

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-4

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство
о регистрации ПИ №ФС77-65159
от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. Воро-
шилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а,
Тел/факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии:

650024,
Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а,
ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 26.12.19 г.
Дата выхода в свет 30.12.19 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 2232.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:

14.01.01 – акушерство
и гинекология,
14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.05 – кардиология,
14.02.01 – гигиена,
14.02.02 – эпидемиология,
14.03.03 – патологическая фи-
зиология (медицинские науки).

Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной библио-
отеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».

Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.ф.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Онищенко Александр Леонидович**, д.м.н., профессор; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, г. Новокузнецк, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-4

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova Street,
Kemerovo, Kemerovo Region,
650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:
journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation,
LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2019/12/26
Published on 2019/12/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 2232.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:
14.01.01 – Obstetrics and Gynecology,
14.01.04 – Internal Medicine,
14.01.05 – Cardiology,
14.02.01 – Hygiene,
14.02.02 – Epidemiology,
14.03.03 – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Alexander L. Onishchenko**, MD, DSc; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Deputy Chief Executive Officer, Novokuznetsk (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П., Коршунов В.А., Полибин Р.В. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ: КАК ИЗМЕНИТЬ СИТУАЦИЮ? (г. Москва, Россия)	с. 8
Рожкова О.В., Ремнёва О.В., Трухачева Н.В. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (г. Барнаул, Россия)	с. 19
Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. ВЛИЯНИЕ ГЕСТАГЕНОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (г. Кемерово, Россия)	с. 26
Марочко Т.Ю., Леванова Л.А., Колесникова Н.Б., Сурина М.Н., Карелина О.Б., Копытова К.Р. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ (г. Кемерово, Россия)	с. 32
Короткевич О.С., Мозес В.Г., Эйзенах И.А., Соловьев А.В., Власова В.В. ИСХОДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА 3 СТЕПЕНИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА (г. Новокузнецк, г. Кемерово, Россия)	с. 38
Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ (г. Кемерово, г. Новосибирск, Россия)	с. 47
Карелина О.Б., Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю., Сурина М.Н. СОДЕРЖАНИЕ ТТГ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ (г. Кемерово, Россия)	с. 58
Голубенко М.В., Цепочкина А.В., Салахов Р.Р., Максимов В.Н., Гуражева А.А., Тхоренко Б.А., Понасенко А.В. ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК У УМЕРШИХ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ (г. Кемерово, г. Томск, г. Новосибирск, Россия)	с. 64
Богданов Л.А., Кутихин А.Г. ОПТИМИЗАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ГЕМАТОКСИЛИНОМ И ЭОЗИНОМ (г. Кемерово, Россия)	с. 70
Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (г. Кемерово, Россия)	с. 78
Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю., Гудинова Ж.В., Сазонова О.В. ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ (г. Москва, г. Самара, г. Омск, Россия)	с. 89
Маркелова С.В. РОЛЬ ПЕЧАТНЫХ И ЭЛЕКТРОННЫХ ИЗДАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ (г. Москва, Россия)	с. 97
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В., Масенко В.Л., Коков А.Н. САРКОПИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ (г. Кемерово, Россия)	с. 105

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Nikolaj I. Briko, Alla Ya. Mindlina, Natalia P. Galina, Vladimir A. Korshunov, Roman V. Polibin ADHERENCE TO IMMUNOPREVENTION: HOW TO CHANGE THE SITUATION? (Moscow, Russian Federation)	p. 8
Olga V. Rozhkova, Olga V. Remneva, Nina V. Trukhacheva PREDICTION OF PERINATAL COMPLICATIONS OF GESTATIONAL DIABETES (Barnaul, Russian Federation)	p. 19
Natalia N. Elizarova, Natalia V. Artymuk, Elena G. Polenok THE EFFECT OF PROGESTAGENS ON IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS OF PRETERM BIRTH (Kemerovo, Russian Federation)	p. 26
Tatyana Yu. Marochko, Lyudmila A. Levanova, Natalia B. Kolesnikova, Maria N. Surina, Olga A. Karelina, Kamila R. Kopytova CLINICOPATHOLOGICAL PARALLELISM IN PLACENTAL MICROBIAL COLONIZATION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 32
Olesya S. Korotkevich, Vadim G. Mozes, Igor A. Eizenakh, Alexandr V. Soloviev, Veronika V. Vlasova VAGINAL MESH SURGERY IS EFFICIENT TO TREAT PELVIC ORGAN PROLAPSE GRADE 3 IN ELDERLY WOMEN (Novokuznetsk, Kemerovo, Russian Federation)	p. 38
Irina N. Noskova, Natalia V. Artymuk, Lyudmila F. Gulyaeva POLYMORPHISMS OF CYP1A1, CYP1A2, CYP19, AND SULT1A1 GENES IN WOMEN WITH EARLY MISCARRIAGE (Kemerovo, Novosibirsk, Russian Federation)	p. 47
Olga B. Karelina, Natalia V. Artymuk, Olga A. Tachkova, Tatiana Yu. Marochko, Maria N. Surina LEVELS OF THYROID-STIMULATING AND THYROID HORMONES IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AND THEIR NEWBORNS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 58
Maria V. Golubenko, Anna V. Tsepokina, Ramil R. Salakhov, Vladimir N. Maksimov, Anna A. Gurazheva, Boris A. Tkhorenko, Anastasia V. Ponasenko MITOCHONDRIAL DNA POLYMORPHISMS IN INDIVIDUALS DIED FROM SUDDEN CARDIAC DEATH (Kemerovo, Tomsk, Novosibirsk, Russian Federation)	p. 64
Leo A. Bogdanov, Anton G. Kutikhin OPTIMIZATION OF HEMATOXYLIN AND EOSIN STAINING OF HEART, BLOOD VESSELS, LIVER, AND SPLEEN (Kemerovo, Russian Federation)	p. 70
Tatiana Yu. Chichkova, Sergey E. Mamchur, Maria P. Romanova, Egor A. Khomenko IMPACT OF RENAL DENERVATION ON 24-HOUR BLOOD PRESSURE PATTERN IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 78
Natalia A. Skoblina, Olga Yu. Milushkina, Mikhail Yu. Gavryushin, Zhanna V. Gudinova, Olga V. Sazonova PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN: HISTORICAL EXPERIENCE AND CURRENT CHALLENGES (Moscow, Samara, Omsk, Russian Federation)	p. 89
Svetlana V. Markelova THE ROLE OF PRINTED AND ELECTRONIC PUBLICATIONS IN DEVELOPMENT OF VISION DISORDERS REVIEW ARTICLES (Moscow, Russian Federation)	p. 97
REVIEW ARTICLE	
Inessa I. Grigorieva, Tatiana A. Raskina, Marina V. Letaeva, Olga S. Malyshenko, Yuliya V. Averkieva, Vladislava L. Masenko, Alexander N. Kokov SARCOPENIA: PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 105

Уважаемые коллеги!

В 1798 г. Э. Дженнер положил начало современной эре специфической профилактики инфекционных болезней. Вакцинация признана самым эффективным медицинским вмешательством из изобретенных человеком. Благодаря развернутым по всему миру программам вакцинации ежегодно удается сохранить 6 млн детских жизней. Тем не менее, среди 10 основных проблем здравоохранения в мире, по данным ВОЗ, восьмая в рейтинге в 2019 г. – недоверие населения к вакцинопрофилактике. В статье академика Н.И. Брико и соавт. всесторонне анализируются причины этого явления в нашей стране.

Блок статей посвящен проблемам потери беременности, преждевременным родам. Представлены результаты поиска предикторов для прогнозирования перинатальных осложнений при гестационном сахарном диабете, изучения уровня антител Ig классов А и G к эстрадиолу, прогестерону, бензо[а]пирену у женщин с преждевременными родами и влияние на него гестагенов, уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у беременных с ожирением. Авторы исследуют частоту встречаемости аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов у женщин со спорадической потерей беременности в ранние сроки. Несомненный интерес вызовет исследование по изучению микробной колонизации плаценты, воспалительных изменений последа и их значения для мониторинга риска гнойно-септических послеродовых осложнений у родильниц.

Увеличение продолжительности жизни – важнейшее из достижений современной медицины. Одним из возрастных изменений, неизменно сопровождающих процесс старения, является саркопения – прогрессирующая потеря мышечной массы и силы, которая ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов, ведущих к повышению риска инвалидизации и смерти среди лиц пожилого и старческого возраста. На страницах журнала читатели найдут всесторонний обзор литературы по этой проблеме.

Внезапная сердечная смерть является актуальной проблемой современной кардиологии. Патогенез внезапной сердечной смерти может быть связан с дисфункцией митохондрий, обусловленной полиморфизмом митохондриального генома – именно этому аспекту посвящена одна из статей.

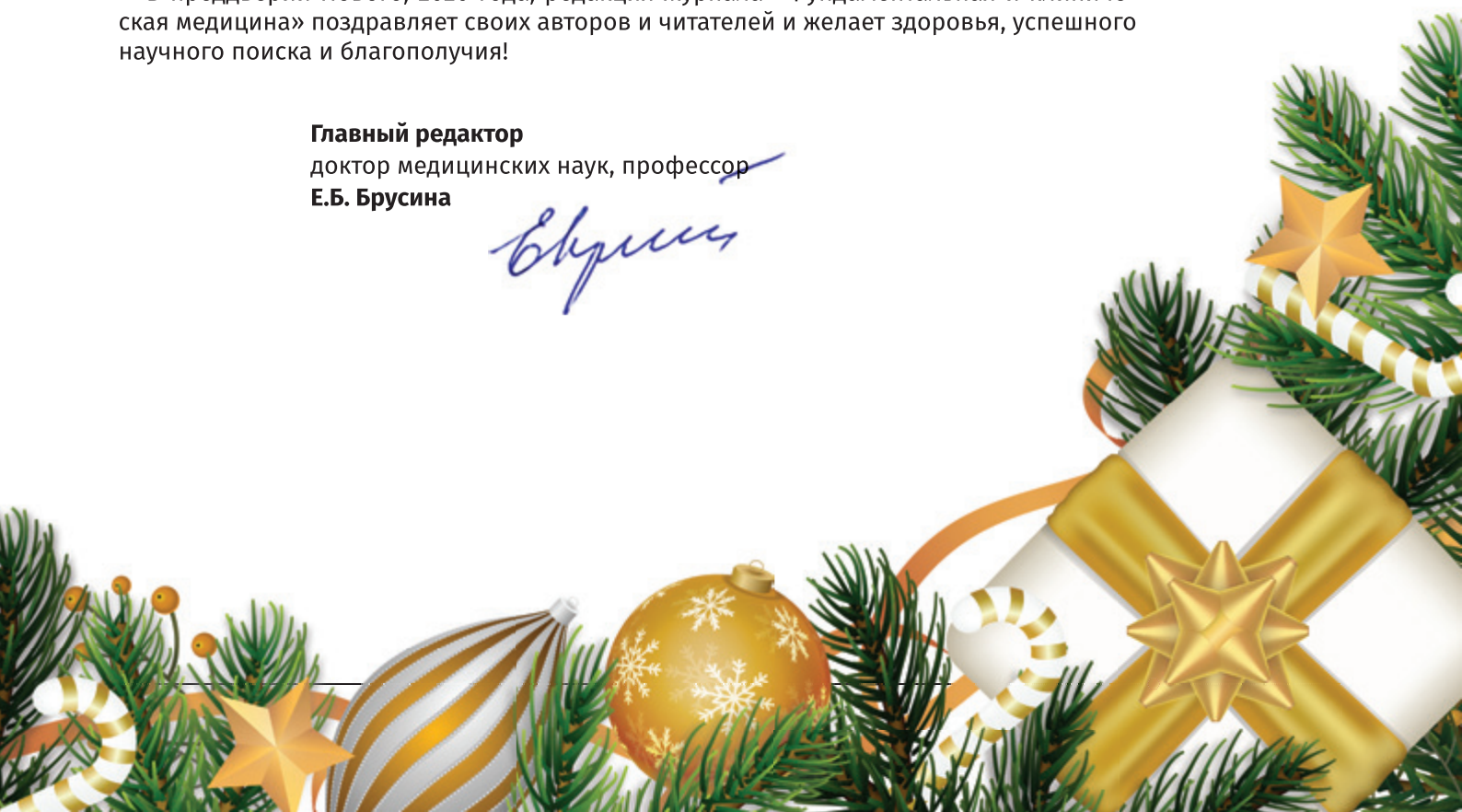
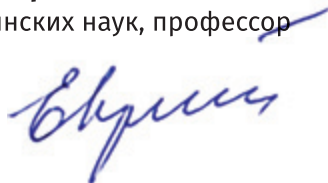
Гигиенические проблемы обсуждаются в статьях, посвященных оценке физического развития детей, роли печатных и электронных изданий в формировании функциональных нарушений и хронических заболеваний органа зрения обучающихся.

В преддверии Нового, 2020 года, редакция журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» поздравляет своих авторов и читателей и желает здоровья, успешного научного поиска и благополучия!

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Бруси́на



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ: КАК ИЗМЕНИТЬ СИТУАЦИЮ?

БРИКО Н.И*, МИНДЛИНА А.Я., ГАЛИНА Н.П., КОРШУНОВ В.А., ПОЛИБИН Р.В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Введение. Иммунизация является испытанным инструментом для борьбы с инфекционными болезнями, представляющими угрозу для жизни, и их ликвидации. Однако без приверженности населения и медицинских работников иммунопрофилактике добиться полноценного охвата профилактическими прививками невозможно.

Цель исследования. Изучение отношения различных групп населения и медицинских работников РФ к необходимости проведения вакцинации.

Материалы и методы. Проведено анкетирование на предмет отношения к иммунопрофилактике 1147 человек – будущих родителей (студенты гуманитарных, технических и медицинских вузов), 214 родителей и 512 врачей различных специальностей. Анкеты имели свои особенности в зависимости от группы населения и поставленной цели.

Оценка достоверности различий проводилась с использованием доверительных интервалов и критерия χ^2 . При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты. Выявлена низкая приверженность населения и медицинских работников иммунопрофилактике и высокое доверие родителей антивакцинальным мифам. Среди студентов технического профиля положительное отношение к иммунопрофилактике показали всего 37%, а гуманитарных – 33% респондентов. Отношение к иммунопрофилактике у студентов медицинского вуза и врачей было позитивнее (76% и 80% – соответственно), одна-

ко также недостаточное. Информированность всех групп населения по вопросам иммунопрофилактики недостаточна для формирования приверженности к ней. Причинами недостаточной приверженности иммунопрофилактике является не только антивакцинальная пропаганда, проводимая в средствах массовой информации, но и негативные настроения и недостаточная осведомленность профессиональных медицинских работников (в частности врачей) в теме иммунопрофилактики.

Показана необходимость усиления образовательного компонента по вопросам иммунопрофилактики в медицинских вузах.

Заключение. В настоящее время необходимо проведение работы по повышению приверженности иммунопрофилактике как населения, так и медицинских работников. При этом первоочередной задачей является устранение дефицита информации о роли и значении иммунопрофилактики в сохранении здоровья населения. Необходимо использовать все возможные ресурсы образовательного компонента, в том числе средства массовой информации.

Ключевые слова: эффективность иммунопрофилактики, приверженность иммунопрофилактике, антипрививочные мифы, различные группы населения, образовательный компонент.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П., Коршунов В.А., Полибин Р.В. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 8-18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>

*Корреспонденцию адресовать:

Брико Николай Иванович, Россия, 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. E-mail: nbrico@mail.ru.
©Брико Н.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ADHERENCE TO IMMUNOPREVENTION: HOW TO CHANGE THE SITUATION?

NIKOLAJ I. BRIKO,** ALLA YA. MINDLINA, NATALIA P. GALINA, VLADIMIR A. KORSHUNOV, ROMAN V. POLIBIN

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. Immunoprevention represents a well-established tool to prevent and eliminate life-threatening infectious diseases. However, low adherence in the population is a major obstacle to achieve the full coverage of preventive vaccinations. Here we studied the adherence of various population groups and healthcare workers to vaccination.

Materials and Methods. We conducted an original survey among 1147 university students, 214 parents and 512 physicians.

Results. Among the students of humanitarian and technical faculties, only 33% and 37% respectively showed a positive attitude to immunoprevention. This indicator, however, was higher in medical students and physicians (76% and 80%, respectively). Overall awareness of all population

groups on immunization is insufficient to perform such measures efficiently. The reasons of low adherence include anti-vaccine propaganda, negative attitude and lack of awareness of healthcare workers on immunoprevention efficiency.

Conclusion. Further large efforts are urgently needed to increase the adherence to immunization both in general population and healthcare professionals. The primary task is to eliminate the lack of information on the role and importance of immunization in maintaining population health.

Keywords: immunization, adherence, efficiency, anti-vaccination myths, population, education.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Nikolaj I. Briko,** Alla Ya. Mindlina, Natalia P. Galina, Vladimir A. Korshunov, Roman V. Polibin. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? // *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 8-18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>

****Corresponding author:**

Prof. Nikolaj I. Briko – 2/2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation. E-mail: nbrico@mail.ru.

©Briko N.I. et al.

Введение

Иммунизация является испытанным инструментом для борьбы с инфекционными болезнями, представляющими угрозу для жизни, и их ликвидации. По оценкам, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать от 2 до 3 миллионов случаев смерти в мире. Это один из самых эффективных с точки зрения стоимости видов инвестиций в здравоохранение с проверенными стратегиями [1]. Благодаря массовой иммунизации против гепатита В число детей, болеющих гепатитом В в острой форме, исчисляется единицами (в 2016 г. – 20 детей до 17 лет). Значительно снизилась заболеваемость дифтерией, столбняком, коклюшем и другими управляемыми инфекциями [2].

Однако в настоящее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости управляе-

мыми инфекциями как в России, так и во многих европейских странах. Этот рост определяется рядом причин, в том числе потерей настороженности у медицинских работников к необходимости соблюдения качества иммунопрофилактики, которая незамедлительно влечет за собой снижение приверженности населения к вакцинации. За последние два десятилетия серьезное значение приобрела проблема, издавна сопровождавшая прививочное дело и названная «vaccine hesitancy» – сомнения родителей в эффективности и безвредности вакцинопрофилактики детей, недоверие к вакцинам, отказ от отдельных либо вообще от всех вакцин, произвольное изменение сроков иммунизации [3–6].

Несмотря на то, что вакцины и технология их производства за последнее столетие впечатляюще совершенствовались, продолжает существовать

антипрививочное движение с пропагандистской дезинформацией. Его цель — вызвать антипрививочную панику, спровоцировать «вакцинный кризис» как «массовую социогенную болезнь» отказов от вакцинации среди населения, в том числе среди среднего медицинского персонала и врачей. Обращаясь к населению, борцы против прививок ловко оперируют ложной информацией, которая порочит вакцинопрофилактику вообще и отдельные вакцины в частности. При изучении контента на зарубежных и российских сайтах Интернет можно увидеть, что антипрививочная пропаганда активно разворачивается во всемирной Сети [7, 8]. Россия, по итогам международного опроса (65 819 респондентов), проведенного в 67 странах мира Лондонской школой гигиены и тропической медицины, заняла третье место по антипрививочным настроениям [9].

При этом рост антивакцинальных настроений замечен не только по высказываниям в средствах массовой информации и интернете, но и в реальной среде профессиональных медицинских работников. Целесообразность вакцинопрофилактики должна объясняться на уровне участковых педиатров и терапевтов, ведь иногда нужно просто донести до родителей или опекунов необходимую информацию. Для этого врач должен не только уметь лечить, но и уметь доказать свою точку зрения и донести ее до населения [10]. Яркой иллюстрацией роли врача в формировании мнения у населения о вакцинопрофилактике является следующий пример: в 2007–2008 гг. среди членов ультраортодоксальной еврейской общины в Антверпене (Бельгия) произошла вспышка кори. Из 137 заболевших 56% были невакцинированными пациентами одного и того же врача общей практики, известного своими выступлениями против иммунизации. При опросе ни одна из семей не упоминала религиозные убеждения в качестве причины отказа от вакцинации [11, 12].

Во многих развитых странах уровень использования комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи снизился «благодаря» одному исследованию, связавшему эту вакцину с аутизмом. Впоследствии это исследование было дискредитировано [13, 14].

Не может не обращать на себя внимания невысокий уровень осведомленности медицинских работников об иммунопрофилактике, в том числе по вопросам нежелательных явлений после вакцинации, ведь именно боязнь осложнений чаще всего заставляет людей отказываться от проведения вакцинации. Получая добровольное информиро-

ванное согласие на прививку от не имеющих медицинского образования родителей, невозможно надеяться на полное осознание ими рисков инфекционных заболеваний и побочных реакций, связанных с вакцинацией. Доверие квалификации персонала — ключевой двигатель принятия вакцинации населением [6]. Однако и в среде медицинских работников распространяются и поддерживаются многие антипрививочные мифы [15].

В 2019 году отказ от прививок впервые вошел в список глобальных угроз человечеству, ежегодно составляемый ВОЗ.

Цель исследования

Целью нашего исследования было изучение отношения различных групп населения и медицинских работников Российской Федерации к необходимости проведения вакцинации.

Материалы и методы

Исследование проводилось по разным направлениям и включало проведение анкетирования и анализ полученных результатов. Были разработаны анкеты, которые имели свои особенности в зависимости от группы населения и поставленной цели.

Первое направление — оценка приверженности иммунопрофилактике будущих родителей (студентов гуманитарных, технических и медицинских вузов). Было проведено анкетирование по вопросам отношения к вакцинопрофилактике. Общее количество респондентов составило 1147 человек, из них 671 студент медицинского вуза, 338 студентов высшего и среднего образовательных учреждений технического профиля, 138 студентов гуманитарных вузов. Студенты медицинских вузов были выбраны, т.к., с одной стороны, они являются будущими врачами, от которых зависит реализация программы иммунизации, а с другой стороны, так же, как и студенты других специальностей, они являются потенциальными родителями. При этом студенты гуманитарных и технических специальностей не получают информации о вакцинопрофилактике в рамках образовательных программ.

