валидированных цитогенетических методов оценки хромосомных повреждений у человека, используемых для оценки повреждений ДНК, вызванных воздействием генотоксических агентов (физических, химических и биологических) и генетической нестабильностью [17]. Микроядерный анализ цитома, применяемый в буккальных эксфолиативных

клетках, является наиболее доступным, так как не требует культивирования *ex vivo/in vitro* [18]. Ряд научных исследований свидетельствует о связи между повышенной частотой встречаемости микроядер и раком полости рта, головы и шеи, а также предраковыми заболеваниями полости рта [19]. Кроме этого установлено, что частота появления микроядер в буккальных клетках может отражать хромосомную нестабильность клеток других органов. Имеется зависимость между количеством микроядер и риском развития рака и различных возрастных дегенеративных заболеваний. Результаты оценки клеток у женщин с диагнозом рак молочной железы показали, что доля клеток с микроядрами и протрузиями, число многоядерных клеток и клеток с кариорексисом и кариолизисом достоверно увеличены по сравнению с контролем [20]. Установлено, что встречаемость микроядер у здоровых лиц, чьи родственники первой степени родства имели в анамнезе рак, значимо увеличена ($p < 0,05$), что может быть обусловлено наследственной нестабильностью генома, а не только вредными факторами окружающей среды [21]. Это подтверждается повышенной частотой встречаемости микроядер у пациентов с болезнью Альцгеймера и с синдромом Дауна [19]. Имеются сведения о значимом вкладе химических факторов в формирование микроядер, так исследование буккальных клеток у работников теплиц, подвергшихся воздействию пестицидов, показали, что встречаемость микроядер различных типов была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) [22]. Как правило, генотоксическое действие оценивается по одному фактору, тогда как в условиях производственной среды на организм человека влияют одновременно несколько вредностей. Примером этому служат профессиональные вредности у птичниц, когда одномоментно организм нагружен вредным действием физических факторов (вредные микроклиматические условия, низкая освещенность, шум, и т.д.), влиянием химических факторов (наличие остаточных количеств пестицидов, агрохимикатов, антибиотиков, гормонов, витаминов и др.), а также воздействием биологических агентов в составе кормовой пыли и пыли от подстилки, содержащей куриный помёт. В исследованиях Leon-Mejia G. с соавторами [23] показано влияние на кариологические показатели буккального эпителия механиков, подвергшихся хроническому воздействию выхлопных газов дизельных двигателей, содержащих около 200 химических соединений, из которых наиболее токсичны оксиды углерода, азота, углеводороды, в том числе полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен и др.). Выявлена достоверная и положительная корреляция между частотой встречаемости микроядер в буккальных клетках и возрастом, стажем, а также вредными привычками (алкоголь, табак) и потреблением мяса [23]. Подобный комплексный эффект на формирование микроядер в буккальном эпителии подтверждён и в наших исследованиях, при этом особого внимания заслуживает состояние репродуктивного здоровья. В ряде публикаций отмечается, что повышенная частота появления микроядер на ранних сроках беременности проспективно связана с преэклампсией, ограничением внутриутробного роста и выкидышами [24]. Бесплодные пары демонстрируют более высокую частоту встречаемости микроядер в половых клетках, чем фертильные пары [5].

Заключение

На основании полученных результатов исследования выявлено, что начало половой жизни, частота и характер нарушений менструального цикла, количество родов и аборт, гинекологическая патология значительно различаются в обследуемых группах. Данные показатели зависят от влияния производственных репротоксикантов (прямое или косвенное воздействие), тяжести и напряженности труда (физический труд или интеллектуальный), а также социально-экономических факторов (низкий уровень дохода и образования). Определено негативное влия-