Отдельно были проанализированы ответы студентов медицинского университета, обучающихся по различным специальностям: лечебное дело, медико-профилактическое дело, фармация, педиатрия.

Также был проведен анализ ответов 130 студентов 5-го курса МПФ после введения в образовательную программу модуля «Иммунопро-

филактика», так как образовательный компонент должен стать основным направлением формирования приверженности.

Второе направление – оценка приверженности к иммунопрофилактике и доверия антивакцинальным мифам родителей

Исследование выполнено с помощью анонимного анкетирования родителей Москвы и Московской области. В исследовании приняли участие 2/4 респондентов в возрасте от 19 до 48 лет (средний возраст $30,6 \pm 6,4$ года), из них 24% мужчин и 76% женщин. 59% родителей имели одного ребенка, 35% – двух и 6% – трёх и более детей. Родители двух и более детей, по условиям анкеты, отвечали на вопросы относительно их младшего ребенка. 30,3% детей на момент проведения исследования были в возрасте до года, 16,9% – 1–2 года, 35,4% – 2–6 лет и 17,4% – в возрасте от 7 до 14 лет.

Анкета содержала вопросы относительно осведомленности родителей о проводимых прививках и предпочитаемых источниках информации по данному вопросу; об отношении родителей к вакцинации своих детей и факторах, послуживших причиной отказа от вакцинации. Также нами были отобраны 11 наиболее распространенных, с нашей точки зрения, антивакцинальных утверждений, отношение к которым мы попросили указать респондентов. В паспортной части анкеты содержались вопросы о возрасте и поле родителей и их детей, социальном положении и роде деятельности.

Третье направление – изучение отношения врачей (медицинских работников с высшим медицинским образованием) к необходимости

проведения вакцинации. Обучение и воспитание населения невозможно без наличия достаточных знаний и положительного отношения к вакцинации у медицинских работников. Анкета была ориентирована как на оценку приверженности врачей иммунопрофилактике, так и на оценку их грамотности в данном вопросе. В опросе участвовало 512 врачей различных специальностей.

Обработка полученной в ходе исследования информации проводилась с помощью статистического пакета SPSS.20, а также Microsoft Excel. Оценка достоверности различий проводилась с использованием доверительных интервалов и критерия χ^2 . При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

Приверженность иммунопрофилактике будущих родителей (студентов гуманитарных, технических и медицинских вузов).

Анализ анкет студентов технической и гуманитарной специальностей показал большой процент лиц, относящихся к иммунопрофилактике негативно, а также крайне низкую информированность в вопросах вакцинации. На вопрос об отношении к иммунопрофилактике наибольший удельный вес негативных ответов был получен от студентов технического и гуманитарного профилей. Среди студентов технического профиля положительное отношение показали всего 37%, а гуманитарных – 33% респондентов, при этом более 40% затруднились ответить на этот вопрос (рисунок 1).

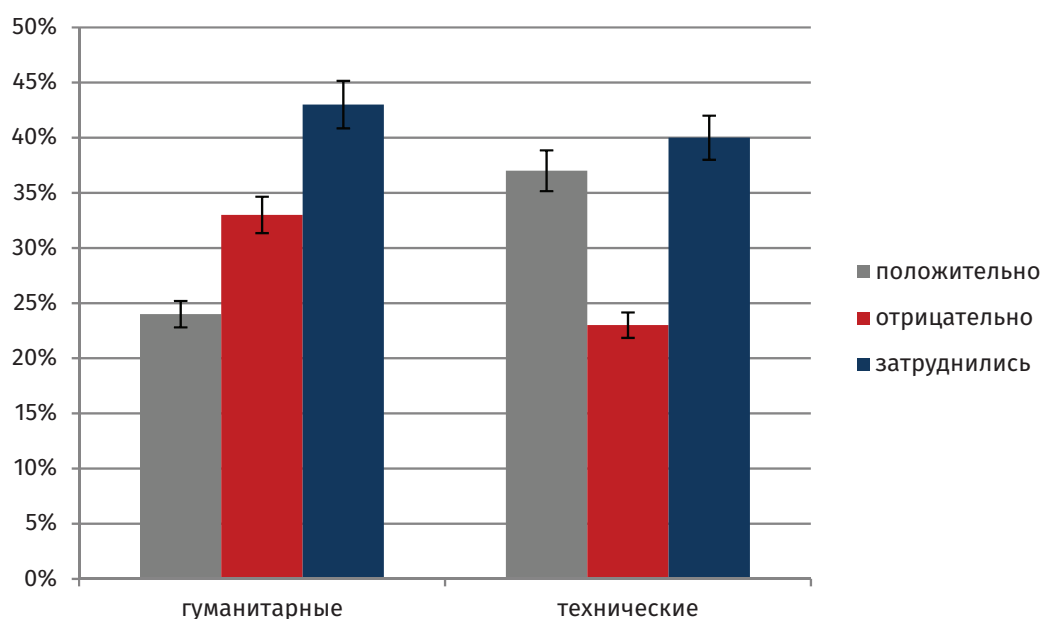


Рисунок 1.

Отношение к вакцинации студентов технического и гуманитарного профилей

Figure 1.

Attitude towards vaccination of technical and humanitarian students

Следует отметить, что достоверных различий между ответами «положительное отношение» и «негативное» среди студентов гуманитарных вузов, а также «положительное отношение» и «затрудняюсь ответить» не выявлено, что свидетельствует о подавляющем большинстве студентов, настроенных негативно в отношении иммунопрофилактики.

При этом отношение к вакцинации зависело от степени образования (высшее или среднее специальное). Студенты высших учебных заведений технической и гуманитарной направленности относятся к проведению иммунопрофилактики позитивнее (37%), чем студенты средних специальных учебных заведений (28%) ($p < 0,05$).

Среди студентов гуманитарного профиля 42% считают, что вакцинация снижает заболеваемость, 38% – не согласны с этим утверждением, 20% – не определились, 44% студентов технической специальности высказались в пользу снижения заболеваемости, 23% – против, 33% не определились с ответом.

Среди студентов гуманитарного и технического профилей всего лишь 67% планируют прививать своих детей в будущем.

Следует отметить, что большинство респондентов собираются прививать своих детей лишь от части инфекций – гепатита В (86%) и туберкулеза (77%). При этом отмечается низкий процент респондентов, планирующих прививать своих детей против пневмококковой инфекции (37%), прививка против которой включена в Национальный календарь профилактических прививок относительно недавно. Определяется этот факт недостаточной осведомленностью населения о значимости этой инфекции. Эта проблема существует не только в России, но и в других странах.

Анализ ответов студентов гуманитарной и технической специальностей, отметивших отрицательное отношение, показал, что большинство респондентов (59%) указали на боязнь возникновения осложнений в ходе вакцинации и недостаток информации о безопасности вакцин.

Информированность населения по вопросам иммунопрофилактики в целом недостаточна для формирования приверженности к ней. Всего лишь 27% студентов технической и гуманитарной специальностей ответили, что имеют достаточно информации об иммунопрофилактике и ее значении, 56% ответили, что информацией в должном объеме не располагают, и 17% – вообще не нуждаются в подобной информации.

Отношение к иммунопрофилактике у студентов медицинского вуза было намного позитивнее. Большинство из них (76%) положительно относились к иммунопрофилактике, однако 18% затруднялись ответить на этот вопрос и 6% ответили, что их отношение отрицательно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что даже в медицинской среде присутствуют антивакцинальные тенденции. Наиболее положительное отношение зафиксировано у студентов педиатрического факультета – 97%, на втором месте медико-профилактический факультет – 81%, на лечебном факультете 71% студентов имеют положительное отношение, наименьшее количество положительных ответов – у студентов фармацевтического факультета (67%).

Большинство студентов-медиков (86%) признают вакцинацию эффективной, 6% считают, что зависимости нет, и 8% затрудняются с ответом. Подавляющее большинство (93%) студентов-медиков планируют прививать своих детей в будущем.

Отношение родителей к иммунопрофилактике и антипрививочным мифам.

Результаты анкетирования показали: среди всех опрошенных нами родителей 63,5% строго следуют рекомендациям врачей и вакцинируют своих детей согласно Национальному календарю профилактических прививок, 25,3% делают прививки частично, по своему усмотрению, а 11,2% не делают и не планируют делать их вовсе. Родители, прививающие детей только против части инфекций, чаще всего воздерживаются от прививки против гриппа.

Среди родителей, полностью отказывающихся от вакцинации детей, основными причинами данного решения являются боязнь поствакцинальных осложнений (64,9%), отсутствие доверия к качеству вакцин (52,63%), негативное отношение к вакцинации в семье (28,1%), осложнения на предыдущие прививки (21,1%).

Наиболее распространенным среди родителей антивакцинальным утверждением было мнение о том, что входящие в состав вакцин компоненты способны нанести вред здоровью ребенка: так считает почти половина из них (42,1%). Достаточно большое число родителей (31%) полагают, что количество прививок, которые должен получить ребенок на первых месяцах жизни, слишком велико. Треть опрошенных (28%) указали, что снижение частоты инфекционных заболеваний связано, в первую очередь, с повышением уровня жизни населения, в то время как вакцинация не

оказала на это влияния. Распространённым также является мнение о том, что риск заразиться инфекциями, против которых проводится рутинная иммунизация (такими как корь, краснуха, полиомиелит и др.), в настоящее время преувеличен: так считают 20% опрошенных (рисунок 2).

Четверть респондентов (25%) склонны доверять мнению о том, что прививки способствуют снижению иммунитета ребенка, а 11,2% считают, что вакцина не уменьшает риск заболевания, а напротив, повышает вероятность заболеть той инфекцией, от которой проводят прививку. Каждый пятый (19,6%) опрошенный родитель считает, что риск развития поствакцинальных осложнений и поствакцинальных реакций гораздо выше, чем риск от осложнений перенесенного инфекционного заболевания. Некоторые участники исследования (7%) склонны считать, что необходимости в прививках нет, так как их способны заменить гомеопатические препараты и средства народной медицины, а 4,2% опрошенных доверяют утверждению о том, что вакцинация – это способ стерилизации женщин.

Таким образом, большинство опрошенных родителей склонны верить тому или иному антивакцинальному утверждению (не доверяют ни одно-

му из них только 15,9% респондентов). В первую очередь родителей беспокоят возможные последствия для здоровья ребенка, которые они связывают с проведением иммунизации: об этом говорит склонность родителей доверять утверждениям об опасности состава вакцин, ослаблении иммунной системы ребенка после прививки, возможном риске вакцинассоциированных заболеваний и другим подобным утверждениям.

Приверженность вакцинации медицинских работников.

Основным источником получения информации по вопросам иммунопрофилактики должны быть медицинские работники. В России явно прослеживается недостаточная приверженность самих медицинских работников иммунопрофилактике. Об этом свидетельствует неполный охват прививками против пневмококковой инфекции и гриппа, частое нарушение своевременности сроков вакцинации и необоснованность медицинских отводов [16].

Анализ анкет врачей также показал, что 80% респондентов относятся к вакцинации положительно, 10% относятся отрицательно и 10% затруднились с ответом. Однако отношение врачей к вакцинации различается в зависимости

В состав вакцин входят опасные для здоровья ребенка компоненты

Маленькому ребенку проводится слишком много прививок

Вакцинация не повлияла на уровень инфекционной заболеваемости

Прививки ослабляют иммунную систему ребенка

Риски инфекций преувеличены, и необходимости в вакцинации нет

Вакцинировать детей не нужно, так как естественного иммунитета достаточно

Опасность от прививок выше, чем от самих инфекций

Вакцинация проводится только потому, что это выгодно фарм. компаниям

Вакцина повышает вероятность заболеть той инфекцией, от которой проводят прививку

Гомеопатия и средства народной медицины способны заменить вакцинацию

Вакцинация – это средство стерилизации женщин

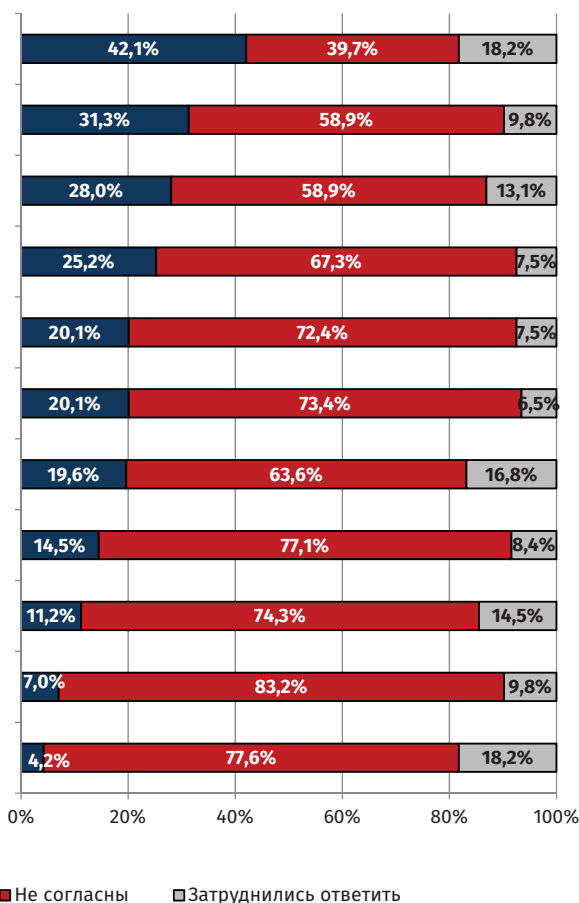


Рисунок 2.

Доверие родителей различным антивакцинальным утверждениям

Figure 2.

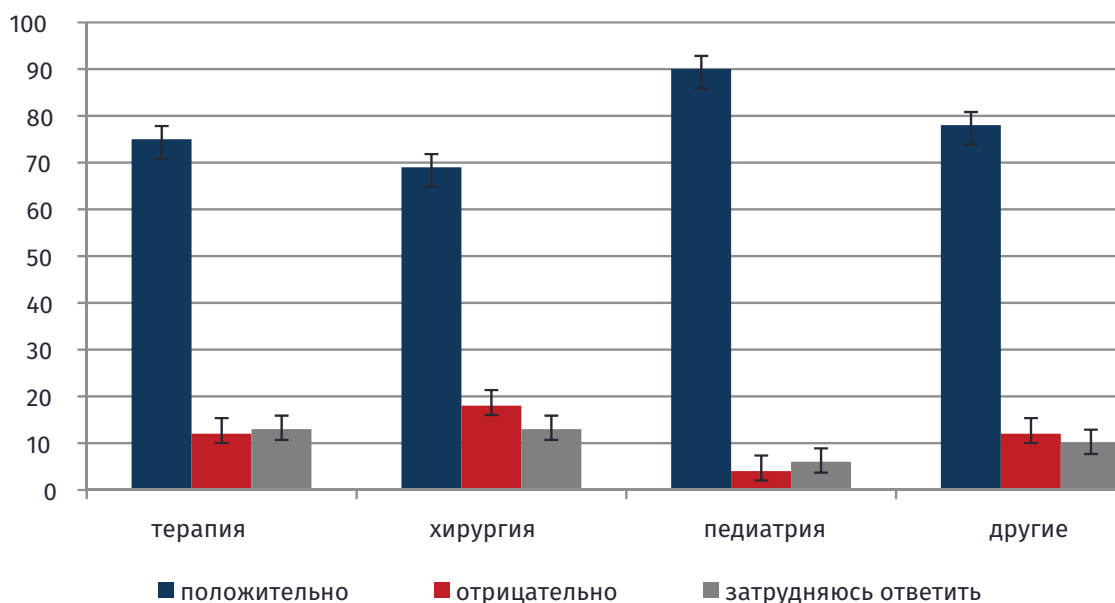
Confidence of parents to various anti-vaccine claims

Рисунок 3.

Отношение к вакцинации врачей различных специальностей

Figure 3.

Attitude to the vaccination among the physicians of various specialties



от специальности, наиболее высокий уровень приверженности у педиатров, а самый низкий – у хирургов (рисунок 3).

Причинами отрицательного отношения 58% респондентов-врачей отметили свой профессиональный или личный негативный опыт, также 52% считают, что вакцинация влечет за собой высокий риск серьезных осложнений, 21% опрошенных указали, что имеют недостаточно достоверной информации об эффективности вакцинации, 15% сформировали свое отрицательное отношение на основе мнения коллег, чья профессиональная деятельность связана с иммунопрофилактикой.

При отрицательном ответе 21% респондентов-врачей отмечали, что против лишь прививок от гриппа, указывали на плохое качество хранения вакцин, отмечали боязнь возникновения иммунных заболеваний от проведенной вакцинации, необходимость проведения проверки напряженности иммунитета, отсутствие проведения анализа иммунного статуса населения и отсутствие строгого индивидуального подхода при проведении вакцинации. Тем не менее 84% опрошенных считают, что вакцинация снижает заболеваемость, 8,2% считают, что нет, и 7,8% не имеют определенного мнения на этот счет.

На вопрос о проведенной (или планируемой) вакцинации своим детям 91,6% всех опрошенных врачей заявили, что будут прививать своих детей (или же их дети уже привиты) в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Против дифтерии и столбняка прививали (будут прививать) 94% респондентов,

93% – против полиомиелита, 88% – против кори, 87% – против туберкулеза, 85% – против коклюша, 80% – против гепатита В, 77% – против эпидемического паротита, 76% – против краснухи, 57% – против гриппа, 43% – против пневмококковой инфекции, 31% – против гемофильной инфекции, 29% – против ветряной оспы.

Также 40% отметили, что делали своим детям другие прививки, не входящие в национальный календарь – против вирусного гепатита А, ротавирусной инфекции, менингококковой инфекции, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, вируса папилломы человека.

Первоочередная задача в формировании приверженности иммунопрофилактике – устранение дефицита информации о роли и значении иммунопрофилактики в сохранении здоровья населения. Серьезной проблемой в настоящее время является недостаточность информации о необходимости проведения иммунопрофилактики как у населения, так и у врачей.

На вопрос, «Достаточно ли информации о вакцинопрофилактике Вы имеете?», всего лишь 54% врачей ответили утвердительно, 30% ответили, что информацией в полном объеме не располагают, а 16% затруднились ответить на этот вопрос. При этом 92,2% опрошенных врачей интересуются новыми направлениями в иммунопрофилактике.

Только 52% студентов-медиков ответили, что имеют достаточно информации о вакцинации, 61% указали, что получают достаточно информации в вузе и 78% хотели бы получать больше информации. 64,5% родителей отмечают, что уро-

вень их знаний в этом вопросе является недостаточным для принятия решения о вакцинации ребёнка.

Таким образом, выявлен информационный дефицит в отношении различных сторон вакцинопрофилактики.

В связи с этим основным направлением формирования приверженности населения иммунопрофилактике должен стать образовательный компонент, формирование приверженности у медицинских работников (врачей) должно начинаться на уровне высших учебных заведений. Эффективность образовательного компонента показана на примере проведения анкетирования студентов 5-го курса медико-профилактического факультета после введения в образовательную программу модуля «Иммунопрофилактика» трудоемкостью три образовательных кредита. Результаты: «отношение к вакцинации» (до введения дисциплины) – положительно ответили 81%, отрицательно – 6%, и затруднились 13%. После введения модуля: положительно – 92% и 8% затруднились ответить (рисунок 4).

До введения модуля «Иммунопрофилактика» на вопрос, «Достаточно ли информации о вакцинации Вы имеете?» ответили положительно лишь 65% студентов, 30% ответили, что информацией не располагают, и 5% не интересуются этой темой. Анкетирование после введения дисциплины показало, что приверженность повысилась: 88% ответили, что имеют достаточно информации, и только 12%, что нет (рисунок 5).

Если ранее на вопрос, «Получаете ли Вы информацию с места учебы?» утвердительно ответили всего 72%, то после освоения программы это число увеличилось до 91%. Планируют прививать своих детей 99% респондентов, против – 95% до введения дисциплины. 90% студентов интересуются темой иммунопрофилактики и хотели бы получать больше информации о ней, в том время как ранее интересовались 79%.

Таким образом, введение отдельного модуля по иммунопрофилактике показало свою эффективность и повысило у будущих эпидемиологов приверженность к иммунопрофилактике. В связи с этим назрела необходимость введения отдельной дисциплины «иммунопрофилактика» для студентов, обучающихся по всем клиническим специальностям, для полноценной подготовки будущих врачей по вопросам иммунопрофилактики.

Серьезную работу по повышению приверженности необходимо проводить среди будущих молодых родителей. На наш взгляд, наиболее эффективным для формирования приверженности у этой группы населения может быть мнение ровесников. Целесообразным оказывается привлечение для этой работы волонтеров – студентов-медиков для выступлений перед студентами гуманитарных и технических вузов.

Отдельным направлением является формирование приверженности у медицинских работников. Программы иммунизации постоянно расширяются, появляются новые вакцины и данные об

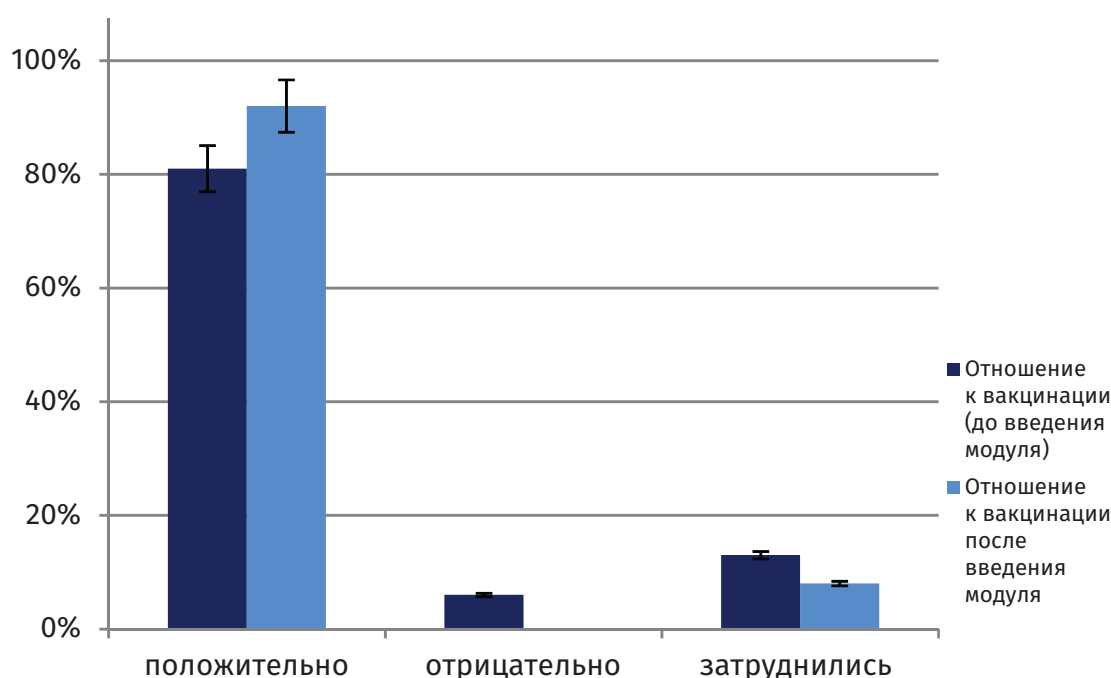


Рисунок 4.

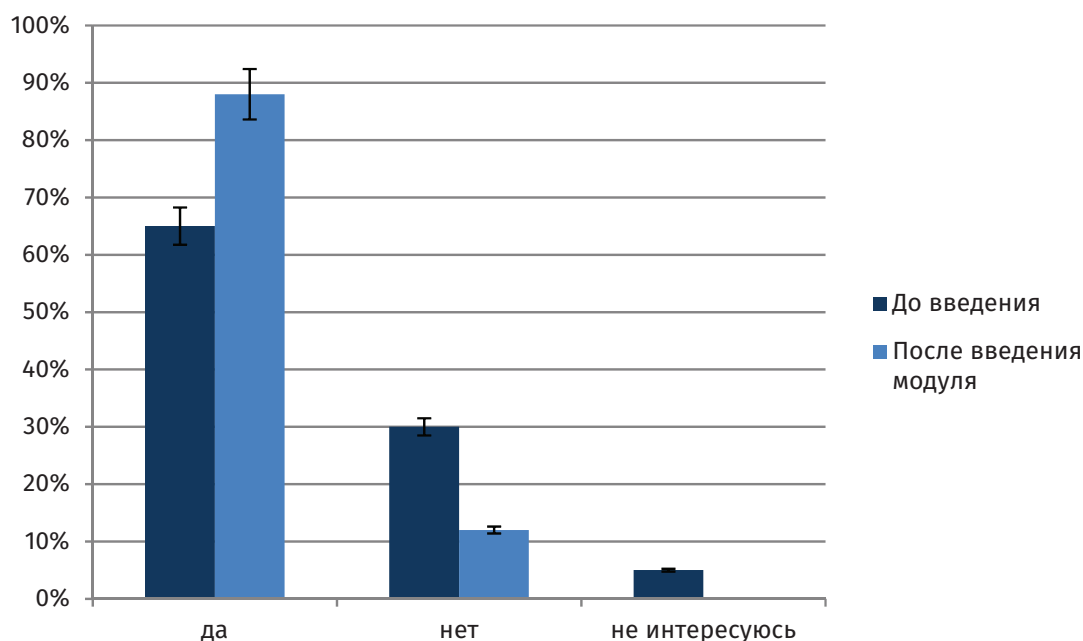
Отношение к вакцинации до и после введения модуля

Figure 4.

Attitude to vaccination before and after administration of the special education course

Рисунок 5.
Достаточность информации о вакцинации до и после введения модуля

Figure 5.
Awareness on vaccination before and after administration of the special education module



их безопасности и эффективности. В связи с этим необходимо постоянное изучение этих вопросов врачами. Помимо традиционных циклов повышения квалификации сегодня следует использовать все современные образовательные технологии: создание сайтов в системе непрерывного медицинского образования с постоянно обновляемой информацией, проведение школ и вебинаров по иммунопрофилактике в рамках научно-практических конференций, включение вопросов по иммунопрофилактике в оценочные средства для проведения профессиональной аккредитации врачей.

Для повышения приверженности иммунопрофилактике населения необходимо активное информирование о необходимости иммунопрофилактики и противодействие антивакцинальной пропаганде через средства массовой информации.

Сегодня большое число людей предпочитают получать информацию о вакцинации в интернете. Предпочтительной формой получения информации для более чем 80% респондентов является интернет, на втором месте по значимости источника информации – реклама в виде листовок, брошюр, плакатов в общественных местах, на транспорте, в поликлиниках. На третьем месте по популярности получения информации находятся радио и телевидение.

При этом антипрививочная пропаганда, активно развращаемая в интернете, способствует поддержанию так называемых мифов о прививках, с одной стороны, и служит препятствием на пути формирования у населения привержен-

ности к вакцинопрофилактике, с другой. Среди родителей детей до 2-х лет про вакцинальную информацию в СМИ и интернете слышали 54%, антивакцинальную – 38%, остальные не встречали вообще никакой информации по вопросам иммунопрофилактики. Среди студентов всех специальностей около 30% ответили, что слышали позитивную информацию о вакцинации из СМИ, остальные указали, что информацию не получали ($p < 0,05$).

Таким образом, существует необходимость в дальнейшем расширении доступа населения к источникам объективной научной информации в различных СМИ, широкому обсуждению этих вопросов с привлечением специалистов.

В настоящее время стоит задача по формированию у населения позитивного отношения к иммунопрофилактике как к безопасному и эффективному способу защиты от инфекции. Для поддержания эпидемического благополучия по тем или иным инфекциям необходимо продолжать иммунизацию населения с большим охватом и поддерживать высокий уровень коллективного иммунитета невзирая на низкую заболеваемость или отсутствие инфекции на территории.

Решению этих вопросов сегодня в Российской Федерации уделяется большое внимание. Под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации и Некоммерческого партнерства «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»), при поддержке Национальной медицинской палаты, членом

которой является НП «НАСКИ», ведется работа над созданием центра по формированию приверженности различных групп населения иммунопрофилактике на базе кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Одним из направлений деятельности центра является развитие совместно с Национальной медицинской палатой интернет-сайта <http://www.yarprivit.ru/>, созданного и разработанного при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Важным направлением является работа по созданию методических подходов по формированию приверженности к иммунопрофилактике медицинских работников (врачей и среднего медицинского персонала) и различных групп населения по противодействию антипрививочному движению и по взаимодействию в области иммунопрофилактики с органами законодательной и исполнительной власти, с религиозными деятелями и со средствами массовой информации.

Другим аспектом работы по формированию приверженности к иммунопрофилактике является волонтерское студенческое движение в Сеченовском университете по информированию студентов технических и гуманитарных вузов о не-

обходимости иммунопрофилактики, проведение школ по иммунопрофилактике для врачей на всех научно-практических конференциях, организованных НП «НАСКИ».

Заключение

Таким образом, приверженность населения России к вакцинации имеет недостаточный уровень. Причиной этому является не только антивакцинальная пропаганда, проводимая в средствах массовой информации, но и негативные настроения и недостаточная осведомленность профессиональных медицинских работников (в частности врачей) в теме иммунопрофилактики.

Все эти аспекты диктуют необходимость как усиления образовательного компонента подготовки врачей различных специальностей в области иммунопрофилактики, так и постоянной работы учреждений здравоохранения, врачей различных специальностей, эпидемиологов, иммунологов по пропаганде вакцинопрофилактики, разъяснению населению пользы и необходимости вакцинации, особенно людей с различной хронической патологией, информированию о низкой вероятности возникновения осложнений.

Литература / References:

1. ВОЗ. Иммунизация. Ссылка активна на 21.11.2019. [WHO. Immunization. Accessed November 21, 2019. (In Russ.).] <http://www.who.int/topics/immunization/ru/>.
2. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;2(93):4-9. [Briko NI, Feldblyum IV. Immunoprophylaxis of Infectious Diseases in Russia: Condition and Perspective of Improvement. *Epidemiology and vaccine prophylaxis*. 2017;2 (93):4-9. (In Russ.).]
3. Лопушов Д.В., Трифонов В.А., Сабаева Ф.Н., Фазулзянова И.М., Шайхразиева Н.Д. Оценка информированности медицинских работников по вопросам нежелательных поствакцинальных явлений. *Пермский медицинский журнал*. 2017;4(34):82-88. [Lopushov DV, Trifonov VA, Sabaeva FN, Fazulzyanova IM, Shaikhrazieva ND. Estimation of medical workers' information level on problems of undesirable postvaccinal phenomena. *Perm Medical Journal*. 2017;4(34):82-88. (In Russ.).]
4. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;1:9-19. [Onischenko G.G., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian Federation. *Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2014;1: 9-19. (In Russ.).]
5. Антонова Н.А., Ерицян К.Ю., Дубровский Р.Г., Спирина В.Л., Отказ от вакцинации: качественный анализ биографических интервью. *Теория и практика общественного развития*. 2014;20:208-211. [Antonova N.A., Eritsyann K.Yu., Dubrovsky R.G., Spirina V.L. Refusal of vaccination: qualitative analysis of biographical interviews. *Theory and Practice of Social Development*. 2014;20:208-211. (In Russ.).]
6. Мац А.Н., Чепрасова Е.В. Антипрививочный скепсис как социально-психологический феномен. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;5(78):111-117. [Mats A.N., Cheprasova E.V. Anti-Vaccine Skepticism as a Social and Psychological Phenomenon. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;5(78):111-117. (In Russ.).]
7. Саперкин Н.В. Вопросы вакцинопрофилактики и интернет-пространство. *Медицинский альманах*. 2013;2(26):75-78. [Saperkin N.V. The issues of vaccine prevention and the world wide web. *Medical almanac*. 2013;2(26):75-78. (In Russ.).]
8. Мац А.Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(6):12-35. [Mats A.N. Information for physicians on the anti-vaccination movement and its myths in mass media. *Pediatric pharmacology*. 2009;6 (6):12-35. (In Russ.).]
9. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, Cook AR, Jones NS. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine*. 2016;12:295-301. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042

10. Пирогова И.А., Шалдина М.В. Современные представления о пользе и вреде вакцинопрофилактики. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017;2(17):39-42. [Pirogova I.A., Shaldina M.V. Modern ideas about the benefits and dangers of vaccination. *The journal publishes the results of scientific research of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2017;2 (17):39-42. (In Russ.).]
11. Ильина С.В. О профилактических прививках, инфекционных болезнях и мере ответственности. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):285-288. [Irina S.V. Concerning Preventive Vaccination, Infectious Diseases and the Extent of Responsibility. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):285-288. (In Russ.).]
12. Lernout T, Kissling E, Hutse V, de Schrijver K, Top G. An outbreak of measles in orthodox Jewish communities in Antwerp, Belgium, 2007-2008: different reasons for accumulation of susceptibles. *Euro Surveill*. 2009;14(2).pii=19087. DOI:10.2807/ese.14.02.19087-en
13. Голубев Д.Б. Вызывает ли вакцинация аутизм? *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;3(46):63-64. [Golubev D.B. Does vaccination cause autism? *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;3(46):63-64. (In Russ.).]
14. The Editors of The Lancet. Retraction. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 2010;375(9713):445. DOI: [https://orcid.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](https://orcid.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4)
15. Мац А.Н. Современные истоки антипрививочных измышлений и идеологии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013;3(70):90-97. [Mats A.N. The modern origins of anti-vaccination insinuations and ideology. *Epidemiology and vaccine prophylaxis*. 2013;3(70):90-97. (In Russ.).]
16. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(2):116-130. [Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V. Legal and Ethical Principles of Informed Consent to Vaccination in Russia : The Need to Change Approach. *Pediatric pharmacology*. 2013;13 (2):116-130. (In Russ.).] DOI: <https://orcid.org/10.15690/pf.v13i2.1552>

Сведения об авторах

Брико Николай Иванович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института общественного здоровья и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета (ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 119435, Россия).

Вклад в статью: научное руководство, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0002-6446-2744

Миндлина Алла Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета (ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 119435, Россия).

Вклад в статью: анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0001-7081-3582

Галина Наталья Павловна – лаборант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета (ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 119435, Россия).

Вклад в статью: обработка анкет.
ORCID: 0000-0001-7850-2826

Коршунов Владимир Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета (ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 119435, Россия).

Вклад в статью: анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0002-0133-661X

Полибин Роман Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета (ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 119435, Россия).

Вклад в статью: анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0003-4146-4787

Authors

Nikolaj I. Briko – Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, Head of the Institute of Public Health, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (2/2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-6446-2744

Alla Ya. Mindlina – MD, DSc, Professor of Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (2/2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0001-7570-4035

Natalia P. Galina – Technician, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (2/2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation).

Contribution: collected the data.
ORCID: 0000-0001-7850-2826

Vladimir A. Korshunov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (2/2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-0133-661X

Roman V. Polibin – MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (2/2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4146-4787

Статья поступила: 07.11.2019г.

Принята в печать: 29.11.2019г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 07.11.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-19-25>

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

РОЖКОВА О.В.*^{1,2}, РЕМНЁВА О.В.^{1,2}, ТРУХАЧЕВА Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР», г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом на основе выявленных факторов риска и ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических и параклинических характеристик у 109 женщин, беременность которых осложнилась гестационным сахарным диабетом. Все анализируемые были разделены на две группы: в первую вошли 35 беременных и их новорожденные, после рождения имевшие клинические проявления материнской гипергликемии (вес при рождении более 90 центиля; ранняя неонатальная гипергликемия, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия новорожденных). Во вторую группу вошли 74 беременные и их новорожденные, не имевшие последствий материнской гипергликемии.

Результаты. В процессе клинико-лабораторного обследования установлены факторы риска развития перинатальных особенностей, обусловленных материнской гипер-

гликемией: отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа, ожирение, осложнение данной беременности преэклампсией. У матерей с осложненными перинатальными исходами гликемия чаще установлена на основании постпрандиального повышения уровня сахара в крови. Сочетание 4-х и более ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии позволяет диагностировать макросомию у плода.

Заключение. Недостаточная чувствительность отдельных УЗ-маркеров диабетической фетопатии плода для прогнозирования перинатальных осложнений при гестационном сахарном диабете диктует необходимость поиска новых критериев и оценки таковых.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, макросомия, гипергликемия, диабетическая фетопатия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Рожкова О.В., Ремнёва О.В., Трухачева Н.В. Возможности прогнозирования перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете// *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 19-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-19-25>

*Корреспонденцию адресовать:

Рожкова Ольга Владимировна, 656045 г. Барнаул, ул. Фомина, 154; E-mail: rojkovaov@mail.ru
©Рожкова О.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREDICTION OF PERINATAL COMPLICATIONS OF GESTATIONAL DIABETES

OLGA V. ROZHKOVA **1,2, OLGA V. REMNEVA 1,2, NINA V. TRUKHACHEVA 1

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation²Altai Regional Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop a tool for the prediction of perinatal complications in pregnant women with gestational diabetes utilizing conventional and ultrasound markers of diabetic fetopathy.

Materials and Methods. We analyzed 128 case histories of women who suffered from gestational diabetes. Among their newborns, 35 had clinical manifestations of maternal hyperglycemia (birth weight > 90th percentile, neonatal hyperglycemia, respiratory distress syndrome, and neonatal jaundice) while 74 were free of the indicated signs and symptoms.

Results. Risk factors of maternal hyperglycemia manifestations in neonates included family

history of diabetes mellitus type 2, obesity, and pre-eclampsia. Maternal hyperglycemia was significantly associated with the higher risk of adverse perinatal outcomes. A combination of ≥ 4 ultrasound markers of a diabetic fetopathy permitted the diagnosis of the fetal macrosomia.

Conclusion. Ultrasound markers of diabetic fetopathy have limited sensitivity in the prediction of perinatal complications after gestational diabetes.

Keywords: gestational diabetes, fetal macrosomia, hyperglycemia, diabetic fetopathy

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Olga V. Rozhkova, Olga V. Remneva, Nina V. Trukhacheva. Prediction of perinatal complications of gestational diabetes. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 19-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-19-25>

****Corresponding author:**

Dr. Ol'ga V. Rozhkova, 154, Fomina street, Barnaul, 656045, Russian Federation, E-mail: rojkoav@mail.ru

© Rozhkova O.V. et al.

Введение

В настоящее время в России, как и во всем мире, имеется тенденция к росту заболеваемости сахарным диабетом, что напрямую связано с пересмотром критериев диагностики сахарного диабета в 2008 году [1]. Исследование HAPO (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), проведенное в 2008 году, основано на определении взаимосвязи между уровнем гипергликемии, установленной во время беременности, и возникновением осложнений со стороны матери и плода. Диагностические критерии гестационного сахарного диабета (ГСД) были определены IADPSG [2]. Осложнения гестации при сахарном диабете определены, как первичные (рождение детей весом более 90 перцентиля, кесарево сечение, неонатальная гипогликемия, уровень С-пептида в пуповинной крови новорожденных с макросомией) и вторичные (преждевременные роды, дистонция плечиков, травма в родах, гипербилирубинемия новорожденного, преэклампсия).

Согласно протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» в РФ определен уровень глюкозы плазмы крови натощак более или равный 5,1 ммоль/л, а также в качестве диагностики скрытой гипергликемии рекомендовано проведение одношагово-

го глюкозотолерантного теста с 75 граммами глюкозы после 24 недели гестации [3]. Однако настоящие критерии не были единогласно приняты во всем мире. Всемирная организация здравоохранения приняла предложенные в 2013 году IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) диагностические критерии с предосторожностью, ссылаясь на низкое качество доказательной базы [4]. Национальным институтом здравоохранения было принято решение сохранить статус-кво до проведения сравнительных клинических испытаний. По ряду проведенных когортных исследований в Дании и Испании [5, 6], риски развития осложнений гестации, такие как крупные размеры плода, развитие гипертензионных расстройств во время беременности, связаны с более высокими цифрами гипергликемии. Официальная статистика о состоянии здоровья новорожденных детей и матерей с ГСД после введения новых критериев отсутствует

Цель исследования

Прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом на основе выявленных факторов риска и ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» – головной базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отделении патологии беременных №2 данного родовспомогательного учреждения III уровня концентрируются беременные Алтайского края с ГСД, специализированную помощь которым оказывают врачи акушеры-гинекологи и эндокринологи, находящиеся в штате этого отделения. Для проведения ретроспективного анализа течения беременности, результатов проведенных лабораторных и инструментальных исследований использовались данные обменно-уведомительных карт, историй болезни и родов, протоколы ультразвуковых исследований. Беременные сопоставляемых групп были обследованы согласно директивным документам.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, доношенный срок беременности, наличие гестационного сахарного диабета. Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность, наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, тяжелой преэклампсии, врожденных аномалий развития плода.

Для выполнения поставленной цели проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических и параклинических характеристик у 109 женщин, беременность которых осложнилась гестационным сахарным диабетом. Для сравнения выбрано две группы: в группу 1 вошли 35 матерей и их доношенных новорожденных, после рождения имевших клинические проявления материнской гипергликемии (вес при рождении более 90 перцентиля; ранняя неонатальная гипергликемия, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия), в группу 2 вошли 75 женщин и их новорожденные, которые не имели последствий материнской гипергликемии.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы SigmaPlot. Оценка достоверности различий между показателями в двух выборках проводилась на основании критерия χ^2 . С целью оценки влияния различных факторов на частоту развития осложнений гестационного сахарного диабета вычислялось отношение шансов (ОШ), для ко-

торых рассчитывался 95% доверительный интервал. Остальные результаты представлены в виде количественных величин и процентов (%). Статистически значимыми ($p < 0,05$) признавались значения, если нижняя граница доверительного интервала была больше 1.

Результаты

При анализе социального статуса у беременных сравниваемых групп достоверных различий не выявлено. Установлено, что большая часть беременных проживали в городской местности (76,0% и 88,5% в группах 1 и 2 соответственно), находились в зарегистрированном браке 78,5% и 82,0% соответственно; более половины имели высшее образование (64 и 70% соответственно) ($p > 0,05$).

Средний возраст беременных в сравниваемых группах был одинаковым и составил $30,26 \pm 0,66$ и $30,8 \pm 0,70$ лет ($p = 0,57$).

При оценке наследственности в группе 1 у 42,0% беременных родственники первой линии достоверно чаще имели сахарный диабет 2 типа по сравнению с пациентками группы 2, у которыхотягощенный наследственный анамнез отмечен в 18,0% (OR 2,7, ДИ 95% 1,14 – 6,48, $p < 0,05$).

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). В обеих группах преобладали повторнородящие (77,0% и 67,0% соответственно). Тяжелые акушерские осложнения (развитие преэклампсии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) имели место в 14,0% и в 8,0% в группах 1 и 2 соответственно ($p > 0,05$). Мертворождения в анамнезе, родовая травма новорожденного встречались по одному случаю в каждой группе.