ние факторов производственной среды на нарушение стабильности клеточного генома. Выявлена прямо пропорциональная зависимость степени нарушения репродуктивного здоровья от уровня поражения генетического аппарата клеток.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергейко И.В., Бубновская А.А. Современные тенденции репродуктивного здоровья женщин. // Клинический опыт Двадцатки. – 2015. – № 2 (26). – С. 25-30. eLIBRARY ID: 23644497.
2. Белик С.Н., Харагургиева И.М., Моргуль Е.В., Кононенко Н.А., Тарануха Н.Н., Липодаева А.Ю. Анализ динамики первичной детской инвалидности в крупном промышленном городе за период с 2010 по 2014 годы. // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2015. – № 27. – С. 45-46. eLIBRARY ID: 23464293.
3. Моргуль Е.В., Колмакова Т.С. Динамика младенческой смертности за период 2000-2011 годов в Ростовской области. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16, № 5-2. – С. 728-731. eLIBRARY ID: 23212468.
4. Дубиская Л.А., Филинов А.Г., Брагина Л.Б. Медико-социальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16. – С. 32-33. eLIBRARY ID: 23441830.
5. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. // Mutagenesis. – 2011. – V. 26(1). – P. 63-67. DOI: 10.1093/mutage/geq084
6. Пахомова Ж.В., Пахомов И.В., Пахомова А.И. Состояние здоровья женщин по данным медицинского центра «Репродуктивное здоровье». // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 121-122. eLIBRARY ID: 21677362.
7. Духанина И.В., Хан А.И., Архипов И.В. Анализ влияния вредных производственных факторов в аспекте здоровьесбережения работающего населения. // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 8-2 (17). – С. 17-19. eLIBRARY ID: 27196948.
8. Ладнова Г.Г., Силютин В.В., Гладских М.Н. Использование неинвазивных методов исследования популяционного здоровья как показателя степени генотоксичности окружающей среды. // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – № 3. – С. 118-121. eLIBRARY ID: 23151209.
9. Колмакова Т.С., Белик С.Н., Моргуль Е.В., Севрюков А.В. Использование микроядерного теста для оценки эффективности лечения аллергии у детей: метод. рекомендации. – Ростов-на-Дону: изд-во РостГМУ; 2013.
10. Панина А.И., Севрюков А.В., Моргуль Е.В., Колмакова Т.С. Оценка стабильности генома детей с аллергическими заболеваниями с помощью микроядерного теста. // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2014. – № 33. – С. 85-87. eLIBRARY ID: 21744568.

REFERENCES

1. Sergeiko I.V., Bubnovskaya A.A. Modern trends of women's reproductive health. *Klinicheskii opyt Dvadsatki*. 2015;2(26):25-30. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23644497.
2. Belik S.N., Kharagurgieva I.M., Morgul E.V., Kononenko N.A., Taranukha N.N., Lipodaeva A.Yu. Analysis of the dynamics of primary child disability in a large industrial city from 2010 to 2014. *Sborniki konferentsii NITs Sotsiosfera*. 2015;27:45-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23464293.
3. Morgul E.V., Kolmakova T.S. Dynamics of infantile mortality during 2000-2011 in Rostov region. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk. Sotsial'nye, humanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*. 2014;16(5-2):728-731. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23212468.
4. Dubisskaya L.A., Filinov A.G., Bragina L.B. Medical and social problems of women's reproductive health. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2011;16:32-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23441830.
5. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. *Mutagenesis*. 2011;26:63-67. DOI: 10.1093/mutage/geq084
6. Pakhomova Zh.V., Pakhomov I.V., Pakhomova A.I. Health status of women according to the "Reproductive health" medical center. *Elektronnyi nauchno-obrazovatel'nyi vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2010;12(2):121-122. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21677362.
7. Dukhanina I.V., Khan A.I., Arkhipov I.V. The analysis of harmful factors in context of working population healthcare. *Evrasiiskii soyuz uchenykh*. 2015;8-2(17):17-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27196948.
8. Ladnova G.G., Silyutina V.V., Gladskikh M.N. The use of non-invasive methods of investigating the population health as an indicator of the level of genotoxicity environment. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2014;3:118-121. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23151209.
9. Kolmakova T.S., Belik S.N., Morgul E.V., Sevryukov A.V. Use of micronucleus test to assess the effectiveness of allergy treatment in children: method. recommendations. Rostov-na-Donu: izd-vo RostGMU; 2013. (In Russ.).
10. Panina A.I., Sevryukov A.V., Morgul E.V., Kolmakova T.S. Evaluation of the genome stability of children with allergic diseases by means of a micronucleus test. *Sborniki konferentsii NITs Sotsiosfera*. 2014;33:85-87. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21744568.
11. Kucherbaeva Zh.A. The micronucleus test for the estimation of pathological processes in the human body (review). *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii*. 2012;1:108-110. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25645950.