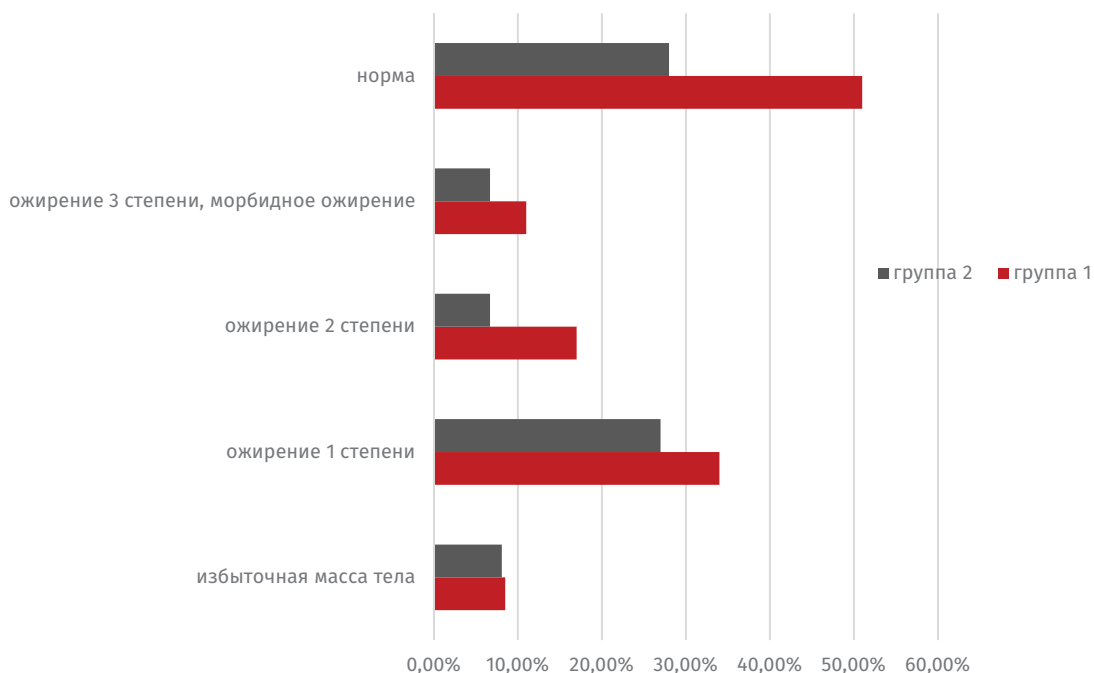
Следующим этапом явилось определение соматического статуса и структуры заболеваемости у пациенток сравниваемых групп. Соматический индекс (число случаев заболевания, приходящихся на 1 беременную) в группе 1 составил $3,71 \pm 0,26$, в группе 2 – $3,55 \pm 0,20$ ($p > 0,05$). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечены только в структуре эндокринных заболеваний за счет ожирения у женщин группы 1 при отсутствии различий по другим нозологиям ($p > 0,05$). Так, при постановке на диспансерный учет по беременности средний вес женщин группы I составил $82,7 \pm 3,19$ кг, группы 2 – $74 \pm 2,3$ кг ($p = 0,02$). Средняя прибавка в весе была идентичной и составила $10,6 \pm 0,32$ и $12,3 \pm 0,87$ кг в группах сравнения соответственно ($p > 0,05$).

Рисунок 1.

Соотношение индекса массы тела

Figure 1.

Body mass index ratio



При оценке показателя индекса массы тела (ИМТ) до беременности в сопоставляемых группах выявлены статистически значимые различия ($p=0,04$). В группе 1 ИМТ более 25 кг/м² встречался в 2 раза чаще, чем в группе 2. Од-

нако структура ожирения была сопоставима у женщин в сравниваемых группах (рисунок 1).

Оценка особенностей течения, диагностики ГСД и проводимой коррекции у пациенток сравниваемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клинические особенности течения ГСД

Table 1.

Clinical features of gestational diabetes

Особенности течения ГСД Feature	Группа 1 Newborns with clinical manifestations (n=35)		Группа 2 Newborns without gestational diabetes (n=74)		P
	n	%	n	%	
Поздняя диагностика (после 35) Late diagnosis (after 35 weeks)	12	34	14	18	>0,05
Диетотерапия Therapeutic diet	25	71	66	89	>0,05
Инсулинотерапия Insulin therapy	4	11,4	4	5,4	>0,05
Без лечения Without treatment	6	17	4	5,4	>0,05
Гипергликемия 5,1-5,6 ммоль/л Fasting blood glucose 5.1 to 5.6 mmol/L	15	42,8	41	55,5	>0,05
Гипергликемия 5,6 до 7 ммоль/л Fasting blood glucose 5.6 to 7 mmol/l	20	57,2	33	44,5	>0,05
Постприандиальная гипергликемия более 8 ммоль/л Postprandial hyperglycemia > 8 mmol/L	12	34	10	13	<0,05
Отсутствие самоконтроля No self-control	21	60	41	55	>0,05

Как видно из таблицы 1, достоверные различия у женщин сравниваемых групп выявлены по уровню постпрандиальной гипергликемии (OR 3,3, ДИ 95%1,27 – 8,76). У пациенток, родивших детей с клиническими признаками гипергликемии, повышенный уровень сахара в крови после еды более 8 ммоль/л встречался в 2,6 раза чаще, чем в группе беременных, родивших здоровых детей ($p < 0,05$). По остальным показателям (срок постановки диагноза ГСД, уровень гипергликемии, метод лечения) различий не выявлено ($p > 0,05$). Пероральный глюкозотолерантный тест проведен лишь у каждой пятой беременной группы 1, а его отклонения от нормы диагностированы лишь в 8,0% случаев. Во второй группе тест толерантности к глюкозе проведен у 23% беременных, гестационный сахарный диабет на основании отклонений при его проведении диагностирован у 5%.

При оценке частоты других гестационных осложнений у беременных группы 1 чаще ($p < 0,05$) выявлялись гипертензионные расстройства

(22,8%) по сравнению с беременными группы 2 (6,7%) (OR 4,08, ДИ 95%1,22 – 13,6).

Методом оценки состояния плода, который в настоящее время регламентирован клиническим протоколом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», является ультразвуковое исследование (УЗИ). При этом следует отметить, что в некоторых случаях имеет место первичное выявление признаков диабетической фетопатии (ДФ). Кроме общеизвестных УЗ-маркеров ДФ, нами дополнительно проведена сравнительная оценка таких неспецифических критериев, как толщина плаценты более 95 перцентиля для срока гестации и нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии (таблица 2).

На основании приведенных в таблице 2 данных можно сделать заключение об информативности таких УЗ-критериев, как макросомия, утолщение мягких тканей теменной области, утолщение подкожно-жировой клетчатки, гепатомегалия, кардиомегалия, а также утолщение плаценты бо-

УЗ-маркеры <i>Ultrasound markers</i>	Группа 1 <i>Newborns with clinical manifestations</i> (n = 35)		Группа 2 <i>Newborns without clinical manifestations</i> (n = 74)		P	ОШ <i>Odds ratio</i>	ДИ 95% <i>95% confidence interval</i>
	n	%	n	%			
Макросомия <i>Fetal macrosomia</i>	18	51	9	12	<0,05	7,67	2,92-20,0
Двойной контур теменной области <i>Double contour of the parietal zone</i>	19	54	5	6,7	<0,05	16,3	5,3-50,4
Утолщение подкожно-жировой клетчатки <i>Thickening of subcutaneous fat</i>	17	48	10	13,5	<0,05	6,04	2,36-15,4
Гепатомегалия <i>Hepatomegaly</i>	17	48	12	16,2	<0,05	4,88	1,9-12,07
Кардиомегалия <i>Cardiomegaly</i>	6	17	2	2,7	>0,05	7,4	1,4-39,0
Многоводие <i>Polyhydramnios</i>	6	17	6	8,1	>0,05	2,34	0,69-7,88
Утолщение плаценты более 95 перцентиля для срока гестации <i>Placental thickening</i>	11	31	5	6,7	>0,05	6,3	1,9-20,0
Нарушение кровообращения в маточных артериях <i>Impaired uterine arterial blood flow</i>	8	22	13	17,5	>0,05	1,39	0,5-3,7

Таблица 2.

Ультразвуковые маркеры диабетической фетопатии

Table 2.

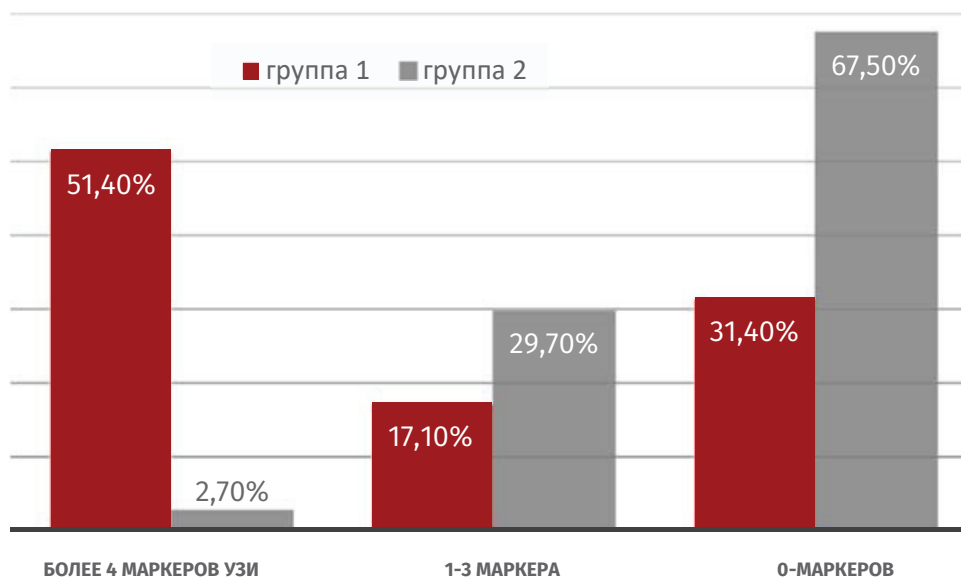
Ultrasound markers of diabetic fetopathy

Рисунок 1.

Сочетание ультразвуковых маркеров диабетической нефропатии

Figure 1.

Combination of ultrasound markers of diabetic fetopathy



лее 95 перцентиля в диагностике перинатальных проявлений материнской гипергликемии ($p < 0,05$).

При анализе частоты встречаемости УЗ-маркеров выявлено, что для плодов, родившихся с признаками материнской гипергликемии, характерно наличие 4-х и более маркеров, тогда как в группе 2 было выявлено от одного до трех УЗ-маркеров, и они встречались только в каждом третьем случае (52,4 %). Сочетание УЗ-маркеров показало статистически значимые различия (OR 19,059, ДИ 95% 5,7-63,6, $p < 0,05$) (рисунок 2). Сочетание 4-х и более УЗ-маркеров выявлено у плодов, масса тела которых после рождения превышала 90 центиль. Однако у каждого третьего (27,0%) макросомия пропущена.

Обсуждение

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать вывод, что к факторам риска развития перинатальных проявлений материнской гипергликемии у новорожденных (вес при рождении более 90 центиля; ранняя неонатальная гипергликемия, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия новорожденных) относятся:

Избыточная масса тела до наступления беременности, а также ИМТ более 25 кг/см²

Наличие родственников первой линии, больных сахарным диабетом 2 типа.

Высокий уровень постпрандиальной гипергликемии.

Такие факторы риска развития перинатальных последствий материнской гипергликемии, как избыточная масса тела беременной, а также наличие родственников первой линии с заболе-

ванием СД 2 типа свидетельствуют о роли инсулинорезистентности в развитии осложнений со стороны плода, чем можно объяснить и более частое развитие преэклампсии у этой группы беременных. Повышенный уровень сахара в крови после приема пищи указывает на «скрытую» гипергликемию, которая не диагностируется определением глюкозы плазмы крови натощак и при несвоевременно проведенном или не проведенном ТТГ приводит к развитию перинатальных осложнений.

Предложенные критерии диагностики диабетической фетопатии с достоверной частотой преобладают в группе у беременных, дети которых имели перинатальные проявления материнской гипергликемии. Выявление этих маркеров свидетельствует о неудовлетворительной компенсации уровня сахара в крови. Такие маркеры, как многоводие и нарушение скорости кровотока в маточных артериях не являются специфичными для диагностики диабетической нефропатии и могут встречаться при других патологических состояниях плода. Сочетание 4-х и более УЗ-маркеров диабетической нефропатии может с высокой вероятностью диагностировать микросомию плода.

Заключение

При диагностике гестационного сахарного диабета наличие перинатальных последствий материнской гипергликемии характерно для женщин, имеющих признаки инсулинорезистентности (индекс массы тела более 25 кг/м², наличие родственников первой линии с СД 2 типа). Своевременное проведение регламенти-

рованного в приказе глюкозотолерантного теста способствует диагностике постпрандиальной гипергликемии и своевременному проведению коррекции уровня сахара в крови, что позволяет профилактировать осложнения гестации.

Наличие УЗ-маркеров диабетической нефропатии, их сочетание в количестве 4-х и более позволяют диагностировать макросомию

новорожденного как проявление материнской гипергликемии. Для возможности прогнозирования перинатальных осложнений при гестационном сахарном диабете необходим поиск новых маркеров с целью не только выбора срока, метода и способа родоразрешения, но и своевременного лечения перинатальной патологии у матерей с гестационным сахарным диабетом.

Литература / References:

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-682. DOI: 10.2337/dc09-1848
2. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerechanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-528. DOI: 10.2337/dc11-1641
3. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».
4. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Ссылка активна на 31.07.2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/W?sequence=1>.
5. McIntyre HD, Jensen DM, Jensen RC, Kyhl HB, Jensen TK, Glintborg D, Andersen M. Gestational Diabetes Mellitus: Does One Size Fit All? A Challenge to Uniform Worldwide Diagnostic Thresholds. *Diabetes Care* 2018;41:1337-1338. DOI: 10.2337/dci18-0013
6. Sesmi G, Meler E, Perea V, Rodríguez I, Rodríguez-Melcón A, Guerrero M, Serra B. Maternal fasting glycemia and adverse pregnancy outcomes in a Mediterranean population. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):293-299. DOI: 10.1007/s00592-016-0952-z

Сведения об авторах

Рожкова Ольга Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» (АГМУ), врач-консультант КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» (КГБУЗ АКПЦ), (656045, г. Барнаул, ул. Фомина 154).

Вклад в статью: сбор и анализ результатов, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9985-4078

Ремнёва Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (АГМУ), врач-консультант КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» (КГБУЗ АКПЦ), (656045, г. Барнаул, ул. Фомина 154).

Вклад в статью: организация исследования, консультативная помощь.
ORCID: 0000-0002-5984-1109

Трухачева Нина Васильевна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры физики и информатики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (656045, г. Барнаул, ул. Фомина 154).

Вклад в статью: статистическая обработка полученных данных.
ORCID: 0000-0002-7894-4779

Authors

Dr. Olga V. Rozhkova, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University(40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation); Ultrasound Specialist, Altai Regional Clinical Perinatal Center(154, Fomina Street, Barnaul, 656045, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9985-4078

Prof. Olga V. Remneva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University(40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation)

Contribution: recruited the patients; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5984-1109

Dr. Nina V. Trukhacheva, PhD, Associate Professor, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University(40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation)

Contribution: performed the statistical analysis.
ORCID: 0000-0002-7894-4779

Статья поступила: 05.07.2019г.

Принята в печать: 29.11.2019г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАГЕНОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

ЕЛИЗАРОВА Н.Н.^{*1}, АРТЫМУК Н.В.², ПОЛЕНКО Е.Г.³

¹ГАОУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

³ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Определить уровень антител Ig классов А и G к эстрадиолу, прогестерону, бензо[а]пирену у женщин с преждевременными родами и оценить влияние на него назначения гестагенов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование. В исследование включено 199 беременных женщин, у которых определялись уровни АТ Ig классов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену и влияние на них гестагенов. I группу составили 68 женщин с преждевременными родами, II группу – 131 женщина со срочными родами.

Результаты. Уровень антител IgA к эстрадиолу у пациенток с преждевременными родами статистически значимо выше, чем у женщин со

срочными родами, а назначение гестагенов не снижало их уровень у женщин высокой группы риска преждевременных родов.

Заключение. Определение уровня антител к эстрадиолу, вероятно, может помочь в прогнозировании такого осложнения беременности, как преждевременные роды.

Ключевые слова: преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, недоношенность, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Влияние гестагенов на иммунологические факторы риска преждевременных родов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 26-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>

*Корреспонденцию адресовать:

Елизарова Наталья Николаевна, 650061, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22; E-mail: gkokb@mail.ru
©Елизарова Н.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

THE EFFECT OF PROGESTAGENS ON IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS OF PRETERM BIRTH

NATALIA N. ELIZAROVA^{**1}, NATALIA V. ARTYMU², ELENA G. POLENOK³

¹Belyaev Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the level of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in

women with or without preterm labor and to assess whether the administration of progestagens affect these parameters.

Materials and Methods. We measured the levels of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in serum of 199 pregnant women (68 with PL and 81 with normal delivery) with the following analysis of associations between progestagen administration and these parameters.

Results. The level of IgA to estradiol in patients with preterm labor was significantly higher than in women with normal delivery, and the administration of progestagens did not reduce their

level in women with preterm birth.

Conclusions. Measurement of the antibodies to estradiol may help in predicting pregnancy complications such as preterm birth.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm birth, prematurity, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Natalia N. Elizarova, Natalia V. Artyuk, Elena G. Polenok. The effect of progestagens on immunological risk factors of preterm birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 26-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>

****Corresponding author:**

Dr. Natalia N. Elizarova, 22 Otkryabskiy avenue, Kemerovo, 650051, Russian Federation, E-mail: gkokb@mail.ru
©Elizarova N.N. et al.

Введение

Преждевременные роды (ПР) являются одним из основных осложнений беременности и наиболее значимой причиной неонатальной заболеваемости и смертности [1,2]. Несмотря на усилия, направленные на понимание данного акушерского осложнения и улучшение медицинского обслуживания, в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению частоты ПР во всем мире. Расходы на лечение последствий ПР представляют собой серьезное бремя для экономики системы здравоохранения и для страны в целом [2, 3].

Одним из наиболее актуальных направлений в клиническом акушерстве является изучение управляемых факторов риска досрочного завершения беременности [4, 5]. Также продолжает обсуждаться вопрос о влиянии токсичных веществ на вероятность прерывания беременности в недоношенном сроке, которые способны вызывать дисбаланс в секреции половых стероидов, приводить к эпигенетическим изменениям клеток. Одним из наиболее изученных из них является бензо[а]пирен (БП) [1,6,7]. Изучение антител в патогенезе ПР и преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) в сроках 22–36⁺6 недель является одним из актуальных направлений репродуктивной иммунологии [6, 8]. Вопросы профилактики ПР в настоящее время широко обсуждаются, и опциями с доказанной эффективностью являются применение гестагенов, серкляж и пессарий [9,10].

Цель исследования

Определить уровень антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ),

бензо[а]пирену (БП) у женщин с преждевременными родами (ПР) и оценить влияние на него назначения гестагенов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Кемеровского областного клинического перинатального центра имени Л.А. Решетовой и одобрено этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета. Обследовано 199 беременных женщин в сроке 22 – 26⁺6 недель. Женщины были разделены на две группы: основную группу (I) составляли 68 женщин с ПР в сроке 22 – 36⁺6 недель, контрольную (II) – 131 женщина со срочными родами (СР). Дизайн исследования: ретроспективное, сравнительное. Критериями включения в I группу являлись: ПР, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: СР, отказ от участия в исследовании. Критерии включения во II группу: СР, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения во II группе: ПР, отказ от участия в исследовании.

Средний возраст беременных составлял 30,2±0,33 и 31,32±0,48 лет в группах соответственно и статистически значимо не различался (p=0,089). Средняя масса тела у женщин I группы составила 74,88±2,14 кг и была меньше, чем во II группе – 80,13±1,54 кг (p=0,02). Индекс массы тела в среднем составлял 27,41±0,68 и 29,75±0,54 в группах соответственно (p=0,008). Срок беременности на момент забора крови статистически значимо не отличался между группами и составил в среднем в I группе

Таблица 1.

Медианы значений
АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и
БП в I и II группах

Table 1.

Median values of IgA
and IgG to estradiol,
progesterone, and
benzo[a]pyrene
in women with or
without preterm labor

АТ Antibodies	I группа (n = 68) Women with preterm labor	II группа (n = 131) Women without preterm labor	p
IgA БП IgA to benzo[a]pyrene	4,42	4,21	0,735
IgA ЭС IgA to estradiol	5,55	4,32	0,006
IgA ПГ IgA to progesterone	2,98	3,21	0,387
IgG БП IgG to benzo[a]pyrene	7,95	8,60	0,954
IgG ЭС IgG to estradiol	8,6	10	0,995
IgG ПГ IgG to progesterone	5,58	6,14	0,331

– 31,54±0,44 неделю, во II группе – 31,66±0,31 неделю (p=0,27), а на момент родов был статистически значимо меньше у женщин I группы – 31,07±0,43 недель по сравнению со II группой – 37,44±0,21 недель (p<0,001).

С целью лечения угрожающего выкидыша и профилактики ПР в I группе 24 женщины (35,3%) принимали гестагены с 6 по 30 неделю беременности, во II группе – 50 женщин (38,2%) (p=0,719) с 6 по 34 неделю беременности. Из 24 пациенток I группы препарат дидрогестерона по 20 мг в сутки получали 23 (95,8%) пациентки, 1 женщина (4,2%) получала препарат прогестерона интравагинально 400 мг в сутки; во II группе – 44 (88%) пациентки получали дидрогестерон по 20 мг в сутки, 6 (12%) – прогестерон интравагинально 400 мг в сутки.

Клинические данные получали методом выкопировки из амбулаторных и стационарных карт беременных.

Определение уровней АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП проводилось с помощью иммуноферментного анализа собственной модификации по методу ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово. Для выявления антител на иммунологические планшеты иммобилизовали антигены – БП, ЭС, ПГ. Для получения более устойчивой формы антигенов БП, ЭС, ПГ их связывали с конъюгированным бычьим сывороточным альбумином (БСА) на планшетах, которые сенсibilizировали в течение 6 часов при комнатной температуре в темном помещении. Далее в каждую лунку планшета вносили образцы сыворотки крови исследуемых в необходимом разведении 1:100 и инкубировали в течение 60 минут при 37°C. Адсорбированные в лунках планшета АТ

выявляли на фотометре («Picon», Россия) при добавлении буфера, содержащего тетраметилбензидин («Bio Test System», Россия). Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по отношению связывания АТ - БСА.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Для описательной статистики были использованы медиана (Me) и интерквартильный размах. Для оценки различий относительных величин использовали четырехпольные таблицы и критерий хи-квадрат (χ^2). Проверка статистической гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах проводилась при критическом уровне значимости p<0,05. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения ПРПО применяли величину отношения шансов (ОШ).

Результаты

Результаты определения уровня АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у обследованных групп представлены в **таблице 1**.

В результате проведенного исследования выявлено, что у женщин с ПР статистически значимо выше уровень АТ IgA ЭС, в отличие от женщин со срочными родами – 5,55 и 4,32 УЕ соответственно (p=0,006). Не установлено статистически значимых различий между группами в содержании IgA к БП и ПГ, IgG к ЭС, ПГ и БП (p>0,05).

В **таблице 2** представлены уровни АТ к стероидным гормонам (ЭС, ПГ) и БП у женщин

АТ <i>Antibodies</i>	I группа - принимали гестагены (n = 24) <i>Preterm labor</i>	II группа – принимали гестагены (n = 50) <i>Normal delivery</i>	p
IgA БП <i>IgA to benzo[a]pyrene</i>	4,75	4,89	0,867
IgA ЭС <i>IgA to estradiol</i>	6,02	4,84	0,024
IgA ПГ <i>IgA to progesterone</i>	3,48	3,46	0,787
IgG БП <i>IgG to benzo[a]pyrene</i>	8,16	9,90	0,913
IgG ЭС <i>IgG to estradiol</i>	8,86	9,23	0,609
IgG ПГ <i>IgG to progesterone</i>	5,55	6,82	0,913

Таблица 2.

Медианы значений АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, принимавших гестагены в I и II группах

Table 2.

Median values of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in women with progestagen administration in women with or without preterm labor

обеих групп, которые принимали гестагены.

Установлено, что пациентки, получавшие гестагены, в I группе также имели статистически значимо более высокий уровень АТ IgA к ЭС, чем пациентки II группы – 6,02 и 4,84 УЕ (p=0,024). Не установлено статистически значимых различий между группами в содержании АТ IgA к БП

и ПГ, IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, получавших гестагены, в обеих группах (p>0,05).

В таблице 3 представлены медианы значений АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, не принимавших гестагены в I и II группах.

Статистически достоверных отличий между основной и контрольной группами у женщин,

АТ <i>Antibodies</i>	I группа – не принимали гестагены (n = 44) <i>Preterm labor</i>	II группа – не принимали гестагены (n = 81) <i>Normal delivery</i>	p
IgA БП <i>IgA to benzo[a]pyrene</i>	5,84	5,39	0,611
IgA ЭС <i>IgA to estradiol</i>	6,21	5,68	0,081
IgA ПГ <i>IgA to progesterone</i>	3,87	4,59	0,212
IgG БП <i>IgG to benzo[a]pyrene</i>	11,71	10,76	0,850
IgG ЭС <i>IgG to estradiol</i>	11,34	11,68	0,739
IgG ПГ <i>IgG to progesterone</i>	7,513	8,96	0,224

Таблица 2.

Медианы значений АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, не принимавших гестагены в I и II группах

Table 2.

Median values of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in women with progestagen administration in women with or without preterm labor

не получающих гестагены, в отношении АТ IgA и IgG к стероидным гормонам (ЭС и ПГ) и БП не выявлено (p>0,05).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки с преждевременными родами имели статистически значимо меньшую массу тела и более высокий уровень АТ IgA к ЭС по сравнению с женщинами, беременность которых завершалась срочными родами.

Проведенные ранее исследования показали роль АТ к стероидным гормонам в патогенезе различных заболеваний. Так, согласно данным Itsekson A. M. и соавт. (2013), АТ к стероидным

гормонам играют основную патогенетическую роль при таких заболеваниях, как антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный васкулит, астма, мигрень, дерматит и дисменорея [11].

По данным Покуль Л.В. и соавт. (2015), под действием БП в шейке матки уменьшается число внутриэпителиальных макрофагов, являющихся важнейшей частью Т-лимфоцитарного иммунитета в фетопротективных реакциях [12].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2019) у женщин с наружным генитальным эндометриозом выявлены статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к

ЭС, ПГ и БП и определены пороговые уровни АТ, являющиеся иммунологическими маркерами эндометриоза: АТ IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ > 5 УЕ; IgG-БП, IgG-ЭС > 9 УЕ и IgG-ПГ > 8 УЕ [13].

Красильникова К. С. и соавт. (2012) доказали, что у матерей с определенным генотипом и повышенными пороговыми значениями соотношений уровней АТ IgA-БП/ПГ увеличиваются риски врожденных пороков развития у плода [14].

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки, получавшие гестагены, беременность которых завершилась ПР, имели более высокий уровень IgA к ЭС относительно женщин, получавших гестагены, но имевших исход беременности в виде срочных родов. Уровень этого показателя у женщин с ПР и СР, не получавших гестагены, статистически значимо не различался. Следует предположить,

что превентивный эффект гестагенов в отношении ПР осуществляется через иные патогенетические механизмы, такие как модуляция иммунного и противовоспалительного ответа, улучшение маточного плацентарного кровообращения, снижение сократительной активности матки [15].

Заключение

Пациентки, беременность которых завершилась преждевременными родами, во II триместре беременности имели статистически значимо более высокие показатели IgA к ЭС, что, вероятно, можно считать фактором риска преждевременных родов и использовать для их прогнозирования. Превентивный эффект гестагенов в отношении преждевременных родов осуществляется через иные патогенетические механизмы, поскольку показано, что прием гестагенов не влияет на уровень IgA к ЭС.

Литература / References:

1. Yu Y, Gao M, Wang X, Guo Y, Pang Y, Yan H, Hao Y, Zhang Y, Zhang L, Ye R, Wang B, Li Z. Recommended acceptable levels of maternal serum typical toxic metals from the perspective of spontaneous preterm birth in Shanxi Province, China. *Sci Total Environ*. 2019;686:599-605. DOI 10.1016/j.scitotenv.2019.05.413
2. Stefanovic V, Andersson S, Vento M. Oxidative stress - Related spontaneous preterm delivery challenges in causality determination, prevention and novel strategies in reduction of the sequelae. *Free Radic Biol Med*. 2019;pii: S0891-5849(18)32495-X. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.008
3. Yu F., Ye K, Hu Y, Li J, An Y, Qu D. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons derived from vehicle exhaust gas induces premature senescence in mouse lung fibroblast cells. *Mol Med Rep*. 2019;19(5):4326-4334. DOI: 10.3892/mmr.2019.10086
4. Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of Cervical Cerclage and Vaginal Progesterone in the Treatment of Cervical Incompetence with/without Preterm Birth History. *Chin Med J*. 2016;29(22):2670-2675. DOI: 0.4103/0366-6999.193451.
5. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Front Public Health*. 2017;5:66. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00066
6. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016;4(67):23-27. [Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Grishkevich EV. Limited meanings of antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene as a risk factor for premature rupture of membranes in women with preterm pregnancy. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2016;4(67):23-27. (In Russ.).]
7. Uno S, Sakai M, Fujinari Y, Hosono T, Makishima M. Diallyl Trisulfide Enhances Benzo[a]pyrene-induced CYP1A1 Expression and Metabolic Activation in Hepatic HepG2 Cells. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2369-2375. DOI: 10.21873/anticancer.13354
8. Bohîlțea RE, Munteanu O, Turcan N, Baros A, Bodean O, Voicu D, Cîrstoiu MM. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth. *J Med Life*. 2016;9(4):342-347.
9. Kyvernitis I, Kyvernitis I, Maul H, Bahlmann F. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(6):585-595. DOI: 10.1055/a-0611-5337
10. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Захарова У.А., Ксенофонтова О.Л., Куликов А.В., Лещенко О.Я., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А., Оленев А.С., Перевозкина О.В., Радзинский В.Е., Салимова И.В., Севостьянова О.Ю., Симоновская Х.Ю., Тетрашвили Н.К., Шифман Е.М., Филиппов О.С. Истмико-цервикальная недостаточность. *Проблемы репродукции*. 2018;24(S6):578-602. [Adamyany, LV, Artymuk NV, Belokrinitskoy TE, Zakharova WA, Ksenofontova OL, Kulikov AV, Leshchenko OY, Martirosyan SV, Oboskalova TA, Olenov AS, Perevozki-na OV, Radzinsky VE, Salimova IV, Sevostyanova OY, Simonov HY, Tetruashvili NK, Shifman EM, Filippov OS. Ist-miko-tservikal'naya nedostatochnost'. *Problemy reproduksii*. 2018;24(S6):578-602. (In Russ.).]
11. Itsekson AM. Intradermal sex hormone desensitization for relief of premenstrual symptoms may improve the obstetric outcome of women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2013;2:169-172. DOI: 10.3109/09513590.2012.730582.
12. Покуль Л.В., Матвеева Э.В. Прединдикторы цервикальных неоплазий (обзор литературы). *Доктор. Ру*. 2015; Спец-вып.2(12):18-24. [Pokul LV, Matveeva EV. Prediktory tservikal'nykh neoplazii (obzor literatury). *Doktor. Ru*. 2015;(suppl 2(12)):18-24. (In Russ.).]

13. Артымук Н.В., Червов В.О., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Пороговые значения антител к эстрогену, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска развития наружного генитального эндометриоза. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2019;20(1):26-30. [Artyumuk NV, Chervov OV, Danilova LN, Polenok EG. The threshold value of antibodies to estrogen and progesterone benzo[a]pyrene as the risk factors for the development of external genital endometriosis. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2019;20 (1):26-30. (In Russ.).]
14. Аносова Т.П., Поленок Е.Г., Аносов М.П., Красильникова К.С., Костянко М.В., Вержбицкая Н.Е., Гуров Е.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела к ксено- и эндо- биотикам у больных раком молочной железы. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012;14(5-2):440-443. [Anosova TP, Polenok EG, Anosov MP, Krasil'nikova KS, Kostenko MV, Verzhbitskaya NE, Gurov EA, Vafin IA, Ragozhina SE. Antibodies to xeno- and endobiotics in patients with breast cancer. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2012;14(5-2):440-443.
15. Di Renzo, G., Giardina, I., Clerici, G., Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;27(1):35-48. DOI:10.1515/hmbci-2016-0038

Сведения об авторах

Елизарова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог консультативной поликлиники ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (пр. Октябрьский, 22, г. Кемерово, 650051, Россия).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3349-3716

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи, научное консультирование.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Поленок Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Институт экологии человека СО РАН, (Ленинградский пр.10, г. Кемерово, 650065, Россия).

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia N. Elizarova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; analyzed the results; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3349-3716

Prof. Natalia V. Artyumuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Elena G. Polenok, PhD, Head of the Laboratory for Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: performed the laboratory examination.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-32-37>

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

МАРОЧКО Т.Ю.* , ЛЕВАНОВА Л.А., КОЛЕСНИКОВА Н.Б., СУРИНА М.Н., КАРЕЛИНА О.Б., КОПЫТОВА К.Р.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у родильниц с микробной колонизацией плаценты. Изучить морфологию плаценты при ее микробной колонизации.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование, случай-контроль. В исследование были включены 128 женщин, которые были распределены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 64 пациентки, у которых при микробиологическом исследовании плаценты была выделена микрофлора. II группу (контрольную) составили 64 женщины, у которых при микробиологическом исследовании плацента была стерильна.

Результаты. При бактериологическом исследовании плаценты у 100% женщин I группы выделены факультативные анаэробы семейства *Enterobacteriaceae* – 24(37,5%), семейства *Enterococcaceae* – 19(29,7%), семейства *Staphylococcaceae* – 19(29,7%). *Candida albicans* выделены в 2(3,1%) случаях. Посев с последа у всех женщин II группы был стерильным. Роды *per vias naturalis* произошли у 61(95,3%) пациентки I группы, что достоверно выше, чем во II группе – 24(37,5%), $p = 0,001$. Частота осложнений в

послеродовом периоде у пациенток в группах достоверно не отличалась: субинволюция матки в 10(15,6%) и 4(6,3%) случаях, $p = 0,090$; лохиометра – у 4(6,3%) и 2(3,1%), $p=0,409$; раневая инфекция у 5(7,8%) и 1(1,6%) женщин I и II групп соответственно, $p=0,095$. Воспалительные изменения последа при морфологическом исследовании обнаружены у 27(42,2%) пациенток I группы, что достоверно чаще, чем у пациенток II группы – 14(21,9%), $p=0,014$.

Заключение. Микробная колонизация плаценты и воспалительные изменения последа чаще выявляются при родоразрешении *per vias naturalis*. Влияние метода родоразрешения на микробную обсемененность плаценты ставит под сомнение целесообразность использования плаценты как объекта для рутинного бактериологического исследования для санитарно-гигиенического мониторинга.

Ключевые слова: микрофлора, плацента, послеродовые гнойно-септические заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Марочко Т.Ю., Леванова Л.А., Колесникова Н.Б., Сурина М.Н., Карелина О.Б., Копытова К.Р. Клинические и морфологические параллели при микробной колонизации плаценты. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 32-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-32-37>

*Корреспонденцию адресовать:

Марочко Татьяна Юрьевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; E-mail: marochko.2006.68@mail.ru
©Марочко Т.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CLINICOPATHOLOGICAL PARALLELISM IN PLACENTAL MICROBIAL COLONIZATION

TATYANA YU. MAROCHKO**, LYUDMILA A. LEVANOVA, NATALIA B. KOLESNIKOVA, MARIA N. SURINA, OLGA A. KARELINA, KAMILA R. KOPYTOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in pregnant women with placental microbial colonization; to investigate placental morphology during the microbial colonization.

Materials and Methods. We retrospectively investigated 128 case histories of the pregnant women with or without ($n = 64$) placental microbial colonization.

Results. *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcaceae spp.* and *Staphylococcaceae spp.* were respectively isolated from placentas of 24 (37.5%), 19 (29.7%), and 19 (29.7%) women with placental microbial colonization. *Candida albicans* was isolated in 2 (3.1%) cases. All placentas excised from women without placental microbial colonization were sterile. Vaginal delivery occurred in 61 (95.3%) women with placental microbial colonization but only in 24 (37.5%) women without ($p =$

0.001). Subinvolution was revealed in 10 (15.6%) and 4 (6.3%) ($p = 0.09$), lochiometra was found in 4 (6.3%) and 2 (3.1%) ($p = 0.409$), and wound infections were observed in 5 (7.8%) and 1 (1.6%) ($p = 0.095$) women with or without placental microbial colonization, respectively. Therefore, prevalence of postpartum complications did not differ significantly between the groups. Placental inflammation was detected in 27 (42.2%) and 14 (21.9%) ($p = 0.014$) patients with or without placental microbial colonization, respectively.

Conclusions. Placental inflammation is associated with microbial colonization which is more common in women who undergo vaginal delivery.

Keywords: microbiota, placenta, postpartum infections.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Tatyana Yu. Marochko, Ludmila A. Levanova, Natalia B. Kolesnikova, Maria N. Surina, Olga A. Karelina, Kamila R. Kopytova. Clinicopathological parallelism in placental microbial colonization. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 32-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-32-37>

**Corresponding author:

Dr. Tatyana Yu. Marochko, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: marochko.2006.68@mail.ru
© Marochko T.Yu. et al.

Введение

Послеродовые гнойно-септические заболевания продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства. В структуре материнской смертности в мире доля сепсиса достигает 28% случаев [1]. Каждый десятый случай «near miss» в Кемеровской области в 2018 году был обусловлен сепсисом (10,6%). Несмотря на определение основных факторов риска развития сепсиса в акушерско-гинекологической практике и значительные успехи его терапии, смертность от сепсиса не имеет устойчивой тенденции к снижению [2-4].

В связи с этим особую социальную и экономическую значимость приобретает микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в акушерских стационарах [5].

Изучена возможность включения последа в перечень объектов микробиологического мониторинга с целью прогнозирования развития гнойно-септических заболеваний у родильниц. Выявлены достоверные отличия количественного и качественного состава микробного пейзажа центральной и краевой части последа. Установлено, что микрофлора краевой части последа с

оболочками соответствует микрофлоре, выделенной из инфекционно-воспалительных очагов у родильниц в случае развития инфекций мочевых путей и эндометрита. Полученные данные позволили рекомендовать использование последа как объекта для мониторинга для прогнозирования этиологии инфекционных осложнений, в случае их развития. В то же время взаимосвязь между микробиотой влагиалища и плаценты прослеживается не всегда [6].

Цель исследования

Изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у родильниц с микробной колонизацией плаценты. Изучить морфологию плаценты при ее микробной колонизации.

Материалы и методы

В исследование были включены 128 женщин, родоразрешенных в ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» в 2018 году.

Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. В I группу (основную) вошли 64 пациентки, у которых при микробиологиче-

ском исследовании плаценты была выделена микрофлора. II группу (контрольную) составили 64 женщины, у которых при микробиологическом исследовании плацента была стерильна.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11 с определением средней арифметической величин (М), ошибки средней величины (m) и относительных (%) величин, t-критерия Стьюдента.

Результаты

Средний возраст женщин исследуемых групп составил $30,08 \pm 5,22$ лет и $30,48 \pm 4,38$ лет в I и II группах соответственно ($p=0,953$).

Социальный «портрет» пациенток обеих групп не отличался. Большинство женщин исследуемых групп проживали в городе – 46 (71,9%) и 45 (70,3%), $p=0,846$, имели высшее образование – 43 (67,2%) и 37 (57,8%), $p=0,274$, имели постоянную работу – 45 (70,3%) и 41 (64,1%), $p=0,452$ соответственно в I и II группах. Отсутствие вредных привычек отмечено у 56 (12,5%) женщин I группы и у 50 (21,9%) – из группы контроля, $p=0,160$.

Среди исследуемых пациенток преобладали повторнородящие – в I группе 48 (75,0%), во II группе – 50 (78,2%) женщин, $p=0,677$. У 9 (14,1%) пациенток основной группы и 13 (20,3

%) женщин контрольной группы в анамнезе отмечено 2 и более эпизодов внутриматочных инвазивных вмешательств, $p=0,349$.

Сопутствующая хроническая экстрагенитальная патология была представлена заболеваниями щитовидной железы – 9 (14,1%) и 9 (14,1%) в I и II группах соответственно, $p=1,0$ и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 5 (7,8%) и 10 (15,6%), $p=0,170$. Анамнестические факторы риска обсеменения последа у родильниц представлены в **таблице 1**.

Бактериологическое исследование содержимого влагалища на амбулаторном этапе в I триместре беременности было проведено у 45 (70,3%) пациенток основной группы и 35 (54,7%) женщин контрольной группы, $p=0,068$.

Спектр выделенных из влагалища микроорганизмов во время беременности представлен на **рисунке 1**.

Пациентки контрольной группы достоверно чаще имели рубец на матке – 2 (3,1%) и 20 (31,3%), $p=0,001$, что повлияло на выбор метода родоразрешения. Роды per vias naturalis произошли у 61 (95,3%), пациенток I группы, что достоверно выше, чем во II группе – 24 (37,5%), $p=0,001$.

Большинство детей родились в удовлетворительном состоянии – 53 (82,82%) и 52 (81,2%), $p=0,818$. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни – $8,09 \pm 0,84$ баллов и $7,92 \pm 1,06$ баллов, $p=0,900$, на 5 минуте жизни – $9,22 \pm 0,69$

Таблица 1.

Факторы риска обсеменения последа у родильниц

Table 1.

Risk factors of placental microbial colonization in postpartum women

Признак Feature	I группа Women with placental microbial colonization (n = 64)	II группа Women without placental microbial colonization (n = 64)	p
Очаги хронической инфекции Chronic infections			
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	8 (12,5%)	10 (15,6%)	0,612
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов Ear, nose, and throat infections	6 (9,4%)	9 (14,1%)	0,410
Инфицирование вирусом простого герпеса Herpes simplex virus infections	14 (21,9%)	12 (18,7%)	0,661
Осложнения беременности Pregnancy complications			
Респираторная инфекция во время беременности Respiratory infections	34 (53,1%)	36 (56,2%)	0,723
Плацентарная недостаточность Placental insufficiency	52 (81,3%)	59 (92,2%)	0,069
Многоводие Polyhydramnios	9 (14,1%)	9 (14,1%)	1,0

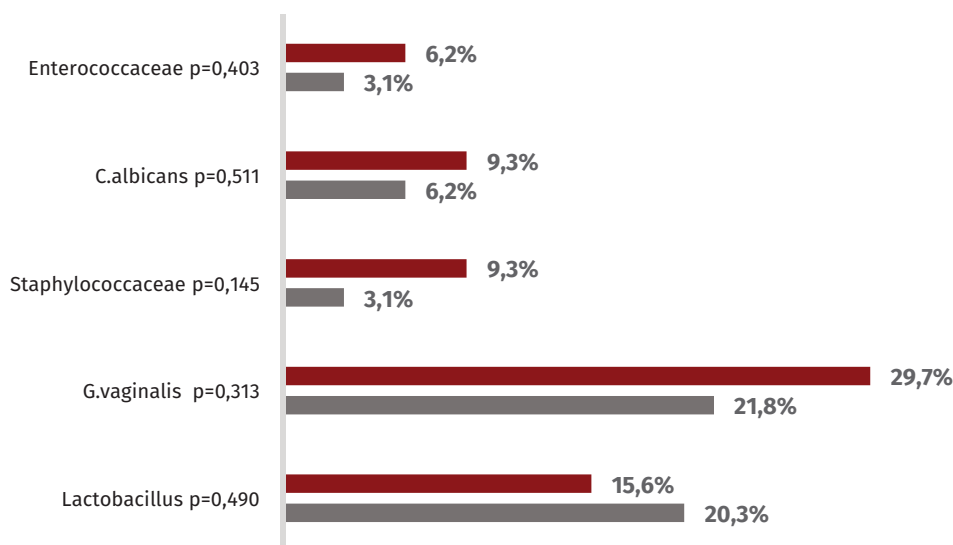


Рисунок 1.

Микрофлора влагалища в I триместре беременности у обследованных женщин

Figure 1.

Vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy in women with or without placental microbial colonization

баллов и $9,17 \pm 0,94$, $p=0,965$, баллов в I и II группах соответственно, что не имело достоверных отличий.

С одинаковой частотой у новорожденных исследуемых групп встречались: церебральная ишемия – 30(46,8%) и 30 (46,8%) ($p=1,0$), малые аномалии сердца 8(12,5%) и 11(17,2%), $p=0,456$, врожденные пороки развития 7(10,9%) и 11(17,2%), $p=0,310$.