11. Кучербаева Ж.А. Микроядерный тест для оценки патологических процессов в организме человека (обзор). // Наука, новые технологии и инновации. - 2012. - № 1. - С. 108-110. eLIBRARY ID: 25645950.
12. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Strömberg U., Vermeulen R., Tucker J.D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. // *Environ Mol. Mutagen.* - 2005. - V. 45. - P. 258-270. DOI: 10.1002/em.20115.
13. Kirsch-Volders M. Towards a validation of the micronuclei test. // *Mutat. Res.* - 1997. - V. 392, № 1/2. - P. 1-4. DOI: 10.1016/s0165-1218(97)00039-6.
14. Чайка В.К., Говоруха И.Т., Арбузова С.Б., Шведкая Е.В., Акимов И.К. Патоморфологические и цитогенетические аспекты ранних потерь беременности у женщин после преодолённого бесплодия. // *Університетська клініка.* - 2010. - Т. 6, № 1-2. - С. 16-19. eLIBRARY ID: 20884249.
15. Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. // *Mutat. Res.* - 2008. - V. 659. - P. 93-108. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007.
16. Parry J.V., Sors A. The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: the European Community aneuploidy project. // *Mutat. Res.* - 1993. - V. 287, № 2. - P. 3-15. DOI: 10.1016/0027-5107(93)90140-b.
17. Bolognesi C., Fenech M. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. // *Methods Mol Biol.* - 2019; V. 2031. - P. 147-163. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8.
18. Bolognesi C., Fenech M. Methods Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells. // *Mol Biol.* - 2013. - V. 1044. - P. 191-207. DOI: 10.1007/978-1-62703-529-3_10.
19. Bolognesi C., Bonassi S., Knasmueller S., Fenech M., Bruzzone M., et al. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. // *Mutat Res Rev Mutat Res.* - 2015. - V.766. - P.20-31. DOI: 1016/j.mrrev.2015.07.002.
20. Flores-Garcia A., Torres-Bugarin O., Salvador Velarde-Félix J., Rangel-Villalobos H., Zepeda-Carrillo E. A., et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in exfoliated buccal mucosa cells of Mexican women with breast cancer. // *J BUON.* - 2014. - V. 19(4). - P. 895-899. PMID: 25536592.
21. Zölzer F., Křížová M., Freitinger Skalická Z., Rössnerová A., Šrám R. Micronucleus frequency and content in healthy relatives of cancer patients. // *Biomarkers.* - 2017. - V. 22(7). - P. 667-673. DOI: 10.1080/1354750x.2016.1276627.
22. Cobanoglu H., Coskun M., Coskun M., Çayır A. Results of buccal micronucleus cytome assay in pesticide-exposed and non-exposed group. // *Environ Sci Pollut Res Int.* - 2019 - V. 26(19). - P. 19676-19683. DOI: 10.1007/s11356-019-05249-0.
23. León-Mejía G., Luna-Rodríguez I., Trindade C., Oliveros-Ortiz L., Anaya-Romero M., et al. Cytotoxic and genotoxic effects in mechanics occupationally exposed to diesel engine exhaust. // *Ecotoxicology and Environmental Safety.* - 2019. - V.171. - P.264-273. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.067.
24. Furness D.L., Dekker G.A., Hague W.M., Khong T.Y., Fenech M.F. Increased lymphocyte micronucleus frequency in early pregnancy is associated prospectively with pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction. // *Mutagenesis.* - 2010. - V. 25(5). - P. 489-98. DOI: 10.1093/mutage/geq032.
12. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Strömberg U., Vermeulen R., Tucker J.D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ Mol Mutagen.* 2005;45(2-3):258-70. doi: 10.1002/em.20115
13. Kirsch-Volders M. Towards a validation of the micronucleus test. *Mutat. Res.* 1997;392(1-2):1-4. DOI: 10.1016/s0165-1218(97)00039-6.
14. Chaika V.K., Govorukha I.T., Arbuzova S.B., Shvedkaya E.V., Akimova I.K. Pathomorphologic and citogenic aspects of early pregnancy losses in women after treated infertility. *Universitets'ka klinika.* 2010;6(1-2):16-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20884249.
15. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res.* 2008;659(1-2):93-108. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007
16. Parry JM, Sors A. The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: the European Community Aneuploidy Project. *Mutat Res.* 1993;287(1):3-15. DOI: 10.1016/0027-5107(93)90140-b
17. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol Biol.* 2019;2031:147-163. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8
18. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol.* 2013;1044:191-207. DOI: 10.1007/978-1-62703-529-3_10
19. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, et al. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;766:20-31. DOI: 10.1016/j.mrrev.2015.07.002
20. Flores-Garcia A, Torres-Bugarin O, Salvador Velarde-Félix J, Rangel-Villalobos H, Zepeda-Carrillo EA, et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in exfoliated buccal mucosa cells of Mexican women with breast cancer. *J BUON.* 2014;19(4):895-9. PMID: 25536592.
21. Zölzer F, Křížová M, Freitinger Skalická Z, Rössnerová A, Šrám R. Micronucleus frequency and content in healthy relatives of cancer patients. *Biomarkers.* 2017;22(7):667-673. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1276627
22. Cobanoglu H, Coskun M, Coskun M, Çayır A. Results of buccal micronucleus cytome assay in pesticide-exposed and non-exposed group. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(19):19676-19683. DOI: 10.1007/s11356-019-05249-0
23. León-Mejía G, Luna-Rodríguez I, Trindade C, Oliveros-Ortiz L, Anaya-Romero M, et al. Cytotoxic and genotoxic effects in mechanics occupationally exposed to diesel engine exhaust. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;171:264-273. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.067
24. Furness DL, Dekker GA, Hague WM, Khong TY, Fenech MF. Increased lymphocyte micronucleus frequency in early pregnancy is associated prospectively with pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Mutagenesis.* 2010;25(5):489-98. DOI: 10.1093/mutage/geq032