По 1 случаю внутриутробной инфекции с поражением легких (пневмония) были зарегистрированы у новорожденных обеих групп. С диагнозом «здоров» выписано 19(29,7%) новорожденных I группы и 14(21,9%) детей II группы, что не имело достоверной разницы, $p=0,313$.

Средняя длительность пребывания в акушерском стационаре была одинаковой – $5,84 \pm 4,16$ дней и $5,34 \pm 1,71$ дней, $p=0,911$.

Частота осложнений в послеродовом периоде у пациенток в группах достоверно не отличалась: субинволюция матки в 10(15,6%) и 4(6,3%) случаях, $p=0,090$, лохиометра – у 4(6,3%) и 2(3,1%), $p=0,409$, раневая инфекция – у 5(7,8%) и 1(1,6%) женщин I и II групп соответственно, $p=0,095$.

При бактериологическом исследовании плаценты у 100% женщин I группы выделены факультативные анаэробы. Посев с плаценты у всех женщин II группы был стерильным. Микробный пейзаж плаценты пациенток основной группы представлен на рисунке 2.

Следует отметить, что доминирующие в биотопе плаценты микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* не были выделены среди микрофлоры влагалища в I триместре беременности (рисунок 3)

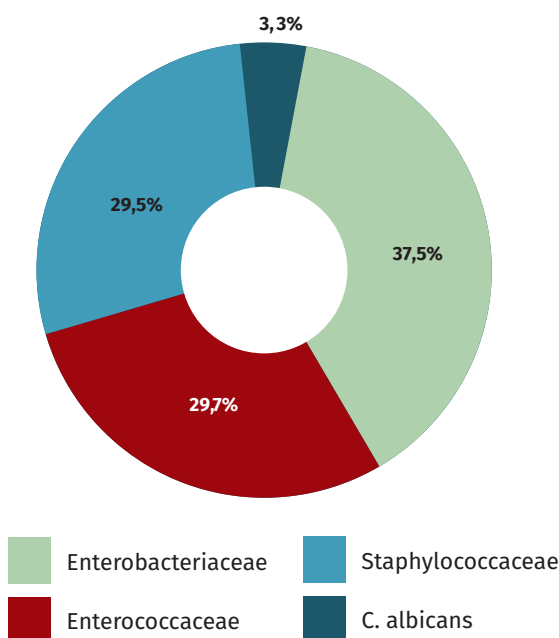


Рисунок 2.

Микробный пейзаж плаценты пациенток основной группы

Figure 2.

Microbial landscape of placenta in women with placental microbial colonization

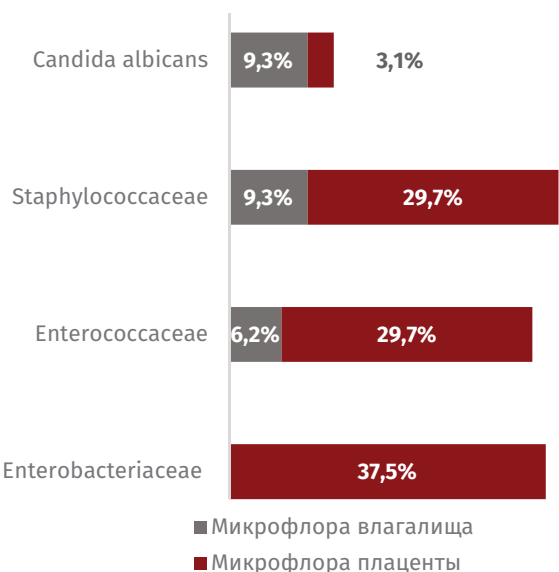


Рисунок 3.

Микрофлора влагалища и плаценты у пациенток основной группы

Figure 3.

Vaginal and placental microbiota in women with placental microbial colonization

Таблица 2.

Результаты морфологического исследования последа

Table 2.

Pathology examination of the placenta

	I группа <i>Women with placental microbial colonization (n = 64)</i>	II группа <i>Women without placental microbial colonization (n = 64)</i>	p
Зрелая плацента III триместра беременности <i>Mature placenta at the third trimester</i>	2 (3,1%)	7 (10,9%)	0,084
Хроническая плацентарная недостаточность <i>Chronic placental insufficiency</i>	49 (76,5%)	57 (89,1%)	0,061
Воспалительные изменения последа <i>Placental inflammation</i>	27 (42,2%),	14 (21,9%)	0.014
Амниотический тип воспаления <i>Intra-amniotic infection</i>	13 (20,3%)	11 (17,2%)	0,651
Смешанный тип воспаления с преобладанием паренхиматозного <i>Combined inflammation</i>	14 (21,9%)	6 (9,4%)	0,052

Результаты морфологического исследования последа у пациенток исследуемых групп представлены в **таблице 2**.

Паренхиматозный тип воспаления последа был представлен базальным децидуитом, субхориальным интервиллизитом, виллизитом, кроме того, у женщин основной группы в 6(9,4%) случаях обнаруживался сосудистостроительный фуникулит.

Обсуждение

Проведенное исследование показало отсутствие достоверной разницы у пациенток исследованных групп по таким показателям, как средний возраст, социальный статус, паритет, сопутствующая экстрагенитальная патология, биоценоз влагалища в 1 триместре, наличие факторов риска инфицирования последа, частота осложнений в послеродовом периоде, длительность пребывания в стационаре, состояние новорожденных и течение раннего неонатального периода.

В то же время пациентки основной группы достоверно чаще были родоразрешены *per vias naturalis* – 61(95,3%), чем пациентки группы контроля – 24(37,5%), $p=0,001$. Выделение микрофлоры с плаценты у всех женщин основной группы и достоверное увеличение у них

морфологических признаков воспалительных изменений последа предполагает, по-нашему мнению, интранатальный характер обсеменения последа.

Учитывая, что бактериальное обсеменение плаценты и воспалительные изменения последа сопутствуют, в основном, естественным родам, целесообразность рутинного бактериологического исследования плаценты для санитарно-гигиенического мониторинга представляется сомнительной.

Проведение бактериологического исследования последа может быть показано родильницам высокой группы риска гнойно-септических послеродовых осложнений [7].

Заключение

Проведенное исследование показало, что микробная колонизация плаценты и воспалительные изменения последа чаще выявляются при родоразрешении через естественные родовые пути. Влияние метода родоразрешения на микробную обсемененность плаценты ставит под сомнение целесообразность использования плаценты как объекта для рутинного бактериологического исследования для санитарно-гигиенического мониторинга.

Литература / References:

- Albright CM, Mehta ND, Rouse DJ, Hughes BL. Sepsis in Pregnancy: Identification and Management. *J Perinat Neonat Nurs*. 2016; 30(2):95-105. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000159
- Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenham HA Incidence of and Risk Factors for Sepsis Mortality in Labor, Delivery, and after birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(8):1201-1206. DOI: 10.1111/jog.12710
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Кан Н.Е., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Септические осложнения в акушерстве. *Проблемы репродукции*. 2018;24(56):358-391. [Adamyany LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Gelfand BR, Kulikov AV, Kan NE, Protsenko DN, Pyregov AV, Serov VN, Tyutyunnik VL, Filippov OS, Shifman EM. Septic complications in obstetrics. *Problemy reproduktiv.* 2018;24(56):358-391. (In Russ.).]
- Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Брусина Е.Б., Григорьев Е.В., Зеленина Е.М., Евтушенко И.Д., Новикова О.Н. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве. *Проблемы репродукции*.

- 2018;24(56):191-215). [Adamyan LV., Filippov OS., Artymuk NV, Belokrinskaya TE., Brusina EB., Grigoriev EV, Zelenina EM, Evtushenko ID, Novikova ON. Purulent inflammatory diseases and sepsis in obstetrics. *Problemy reproduktiv. 2018;24(56):191-215. (In Russ.)*]
5. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Дарына М.Г., Егорова С.А., Макарова М.А. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;1(74):9-14. [Svetlichnaya YS., Kolosovskaya EN., Kaftyreva LA., Darina MG., Egorova SA., Makarova MA. Microbiological monitoring in the system of epidemiological surveillance of hospital infections. *Epidemiologiya i vaksino-profilaktika. 2014;1(74):9-14. (In Russ.)*]*
 6. Фельдблюм И.В., Захарова Ю.А., Деменко С.Г. Научное обоснование бактериологического исследования послеродовых в системе микробиологического мониторинга для прогнозирования развития гнойно-септических инфекций у родильниц в ранний послеродовой период. *Медицинский альманах. 2013;2(26):53-56. [Feldblyum IV, Zakharov YuA, Demenko GS. Scientific bases of bacteriological examination of an afterbirth in the system of microbiological monitoring for the prognosis of the development of purulent-septic infections of parturient women at the early afterbirth period. *Meditsinskii al'manakh. 2013;2(26):53-56. (In Russ.)*]*
 7. Агарев А.Е., Здольник Т.Д., Коваленко М.С., Зотов В.В. Прогнозирование развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у родильниц. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2017;25(4):565-574. [Agarev AE., Scolnik TD, Kovalenko MS, Zotov VV. Forecasting development of the infections connected with rendering medical care in postpartum women. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova. 2017;25(4):565-574. (In Russ.)*. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174565-574>

Сведения об авторах

Марочко Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: идея, написание статьи..

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Леванова Людмила Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: микробиологические исследования.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Колесникова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: работа с литературными источниками.

ORCID: 0000-0001-6563-5507

Сурина Мария Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: обработка материала.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Карелина Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0003-2506-9250

Копытова Камила Рафаиловна – клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

ORCID: 0000-0002-4116-2730

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Tatyana U. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; processed the data.

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the microbiological examination.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Dr. Natalia B. Kolesnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search.

ORCID: 0000-0001-6563-5507

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: processed the data.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2506-9250

Dr. Kamila R. Kopytova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-4116-2730

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-38-46>

ИСХОДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА 3 СТЕПЕНИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

КОРОТКЕВИЧ О.С.¹, МОЗЕС В.Г.*², ЭЙЗЕНАХ И.А.³, СОЛОВЬЕВ А.В.⁴, ВЛАСОВА В.В.⁴

¹ ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №29», г. Новокузнецк, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

³ ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №1», г. Новокузнецк, Россия

⁴ ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы. Сплошным методом были отобраны 86 женщин пожилого возраста (от 60 до 75 лет), страдающие недостаточностью мышц тазового дна (НМТД) 3 степени, которые были разделены на две группы. В группе J (n=56) пациентки получали оперативное лечение: коррекция пролапса сетчатым имплантом трансвагинальным доступом с трансобтураторной фиксацией, леваторопластика. В группе Н (n=30) пациентки отказались от оперативного лечения. Оценка эффективности проводилась через 12 месяцев: выявлялось явное и скрытое недержание мочи при напряжении при помощи кашлевого теста и пробы Вальсальвы; интенсивность жалоб измерялась при помощи шкалы NRS; проводилась оценка качества жизни при помощи опросника PFDI-20. В качестве **первичного исхода** оперативного лечения оценивалась частота клинических симптомов НМТД через 12 месяцев, в качестве **вторичных исходов** изучались частота скрытого и явного недержания мочи и качество жизни при помощи опросника PFDI-20 через 12 месяцев после лечения.

Результаты. Через 12 месяцев после лечения у пациенток группы J отмечалось стати-

стически значимое снижение частоты и интенсивности жалоб и симптомов НМТД. Показатели шкалы пролапса тазовых органов POP-DI в группе J через 12 месяцев после лечения были лучше и составили 8,3 (4,2;12,5) балла в группе J и 79,2 (79,2;100) балла в группе Н, $U_{[56;30]}=2145$, $p=0,001$; показатели шкалы коло-ректально-анальных симптомов CRAD-8 составили 6,2 (3,1;6,2) балла в группе J и 68,8 (62,5;71,9) балла в группе Н, $U_{[56;30]}=1967$, $p=0,742$; показатели шкалы симптомов недержания мочи UDI-6 составили 8,3 (4,2;8,3) балла в группе J и 83,3 (79,2;87,5) балла в группе Н, $U_{[56;30]}=2145$, $p=0,001$. Общее значение PFDI-20 составило 22,8 (11,5;27) балла в группе J и 227,2 (226,1;251) балла в группе Н, $U_{[56;30]}=2155$, $p=0,001$.

Заключение. Хирургическая коррекция пролапса с применением сетчатых имплантов является эффективным методом лечения НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста.

Ключевые слова: недостаточность мышц тазового дна, пожилой возраст.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Короткевич О.С., Мозес В.Г., Эйзенах И.А., Соловьев А.В., Власова В.В. Исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 38-46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-38-46> <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-38-46>

*Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич, Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; E-mail: vadimmoses@mail.ru
©Мозес В.Г. и др.

ORIGINAL RESEARCH

VAGINAL MESH SURGERY IS EFFICIENT TO TREAT PELVIC ORGAN PROLAPSE GRADE 3 IN ELDERLY WOMEN

OLESYA S. KOROTKEVICH¹, VADIM G. MOZES^{**2}, IGOR A. EIZENAKH³, ALEXANDR V. SOLOVIEV⁴, VERONIKA V. VLASOVA⁴

¹Novokuznetsk City Clinical Hospital №29, Novokuznetsk, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk, Russian Federation

⁴Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the surgical treatment of pelvic organ prolapse grade 3 in elderly women.

Materials and Methods. We consecutively recruited 86 elderly women (60 to 75 years old) suffering from pelvic organ prolapse grade 3. Out of them, 56 patients underwent vaginal mesh surgery while 30 refused surgical treatment. After 1 year, we assessed stress urinary incontinence using a cough test and Valsalva maneuver. Pain intensity was measured using the Numeric Rating Scale whereas quality of life was assessed by Pelvic Floor Disability Index (PDFI-20). The primary outcome measure was the prevalence of pelvic organ prolapse symptoms while the secondary outcome measure was the frequency of stress urinary incontinence and low quality of life upon 1 year of follow-up.

Results. After 1 year of follow-up, patients who received a surgical treatment were characterized by a statistically significant decrease in both frequency and intensity of complaints and symp-

toms of pelvic organ prolapse. Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory score was 8.3 (4.2-12.5) and 79.2 (79.2-100) in patients with or without surgical treatment respectively. Similar results were showed using Colorectal-Anal Distress Inventory score (6.2 (3.1-6.2) and 68.8 (62.5-71.9) and Urinary Distress Inventory score (8.3 (4.2-8.3) and 83.3 (79.2-87.5), in treated and untreated individuals, respectively. Total Pelvic Floor Disability Index score was 22.8 (11.5-27.0) in women who underwent a vaginal mesh surgery and 227.2 (226.1-251.0) in those who did not. All indicated differences were statistically significant.

Conclusions. Vaginal mesh surgery is efficient for the treatment of pelvic organ prolapse grade 3 in elderly women.

Keywords: pelvic prolapse, elderly women.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Olesya S. Korotkevich, Vadim G. Mozes, Igor A. Eizenakh, Alexandr V. Soloviev, Veronika V. Vlasova. Vaginal mesh surgery is efficient to treat pelvic organ prolapse grade 3 in elderly women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 38-46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-38-46>

**Corresponding author:

Vadim G. Mozes, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: vadimmoses@mail.ru

© Mozes V.G. et al.

Введение

Недостаточность мышц тазового дна (НМТД) у женщин является актуальной проблемой современной гинекологии и урологии. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и ассоциировано с такими неприятными для пациентки симптомами, как мочевая и каловая инконтиненция, диспареуния, хроническая тазовая боль [1]. Особенно выражены эти симптомы при крайней степени НМТД, что значительно снижает качество жизни больных [2].

Общепринятым лечением НМТД 3 степени

являются хирургические методы коррекции пролапса и недержания мочи, однако их эффективность оценивалась на общепопуляционных исследованиях, в которых больные чаще всего не ранжировались по возрасту [3]. Между тем, лечение больных пожилого возраста требует особых подходов, ведь с возрастом у людей растет число заболеваний, формируя у них феномен коморбидности и полиморбидности, часто наблюдается быстрое истощение компенсаторных механизмов, обусловленное старостью и выраженностью инволютивных процессов в репродук-

тивной системе, что может негативно повлиять на исходы лечения и реабилитации [4]. Все это определило цель исследования.

Цель исследования

Оценить исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Сплошным методом были отобраны 86 женщин пожилого возраста (от 60 до 75 лет), страдающие НМТД 3 степени. Диагноз НМТД 3 степени устанавливался на основе клинических, инструментальных и лабораторных исследований в соответствии с позицией N81.2 – N81.4 МКБ-10.

Исследование включало два визита.

Визит 1 проводился на этапе самостоятельного обращения пациенток в лечебное учреждение для консультирования по поводу лечения НМТД. **Критериями включения** на этом этапе исследования являлись: возраст от 60 до 75 лет, НМТД 3 степени; информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний МКБ-10; наличие показаний и отсутствие противопоказаний для консервативного лечения НМТД. **Критериями исключения** на этом этапе исследования являлись: отсутствие НМТД или наличие НМТД 1-2 степени; возраст менее 60 лет, отказ от обследования и лечения; наличие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10).

Всем пациенткам с НМТД 3 степени было предложено оперативное лечение – коррекция пролапса сетчатым имплантом трансвагинальным доступом с трансобтураторной фиксацией, леваторопластика.

После этого все женщины были разделены на две группы: группу Е (n=51), группу F (n=43).

Критерием включения в группу J (n=56) являлось согласие пациентки на оперативное лечение, **критерием исключения из группы J** являлся отказ пациентки от оперативного лечения.

Критерием включения в группу H (n=30) являлся отказ пациентки от лечения.

У всех женщин проводилось социологическое исследование, включающее анкетирование и интервьюирование при помощи стандартизированной анкеты. Объем инструментально-лабораторного исследования всех женщин соответствовал рубрике «Опущение и выпадение внутренних половых органов в сочетании с недержанием мочи или без» Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Визит 2 проводился через 12 месяцев после оперативного лечения. На данном визите проводилось социологическое исследование при помощи стандартизированной анкеты.

У всех пациенток на первом и втором визите оценивалась степень НМТД при помощи объективной оценки по Baden-Walker и POP-Q; выявлялось явное и скрытое недержание мочи при напряжении при помощи кашлевого теста и пробы Вальсальвы; интенсивность жалоб измерялась при помощи шкалы NRS; проводилась оценка качества жизни при помощи опросника PFDI-20.

В качестве **первичного исхода** оперативного лечения оценивалась частота клинических симптомов НМТД на 2 визите. В качестве **вторичных исходов** оперативного лечения оценивалась частота скрытого и явного недержания мочи и качество жизни при помощи опросника PFDI-20 на втором визите.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Абсолютные значения, представленные дискретными показателями, описывались медианой (Me) и межквартильным интервалом, относительные величины – процентными долями. При сравнении количественных признаков более двух независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Оценка статистической значимости частотных различий в независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

Пациентки в исследуемых группах были сопоставимы по большинству критериев. Средний возраст женщин статистически значимо не различался и составил $67,6 \pm 4,6$ лет в группе J, $68,4 \pm 4,4$ лет в группе Н ($U_{[56;30]} = 762$, $p=0,482$).

Результаты анализа соматического анамнеза не выявили статистически значимого различия в частоте соматической патологии у пациенток обеих групп: патология сердечно-сосудистой системы встречалась у 71,4 % в группе J и у 83,3 % в группе Н, $p=0,220$; патология органов мочевыделительной системы выявлена у 3,5 % в группе J и у 13,3 % в группе Н, $p=0,09$; патология дыхательной системы встречалась у 17,8 % в группе J и у 33,3 % в группе Н, $p=0,105$; патология желудочно-кишечного тракта выявлена у 14,2 % в группе J и у 16,6 % в группе Н, $p=0,768$.

Результаты анализа акушерско-гинекологического анамнеза показали, что по большинству критериев пациентки исследуемых групп статистически значимо не различались. Большинство женщин в исследуемых группах были замужем – 67,8 % в группе J и 70 % в группе Н, $p=0,838$. Роды в анамнезе имели 100 % женщин в группе J и в группе Н; оперативным путем были родоразрешены 5,3 % в группе J и 8,1 % в группе Н, $p=0,197$.

Медиана количества родов через естественные родовые пути в исследуемых группах статистически значимо не различалась и составила 1 (0;1) в группе J и 1 (0;1) в группе Н, $U_{[56;30]} = 3424$, $p=0,527$. Медиана количества родов оперативным путем в исследуемых группах статистически значимо не различалась и составила 0 (0;0) в группе J и 0 (0;0) в группе Н, $U_{[56;30]} = 3034$, $p=0,478$. Ро-

ды крупным плодом выявлены у 5,3 % в группе J и 3,3 % в группе Н, $p=0,871$. Акушерский травматизм (разрывы промежности 2-3 степени, наложение акушерских щипцов) выявлен у 10,7 % в группе J и 3,3 % в группе Н, $p=0,232$.

Медицинские аборт в анамнезе имели 47,1 % в группе Е и 32,5 % в группе F, $p=0,153$; медиана медицинских абортов составила 0 (0;1) в группе Е и 0 (0;1) в группе F, $U_{[51;43]} = 641$, $p=0,472$.

Менопауза выявлена у 100 % в обеих группах, медиана длительности менопаузы составила 23 (22;24) года в группе J и 23 (22;25) года в группе Н, $U_{[56;30]} = 863$, $p=0,597$. МГТ терапию получали 5,3 % в группе J и 0 % в группе Н, $p=0,196$.

Медицинские аборт в анамнезе имели 35,7 % в группе J и 33,8 % в группе Н, $p=0,825$; медиана медицинских абортов составила 0 (0;1) в группе J и 0 (0;1) в группе Н, $U_{[56;30]} = 3043$, $p=0,324$.

Медиана длительности менопаузы составила 23 (22;24) года в группе J и 23 (22;25) года в группе Н, $U_{[56;30]} = 863$, $p=0,597$. МГТ терапию получали 5,3 % в группе J и 0 % в группе Н, $p=0,196$.

Регулярной половой жизнью на момент обследования жили 14,2 % в группе J и 13,3 % в группе Н, $p=0,903$.

При объективном исследовании избыточную массу тела (ИМТ = 25-29,9) имели 32,1% женщин группы J и 33,3% женщин группы Н, $p=0,910$; ожирение (ИМТ более 30) имели 19,6% женщин группы J и 26,6% женщин группы Н, $p=0,454$.

Женщины обеих групп на визите 1 испытывали жалобы, связанные с НМТД (таблица 1).

Жалобы Complaints	Группа J Patients who underwent a vaginal mesh surgery (n = 56)		Группа Н Patients who refused a surgical treatment (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Ощущение инородного тела Foreign body sensation	50	89,2	29	96,6	0,232
Недержание мочи Urinary incontinence	46	82,1	21	70	0,195
Тазовая боль Pelvic pain	44	78,5	25	83,3	0,597
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	31	55,3	23	76,6	0,051
Затрудненное мочеиспускание Difficult urination	8	14,2	4	13,3	0,903
Сухость во влагалище Vaginal dryness	39	69,6	20	66,6	0,776
Диспареуния Dyspareunia	44	78,5	18	60	0,067

Таблица 1.

Структура жалоб у пациенток в исследуемых группах

Table 1.

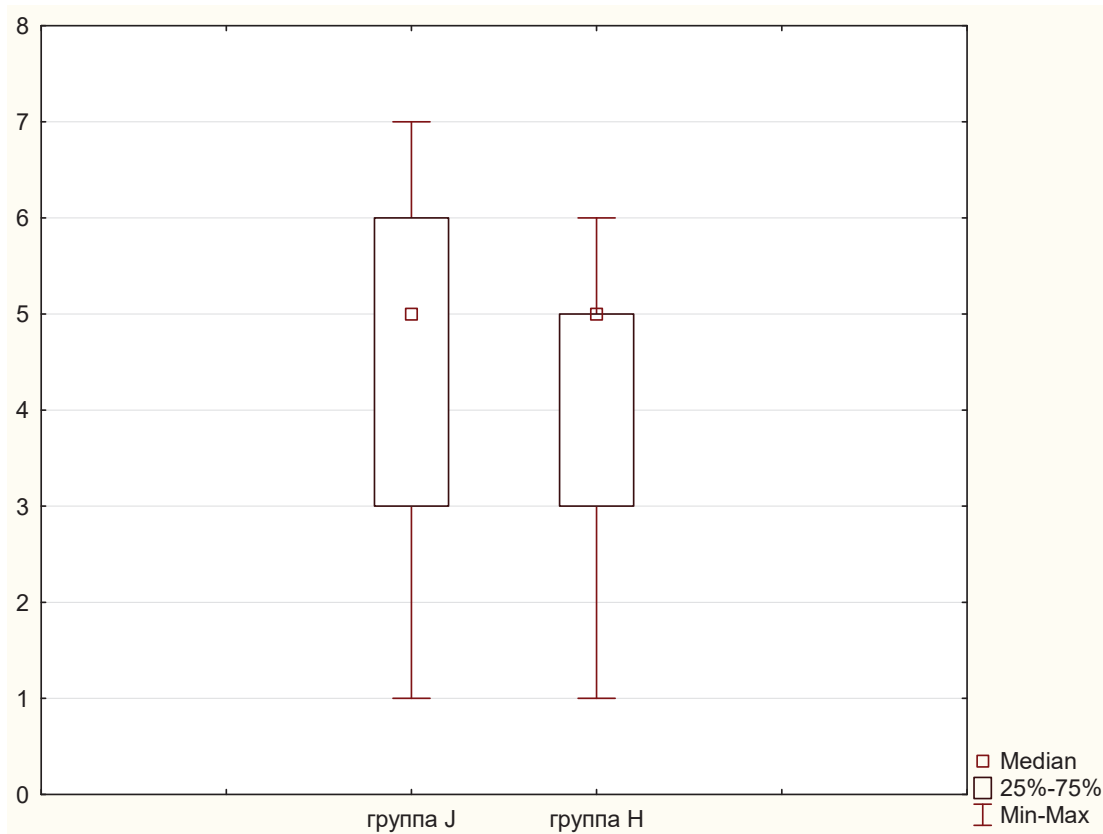
Complaints of the patients in both studied groups at the admission

Рисунок 1.

Показатели интенсивности жалоб у исследуемых женщин по шкале NRS (визит 1)

Figure 1.

Pain intensity in the studied women by means of Numeric Rating Scale at the admission



Структура жалоб у женщин обеих групп статистически значимо не различалась. Ведущими жалобами у пациенток обеих групп были ощущение инородного тела во влагалище (89,2 % в группе J и 96,6 % в группе H, $p=0,232$), недержание мочи (82,1 % в группе J и 70 % в группе H, $p=0,195$), тазовая боль (78,5 % в группе J и 83,3 % в группе H, $p=0,597$) и диспареуния (78,5 % в группе J и 60 % в группе H, $p=0,067$).

Показатели интенсивности жалоб на визите 1 у исследуемых женщин по шкале NRS представлены на **рисунке 1**

Интенсивность жалоб у пациенток обеих групп статистически значимо не различалась и составила 5 (3;6) баллов в группе J и 5 (3;5) баллов в группе H, $U_{[56;30]}=823,5$, $p=0,992$.

Половую жизнь вследствие НМТД ограничивали 78,5 % женщин группы J и 60 % женщин группы H, $p=0,067$.

Показатели качества жизни у женщин обеих групп на визите 1 с использованием короткой формы реестра расстройств со стороны тазового дна PFDI-20 представлены на **рисунке 2**.

По результатам анкетирования показатели качества жизни у женщин обеих групп на визите 1 статистически значимо не различались.

Показатели шкалы пролапса тазовых органов POPDI составили 91 (75;95) балл в группе

J и 77 (75;91) баллов в группе H, $U_{[56;30]}=656,5$, $p=0,097$; показатели шкалы колоректально-анальных симптомов CRAD-8 составили 68 (68;71) баллов в группе J и 62 (59;71) балла в группе H, $U_{[56;30]}=518$, $p=0,068$; показатели шкалы симптомов недержания мочи UDI-6 составили 83 (79;83) баллов в группе J и 79 (70;83) баллов в группе H, $U_{[56;30]}=697$, $p=0,198$.

Общее значение PFDI-20 составило 245 (226;246) баллов в группе J и 226 (205;241) баллов в группе H, $U_{[56;30]}=474,5$, $p=0,051$.

Результаты гинекологического исследования на визите 1 представлены в **таблице 2**.

Жалобы женщин обеих групп на визите 2 через 12 месяцев после оперативного лечения НМТД представлены в **таблице 3**.

Структура жалоб у женщин обеих групп на визите 2 статистически значимо различалась: у пациентов группы J реже встречались все симптомы НМТД.

Показатели интенсивности жалоб на визите 2 у исследуемых женщин по шкале NRS представлены на **рисунке 3**.

Статистически значимого различия в интенсивности симптомов у пациенток обеих групп не выявлено: 5 (3;6) баллов в группе J и 5 (3;5) баллов в группе H, $U_{[56;30]}=823,5$, $p=0,992$.

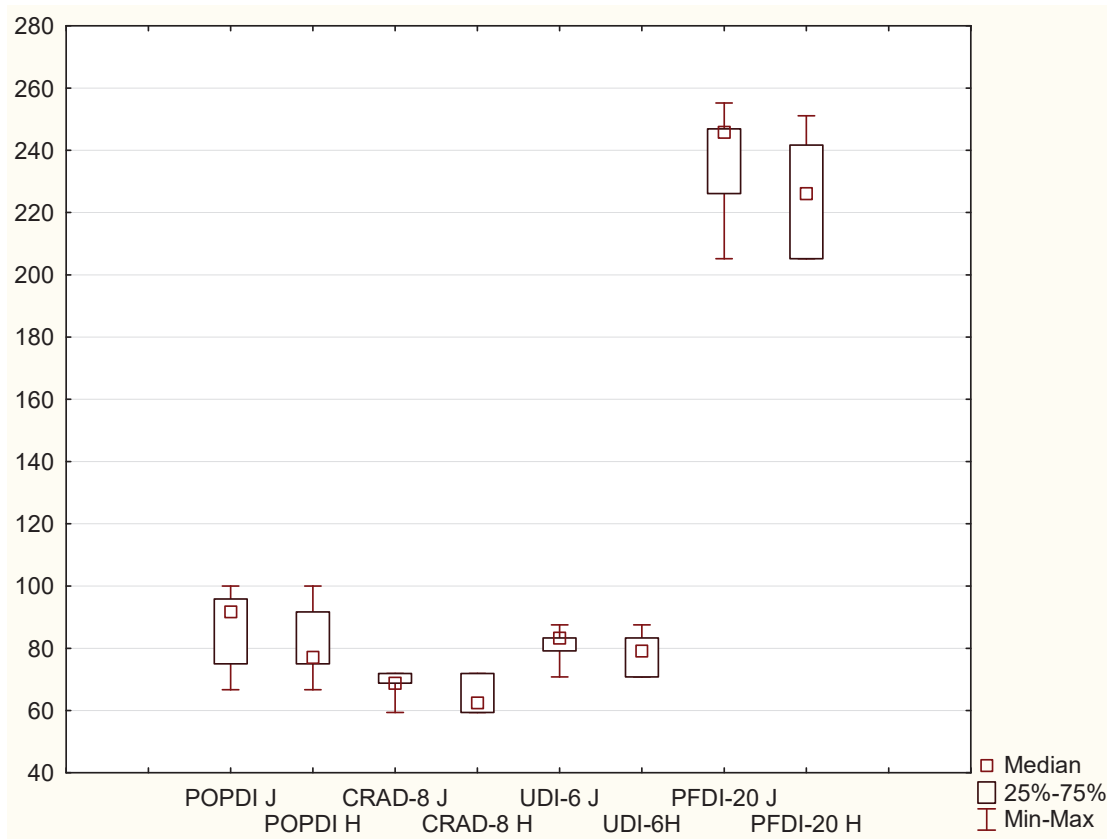


Рисунок 2.

Показатели шкал симптомов качества жизни с использованием короткой формы PFDI-20 (визит 1)

Figure 2.

Quality of life at the admission measured by Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory score

Показатель Feature	Группа J Patients who underwent a vaginal mesh surgery (n = 56)		Группа H Patients who refused a surgical treatment (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Атрофический кольпит <i>Atrophic colpitis</i>	30	53,5	20	66,6	0,240
Декубитальная язва <i>Decubitus ulcer</i>	3	5,3	3	10	0,420
Кашлевая проба <i>Cough test</i>	56	100	30	100	-
Проба Вальсальвы <i>Valsalva maneuver</i>	52	92,8	28	93,3	0,930

Таблица 2.

Результаты гинекологического исследования пациенток обеих групп (визит 1)

Table 2.

Gynecological examination of the patients in both studied groups at the admission

Жалобы Complaints	Группа J Patients who underwent a vaginal mesh surgery (n = 56)		Группа H Patients who refused a surgical treatment (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Ощущение инородного тела <i>Foreign body sensation</i>	3	5,3	30	100	0,001
Недержание мочи <i>Urinary incontinence</i>	2	3,5	22	73,3	0,001
Тазовая боль <i>Pelvic pain</i>	7	12,5	24	80	0,001
Учащенное мочеиспускание <i>Frequent urination</i>	9	16,1	26	86,6	0,001
Затрудненное мочеиспускание <i>Difficult urination</i>	1	1,7	4	13,3	0,029
Сухость во влагалище <i>Vaginal dryness</i>	4	7,1	12	40	0,001
Диспареуния <i>Dyspareunia</i>	4	7,1	16	53,3	0,001

Таблица 3.

Структура жалоб у пациенток в исследуемых группах (визит 2)

Table 3.

Complaints of the patients in both studied groups after 1 year of follow-up

Рисунок 3.

Показатели интенсивности жалоб у исследуемых женщин по шкале NRS (визит 2).

Figure 3.

Pain intensity in the studied women by means of Numeric Rating Scale after 1 year of follow-up

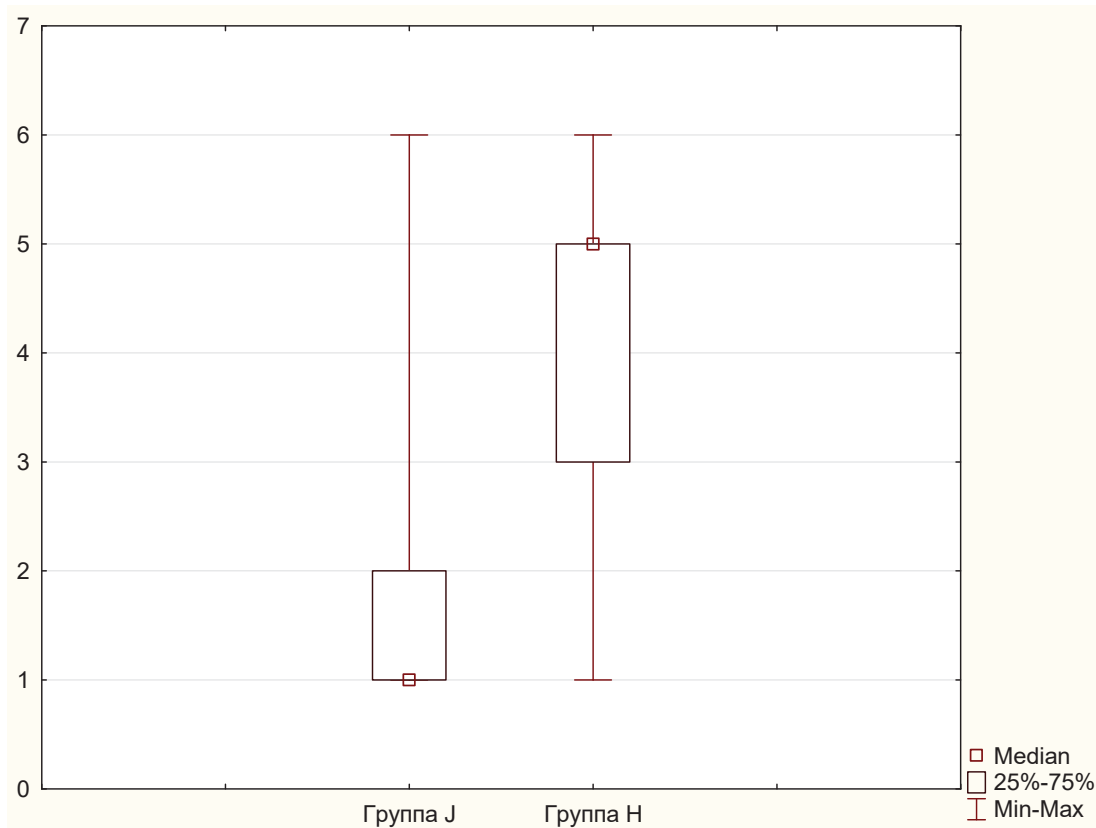
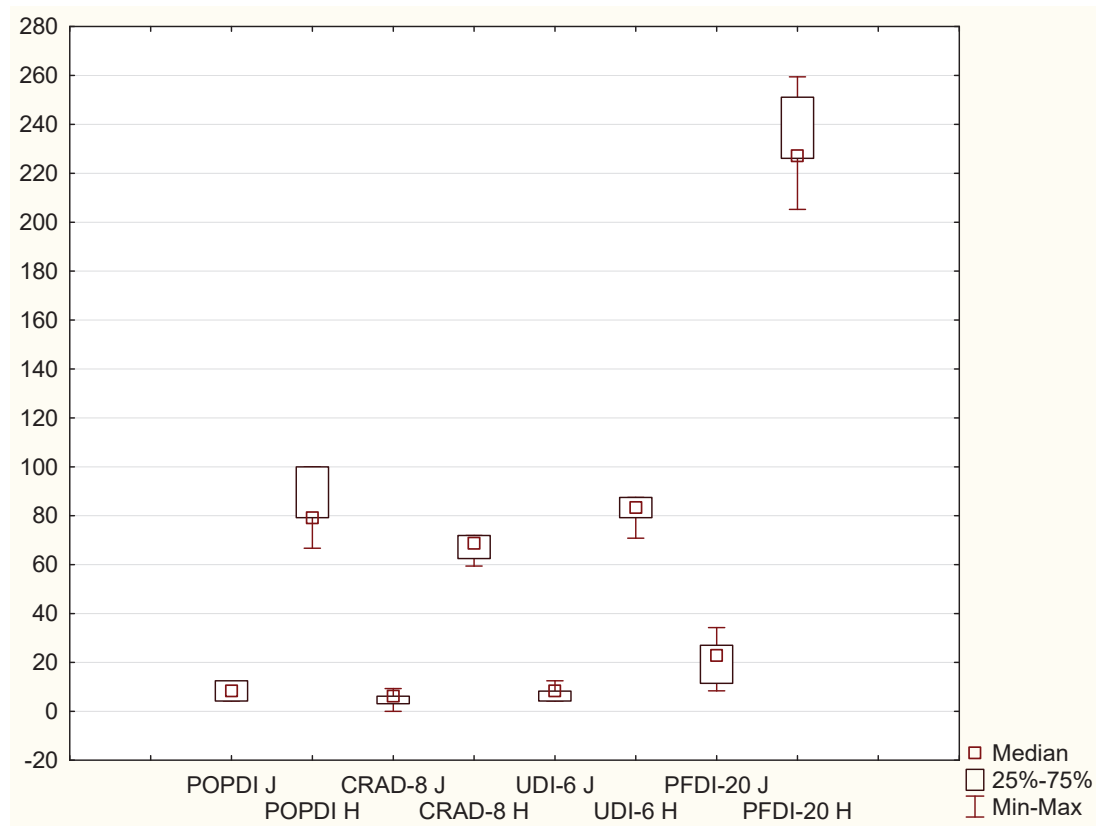


Рисунок 4.

Показатели шкал симптомов качества жизни с использованием короткой формы PFDI-20 (визит 2).

Figure 4.

Quality of life after 1 year of follow-up measured by Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory score



Половую жизнь вследствие НМТД ограничили 78,5 % женщин группы J и 60 % женщин группы H, $p=0,067$.

Показатели качества жизни у женщин обеих групп на визите 2 с использованием короткой формы реестра расстройств со стороны тазового дна представлены на **рисунке 4**.

По результатам анкетирования на визите 2 у женщин группы J произошло улучшение всех показателей качества жизни. Показатели шкалы пролапса тазовых органов POP-DI составили 8,3 (4,2;12,5) балла в группе J и 79,2 (79,2;100) балла в группе H, $U_{[56;30]}=2145$,

$p=0,001$; показатели шкалы колоректально-анальных симптомов CRAD-8 составили 6,2 (3,1;6,2) балла в группе J и 68,8 (62,5;71,9) балла в группе H, $U_{[56;30]}=1967$, $p=0,742$; показатели шкалы симптомов недержания мочи UDI-6 составили 8,3 (4,2;8,3) балла в группе J и 83,3 (79,2;87,5) балла в группе H, $U_{[56;30]}=2145$, $p=0,001$.

Общее значение PFDI-20 составило 22,8 (11,5;27) балла в группе J и 227,2 (226,1;251) балла в группе H, $U_{[56;30]}=2155$, $p=0,001$.

Результаты гинекологического исследования на визите 2 представлены в **таблице 4**.

Показатель Feature	Группа J Patients who underwent a vaginal mesh surgery (n = 56)		Группа H Patients who refused a surgical treatment (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Атрофический кольпит Atrophic colpitis	8	14,2	21	70	0,001
Декубитальная язва Decubitus ulcer	0	0	30	100	0,001
Кашлевая проба Cough test	0	0	30	100	0,001
Проба Вальсальвы Valsalva maneuver	0	0	7	23,3	0,002

Таблица 4.

Результаты гинекологического исследования пациенток обеих групп (визит 2)

Table 4.

Gynecological examination of the patients in both studied groups after 1 year of follow-up

Обсуждение

По мнению экспертов ВОЗ, у пациентов пожилого возраста часто наблюдается одновременное течение нескольких патологических процессов, быстрая декомпенсация и осложненное течение заболеваний, что требует особых подходов в их лечении и реабилитации [5]. Результаты проведенного исследования подтверждают это мнение – у женщин пожилого возраста НМТД 3 степени сочеталось с патологией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, избыточной массой тела и ожирением, атрофическим кольпитом. Клиническое течение НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста на первом визите характеризовалось высокой частотой синдрома мочевой инконтиненции, диспареунии и сексуальной дисфункции, с выраженной интенсивностью клинических симптомов по шкале NRS, с преобладанием симптомов пролапса тазовых органов и симптомов скрытого и явного недержания мочи по опроснику PFDI-20.

В настоящее время появление новых синтетических материалов и методик хирургической коррекции НМТД 3 степени произвели революцию в лечении этого заболевания [6]. Методы хирургической коррекции позволяют хорошо купировать симптомы пролапса, мочевой и каловой инконтиненции, однако их эффективность у пациенток пожилого возраста, у которых за счет длительного дефицита половых гормонов имеются выраженные инволютивные изменения в репродуктивной системе, остается открытым [7]. Тем не менее, вторичные исходы исследования показали эффективность хирургической коррекции НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста, улучшая качество жизни и снижая частоту и интенсивность симптомов заболевания.

Заключение

Хирургическая коррекция пролапса с применением сетчатых имплантов является эффективным методом лечения НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста.

Литература / References:

1. Pelvic Organ Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2019 Nov/Dec;25(6):397-408. doi: 10.1097/SPV.0000000000000794.
2. Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic Organ Prolapse. Am Fam Physician. 2017 Aug 1;96(3):179-185.
3. Yang Z, Hu Q, Liu D, Zu J, Wu Y, Xia Z. Implementation of specially designed enhanced recovery after surgery protocols versus conventional protocol in total pelvic floor reconstructive surgery. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Oct 25. doi: 10.1002/ijgo.13018.