Информация об авторах

Моргуль Елена Валерьевна, к.б.н., доцент, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6389-8872. E-mail: ozoedu@mail.ru.

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.

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.

Квасов Алексей Романович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону. E-mail: kwasov2014@yandex.ru.

Чеботарева Юлия Юрьевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Евдокимова Елена Петровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Моргуль Анна Романовна, студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2637-7485. E-mail: anna_morgul@mail.ru.

Вклад авторов

Е.В. Моргуль, С.Н. Белик — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных;

З.Е. Аветисян — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.Р. Квасов — обзор публикаций по теме статьи;

Ю.Ю. Чеботарева — разработка дизайна исследования;

Е.П. Евдокимова — написание текста рукописи;

А.Р. Моргуль — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Elena V. Morgul, Cand. Sci. (Bio.), associate professor, associate professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6389-8872. E-mail: ozoedu@mail.ru.

Svetlana N. Belik, Cand. Sci. (Med.), assistant 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.

Zita E. Avetisyan, Cand. Sci. (Med.), associate professor, 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.

Aleksey R. Kvasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Hygiene, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kwasov2014@yandex.ru

Yulia Yu. Chebotareva, Dr. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Elena P. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Anna R. Morgul, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2637-7485. E-mail: anna_morgul@mail.ru.

Authors contribution

Elena V. Morgul, Svetlana N. Belik — research design development, obtaining and analysis of the data;

Zita E. Avetisyan — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Aleksey R. Kvasov — review of publications on the topic of the article;

Yulia Yu. Chebotareva — research design development;

Elena P. Evdokimova — writing the text of the manuscript;

Anna R. Morgul — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 22.09.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