4. Мозес В.Г. Диагностика и лечение варикозного расширения вен малого таза у женщин с синдромом хронических тазовых болей. *Боль*. 2006; (1): 14-17. [Mozes V. Diagnosis and treatment of varicose veins of the pelvic vein in women with chronic pelvic pain syndrome. *The Pain* 2006; 1(10): 14-17. (In Russ.).]
5. Bartsch F, Baumgart J, Tripke V, Hoppe-Lotichius M, Heinrich S, Lang H. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma in elderly patients - is it reasonable? *BMC Surg*. 2019 Oct 29;19(1):157. doi: 10.1186/s12893-019-0620-7.
6. Эйзенах И.А., Власова В.В., Захаров И.С., Мозес В.Г. Ранние MESH-ассоциированные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов с двумя и четырьмя рукавами у женщин с пролапсом гениталий. *Медицина в Кузбассе*. 2017; (1): 61-64 [Eizenakh I, Vlasova V, Zaharov I, Mozes V. Early postoperative MESH-related complications after placing two- and four-sleeved synthetic implants in women with genitals prolapse. *Medicine in the Kuzbass*. 2017; 1:61-64. (In Russ.).]
7. Sifuentes R, Wolff BJ, Barnes HC, Wozniak A, Mueller ER, Pham TT. You're How Old? Correlating Perioperative Complication Risk in Octogenarians Undergoing Colpocleisis for Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019 Jul 24. doi: 10.1097/SPV.0000000000000759

Сведения об авторах

Короткевич Олеся Сергеевна – врач акушер-гинеколог ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №29», (пр. Советской Армии, 49, Новокузнецк, 654038, Россия).

Вклад в статью: обследование и лечение больных, участвующих в исследовании.

ORCID: 0000-0001-7953-1397

Эйзенах Игорь Александрович – кандидат медицинских наук, врач уролог ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №1», (пр. Бардина, 28, г. Новокузнецк, 654057, Россия).

Вклад в статью: статистическая обработка данных

ORCID: 0000-0002-0895-2626

Мозес Вадим Гельевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Соловьев Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением урологии ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (пр. Октябрьский, 22, г. Кемерово, 650000, Россия).

Вклад в статью: работа с литературными источниками

ORCID: 0000-0003-2383-7914

Власова Вероника Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением гинекологии ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (пр. Октябрьский, 22, г. Кемерово, 650000, Россия).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования

ORCID: 0000-0001-5103-118X

Статья поступила: 27.10.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0

Authors

Dr. Olesya S. Korotkevich, MD, Gynecologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital №29, (49, Prospekt Sovetskoy Armii, Novokuznetsk, 654038, Russian Federation)

Contribution: recruited the patients; provided the medical care.

ORCID: 0000-0001-7953-1397

Dr. Igor A. Eizenakh, MD, PhD, Urologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1 (28, Bardina Prospekt, Novokuznetsk, 654057, Russian Federation)

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-0895-2626

Prof. Vadim G. Mozes, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Alexander V. Soloviev, MD, PhD, Head of the Urology Unit, Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation)

Contribution: performed the literature analysis.

ORCID: 0000-0003-2383-7914

Dr. Veronika V. Vlasova, MD, PhD, Head of the Gynecology Unit, Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-5103-118X

Received: 27.10.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ

НОСКОВА И.Н.^{*1}, АРТЫМУК Н.В.², ГУЛЯЕВА Л.Ф.³

¹ГАОУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева», Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

³НИИ Молекулярной биологии и биофизики, ФИЦ «Фундаментальная и трансляционная медицина», Новосибирск, Россия.

Резюме

Цель. Определить частоту встречаемости аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP19* (rs700519) и *SULT1A1* (rs9282861) у женщин со спорадической потерей беременности в ранние сроки.

Материалы и методы. В исследование включено 360 пациенток. I группу составили 103 женщины со спорадической потерей беременности в сроке до 12 недель беременности, II группу – 257 женщин, не имевших неблагоприятных исходов беременности в анамнезе. Всем пациенткам произведено генотипирование ДНК из буккального эпителия методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов). Определялись следующие однонуклеотидные замены: в гене *CYP1A1* трансизия T264 → C (rs4646903 полиморфизм); в гене *CYP1A2* трансверсия C734 → A (rs762551 полиморфизм); в гене *CYP19* трансизия C → T (rs700519 полиморфизм); в гене *SULT1A1* трансизия G638 → A (rs9282861 полиморфизм).

Результаты. У пациенток с выкидышем в анамнезе наблюдалось статистически значимое увеличение частоты мутантного аллеля C, гетерозиготного генотипа T/C и гомозиготного генотипа C/C гена *CYP1A1*, снижение частоты гетерозиготного генотипа C/A гена *CYP1A2*, статистически значимые различия в частоте встречаемости мутантного аллеля T и генотипа T/C гена *CYP19* по сравнению с контролем. При исследовании частот встречаемости мутантного аллеля и генотипов гена *SULT1A1*, отмечено недостоверное уменьшение частоты встречаемости данных аллелей и генотипов. Риск развития выкидыша максимально увели-

чивается при сочетании генотипов *CYP1A2* (C/C) + *CYP1A1* (T/C+C/C) + *CYP19* (C/T) и *CYP1A2* (C/C) + *CYP1A1* (T/C+C/C) + *SULT* (G/G) + *CYP19* (C/T), *CYP19* (C/T) + *SULT* (G/G) (P=0,0251), также достоверно повышается риск при сочетании генотипов (*CYP1A2* (C/C) + *CYP1A1* (T/C+C/C); *CYP1A2* (C/C) + *CYP19* (C/T); *CYP19* (C/T) + *CYP1A1* (T/C+C/C); *SULT* (G/G) + *CYP1A1* (T/C+C/C)). При сочетании генотипов, которые указывают на влияние экзогенных факторов, было выявлено как достоверное увеличение *CYP1A1* (T/C) + *CYP1A2* (A/A) *CYP1A1* (T/C) + *SULT1A1* (A/A); так и снижение *CYP1A2* (A/A) + *SULT1A1* (G/A).

Заключение. Показано, что пациентки с репродуктивными потерями в I триместре беременности значимо чаще имеют мутантный аллель C и генотип C/T, C/C гена *CYP1A1*, мутантный аллель T и генотип C/T гена *CYP19*. Для пациенток, не имевших неблагоприятных исходов беременности в анамнезе, характерен гетерозиготный генотип C/A гена *CYP1A2*. Результаты, полученные для комбинаций генотипов, могут свидетельствовать о совокупности эстрогензависимого и химически индуцированного процесса, обусловленного биоактивацией экзогенных ксенобиотиков у пациенток с репродуктивными потерями.

Ключевые слова: невынашивание беременности, полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1*.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 47-57. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>

*Корреспонденцию адресовать:

Носкова Ирина Николаевна, Россия, 650000 г. Кемерово, пр. Октябрьский22; E-mail: irnikno@yandex.ru

©Носкова И.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

POLYMORPHISMS OF CYP1A1, CYP1A2, CYP19, AND SULT1A1 GENES IN WOMEN WITH EARLY MISCARRIAGE

IRINA N. NOSKOVA^{**1}, NATALIA V. ARTYMU², LYUDMILA F. GULYAEVA³¹Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation³Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Fundamental and Translational Medicine Federal Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the frequency of the polymorphisms within the genes encoding estrogen metabolism enzymes: *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP19* (rs700519) and *SULT1A1* (rs9282861) in women with early miscarriage.

Materials and Methods. We recruited 103 consecutive women who experienced early miscarriage (< 12 weeks of pregnancy, n = 103) and 257 women without past medical history of adverse pregnancy outcomes. Following DNA extraction, we genotyped all samples by means of restriction fragment length polymorphism analysis. We analyzed the polymorphisms within the *CYP1A1* gene (T264 → C, rs4646903), *CYP1A2* gene (C734 → A, rs762551), *CYP19* gene (C → T, rs700519), and *SULT1A1* gene (G638 → A, rs9282861).

Results. We found a significantly increased prevalence of the mutant allele C as well as T/C and C/C genotypes of the rs4646903 polymorphism within the *CYP1A1* gene and mutant T allele along with the T/C genotype of the rs700519 polymorphism within the *CYP19* gene in women with early miscarriage as compared with those having a normal pregnancy course. Concurrently, we detected a reduced frequency of the C/A genotype of the rs762551 polymorphism within the *CYP1A2* gene in patients who suffered from early miscarriage. The risk of miscarriage was significantly increased in carriers of *CYP1A2* (rs762551 C/C) + *CYP1A1* (rs4646903 T/C + C/C) + *CYP19* (rs700519 C/T), *CYP1A2* (rs762551 C/C) + *CYP1A1* (rs4646903 T/C + C/C) + *SULT1A1* (rs9282861 G/G) +

CYP19 (rs700519 C/T), *CYP19* (rs700519 C/T) + *SULT1A1* (rs9282861 G/G), (*CYP1A2* (rs762551 C/C) + *CYP1A1* (rs4646903 T/C + C/C); *CYP1A2* (rs762551 C/C) + *CYP19* (rs700519 C/T), *CYP19* (rs700519 C/T) + *CYP1A1* (rs4646903 T/C + C/C), and *SULT1A1* (rs9282861 G/G) + *CYP1A1* (rs4646903 T/C + C/C) haplotypes. Investigation of the possible gene-environment interactions found a considerable increase in *CYP1A1* (rs4646903 T/C) + *CYP1A2* (rs762551 A/A) and *CYP1A1* (rs4646903 T/C) + *SULT1A1* (rs9282861 A/A) haplotypes in conjunction with a *CYP1A2* (rs762551 A/A) + *SULT1A1* (rs9282861 G/A) haplotype.

Conclusion. Patients with early miscarriage more frequently have the mutant allele C as well as C/T or C/C genotypes of the rs4646903 polymorphism within the *CYP1A1* gene and mutant allele T (in particular within the C/T genotype) of the rs700519 polymorphism within the *CYP19* gene; in contrast, C/A genotype of the rs762551 polymorphism within the *CYP1A2* gene was less common in these patients. Specific risk haplotypes revealed in our study may indicate a combination of estrogen-dependent and chemically induced process caused by the bioactivation of exogenous xenobiotics in patients with early miscarriage.

Keywords: miscarriage, gene polymorphisms, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1*.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Irina N. Noskova, Natalia V. Artyumuk, Lyudmila F. Gulyaeva. Polymorphisms of *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, and *SULT1A1* genes in women with early miscarriage. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 47-57. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>

****Corresponding author:**

Irina N. Noskova, 22, Otyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650000, Russian Federation, E-mail: irnikno@yandex.ru

© Noskova I.N. et al.

Введение

Профилактика невынашивания беременности относится к важнейшим задачам современного акушерства. Однако, невзирая на достигнутые результаты в понимании патогенетических механизмов возникновения гестационных потерь, усовершенствование диагностических и терапевтических возможностей, частота невынашивания беременности стабильна и не имеет тенденции к снижению. По данным литературы, от 10 до 20% клинически диагностируемых беременностей прерываются самопроизвольно, при этом невынашивание представляет самое частое осложнение беременности [1].

Причины невынашивания беременности разнообразны и многолики. Прерывание беременности является итогом синергического действия неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов, нарушающих адаптационные механизмы гестации в организме женщины [2].

Диагностика причин невынашивания является важным звеном, определяющим терапевтическую тактику и подходы дальнейшего ведения супружеской пары, тем самым увеличивая возможности благоприятного исхода последующей беременности. Выявление у беременных факторов риска невынашивания позволит определить новые подходы к ведению беременности, учесть и использовать возможные профилактические и лечебные мероприятия, обеспечить междисциплинарный подход [3].

Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков принято считать генетический фактор. На протяжении последних 50 лет понятие «генетические причины невынашивания беременности» включало в себя только наличие хромосомных aberrаций как у супругов с выкидышами в анамнезе, так и у абортусов. Невынашивание беременности – это мультифакториальное заболевание: результат действия «функционально ослабленных» вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов [4,5,6].

В настоящее время определено наличие полиморфизма генов, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе и метаболизме эстрогенов. Установлена взаимосвязь между особенностями метаболизма эстрогенов и риском возникновения гормонозависимых опу-

холей, в частности рака эндометрия, рака яичников, рака молочной железы, эндометриоза. Предполагается, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием на процессы клеточной пролиферации в органах-мишенях. В последнее время увеличивается количество исследований, связанных с поиском и характеристикой полиморфных вариантов ДНК в кодирующих и некодирующих районах генов, в той или иной степени вовлеченных в канцерогенез. Эти исследования показывают, что полиморфизм ДНК даже вне кодирующей области может быть связан с ослаблением или усилением функции гена [7,8].

Известно, что важную роль в поддержании гормонального баланса играет ферментативная система деградации эстрогенов, осуществляемая цитохромом P450. В последние годы в этом процессе доказана роль таких его изоформ, как *CYP1A1*, *CYP1A2*, которые окисляют эстрогены с образованием субстратов для 2-й фазы метаболизма. Дальнейшая инактивация метаболитов гормонов осуществляется с помощью ферментов 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков, в том числе сульфотрансферазы (*SULT1A1*). Считается, что ряд полиморфизмов и мутаций, связанных с ферментным комплексом цитохрома P450 (*CYP*), играет существенную роль в патогенезе гормонозависимых опухолей [8,9]. Так, полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, могут увеличивать риск новообразований репродуктивной сферы. Определение таких вариантов ДНК в группах риска позволяет своевременно выявить начало заболевания или проводить профилактическую терапию [4,5].

Зная тот факт, что данные гены способны экспрессироваться и во время беременности, изучалась их роль в генезе акушерских и перинатальных осложнений, привычного невынашивания беременности. Носительство определенных аллелей генов метаболизма эстрогенов способно влиять на реализацию репродуктивной программы, в частности на формирование плаценты с развитием в последующем акушерских и перинатальных осложнений [10]. К таким кандидатам можно отнести гены цитохрома P450: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP19* и *SULT1A1*.

Так, ген *CYP19*, кодирующий ароматазу (реакция ароматизации андрогенов), экспрессируется не только в яичниках, но и в плацен-

те. При этом экспрессия гена до беременности обуславливает нормальную пролиферацию эндометрия, а также включается во время беременности, когда формируется плацента, обеспечивая нормальное функционирование последней.

В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности – к I триместру, так как именно в этот период происходят формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур, что, в большинстве случаев, определяет дальнейшее течение беременности [11].

Одним из важных направлений является уточнение молекулярно-генетических механизмов патогенеза невынашивания беременности. Роль генов метаболизма эстрогенов в генезе ранних эмбриональных потерь на данный момент остается неизученной. Расширение познаний о структуре человеческого генома и влиянии изменений генов на развитие тех или иных заболеваний будет способствовать появлению новых подходов к предгравидарной подготовке и улучшению медицинской помощи женщинам с эмбриональными потерями.

Цель исследования

Определить частоту встречаемости аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP19* (rs700519) и *SULT1A1* (rs9282861), у женщин со спорадической потерей беременности в I триместре беременности.

Материалы и методы

В исследование включено 360 пациенток. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дизайн исследования: ретроспективное случай-контроль.

В I (основную) группу вошло 103 женщины со спорадической необъяснимой потерей беременности в сроке до 12 недель беременности. Критерии включения в исследование: спонтанное спорадическое прерывание беременности в сроке до 12 недель беременности; репродуктивный возраст от 18 до 45 лет, же-

лание участвовать в исследовании. Критерии исключения: привычная потеря беременности, срок беременности более 12 недель, криминальное вмешательство, возраст пациенток моложе 18 и старше 45 лет, отказ пациентки от участия в исследовании.

II группу (сравнения) составили 257 пациенток, не имевших неблагоприятных исходов беременности в анамнезе. Критерии включения: наличие беременности в анамнезе, отсутствие спонтанного прерывания беременности в анамнезе; репродуктивный возраст от 18 до 45 лет, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: наличие репродуктивных потерь беременности в анамнезе, возраст пациенток моложе 18 и старше 45 лет, отказ пациентки от участия в исследовании.

Существенных отличий по социально-гигиеническим и медико-биологическим характеристикам, антропометрическим показателям, особенностям соматического анамнеза между пациентками основной и контрольной группами не выявлено. Пациентки обеих групп были сопоставимы между собой по данным менструальной функции. Среди обследованных в I группе первобеременными были 13,6%, рожавшими являлись 54,4%; во II группе 37% ($p=0,383$) и 51,7% ($p=0,643$) соответственно. Следует отметить, что в 37,9% случаев среди женщин основной группы первая беременность завершилась спонтанным выкидышем.

Для анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*, произведен забор буккального эпителия у пациенток обеих групп. Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков. Концентрацию выделенной ДНК измеряли спектрофотометрически. Амплификацию специфических участков с потенциальными однонуклеотидными заменами в исследуемых генах проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого использовали специфические праймеры к последовательностям генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*.

Генотипирование проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов ПЦР специфических участков генома с исполь-

зованием соответствующих ферментов рестрикции: для гена *CYP1A1*: эндонуклеаза рестрикции *MspI*; для гена *CYP1A2*: эндонуклеаза рестрикции *ApaI*; для гена *CYP19*: эндонуклеаза рестрикции *SfaNI*; для гена *SULT1A1*: эндонуклеаза рестрикции *HhaI*. Анализ продуктов рестрикции проводили методом вертикального гель-электрофореза и сканировали в УФ свете с помощью видеосистемы «DNA Analyzer» («Литех», Россия).

Исследование полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов проводилось на базе лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ ФТМ г. Новосибирска (руководитель лаборатории д.б.н., профессор Гуляева Л.Ф.).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SISA (<http://home.clara.net/sisa/>). В качестве критерия, определяющего, является ли исследуемый признак фактором риска заболевания, было использовано отношение шансов (odds ratio, OR), где A и B – процент носителей мутантного аллеля и дикого аллеля в опытной группе соответственно, а C и D – процент носителей мутантного аллеля и дикого аллеля в контрольной группе соответственно. Для оценки достоверности различий между выборками использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса и, если хотя бы одна частота была менее 5, – точный метод Фишера. Наблюдаемое распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга.

Результаты и обсуждение

Анализ аллельных вариантов генов с использованием метода ПДРФ является в настоящее время общепринятым методом исследования известных генетических полиморфизмов как факторов риска. Этот метод основан на том, что замены нуклеотидов приводят к исчезновению или образованию сайта узнавания какой-нибудь из эндонуклеаз. Замена нуклеотида выявляется после обработки амплифицированного фрагмента ДНК, содержащего мутацию, соответствующей эндонуклеазой, при этом изменяется количество и молекулярный вес фрагментов ДНК.

В настоящей работе для анализа аллельных вариантов были выбраны гены ферментов, участвующих в синтезе и катаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза)

и *SULT1A1* (II фаза). Результаты исследования полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов представлены в **таблице 1**.

У пациенток со sporadическим выкидышем в анамнезе наблюдается достоверное увеличение частоты мутантного аллеля C (OR=2,39; P=0,0002) гена *CYP1A1*, гетерозиготного генотипа T/C (OR=5,12; P=0,000001) и гомозиготного генотипа C/C (OR=2,75; P=0,004) по сравнению с контролем. По данным литературы, фермент цитохром P450 1A1 определяет в основном 2-эстроген-гидроксилазную активность, участвуя в деградации циркулирующих эстрогенов. Наличие мутантного аллеля, для которого характерна более высокая активность этого фермента, может вносить вклад в снижение концентрации эстрадиола [9, 11]. Тогда сниженный гормональный фон в ранние сроки беременности может быть одним из факторов невынашивания беременности.

Shi X. et al. (2017) в систематическом обзоре рассмотрели генетические полиморфизмы и обсудили потенциальные генетические биомаркеры рецидивирующего выкидыша. Значимые ассоциации были обнаружены между рецидивирующим выкидышем и 53-мя генетическими полиморфизмами 37 генов. Более того, показано, что генетические варианты *HLA-G*, *IFNG*, *TNF*, *IL-6*, *IL-10*, *FII*, *FV*, *FXIII*, *ITGB3*, *MTR*, *MTHFR*, *PAI-1*, *NOS3*, *KDR*, *TP53*, *VEGFA*, *CYP17*, *CYP1A1*, *CYP2D6*, *ANXA5* и *XCI* могут служить биологическими маркерами рецидивирующего выкидыша [12].

Для выявления потенциальных генетических рисков, связанных с привычным невынашиванием беременности, метаанализ, проведенный Li J. et al. (2017), показал, что полиморфизм гена *CYP1A1* (особенно для rs4646903) может быть связан с риском привычного невынашивания беременности, особенно среди жительниц Южной Азии [13].

Морозова К.В. (2015) провела молекулярно-генетическое исследование генов антиоксидантной системы, генов детоксикации ксенобиотиков и генов репарации ДНК (*NRF2*, *CAT*, *SOD2*, *GPX4*, *GCLC*, *CYP1A1*, *COMT*, *OGG1*), предположив, что в организме беременной женщины наличие аллелей определенных генов способно вносить вклад в формирование подверженности такому мультифакторному состоянию, как невынашивание

Таблица 1.

Распределение аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, и генотипов в группе женщин с репродуктивными потерями и группе сравнения

Table 1.

Allelic and genotypic distribution of the studied polymorphisms within the genes encoding estrogen metabolism enzymes in women with or without early miscarriage

	Основная группа (с репродуктивными потерями) <i>Women with early miscarriage</i>			Группа сравнения <i>Without early miscarriage</i>
	n	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	P-value ^a	
CYP1A1				
Allelic frequencies				
T	115			386
C	91	2,39 (1,45 – 2,27)	0,00002	128
Genotypic frequencies				
T/T	32			
T/C	51	5,12 (2,98 – 8,79)	0,000001	167
C/C	20	2,75 (1,42 – 5,32)	0,004	52
Total	103			257
CYP1A2				
Allelic frequencies				
C	107			238
A	99	0,80 (0,58 – 1,10)	0,20	276
Genotypic frequencies				
C/C	29			39
C/A	49	0,41 (0,23 – 0,73)	0,0037	160
A/A	25	0,58 (0,30 – 1,13)	0,15	58
Total	103			257
CYP19				
Allelic frequencies				
C	187			499
T	19	3,38 (1,68 – 6,79)	0,00065	15
Genotypic frequencies				
C/C	84			242
C/T	19	3,65 (1,77 – 7,51)	0,00047	15
T/T	0		1	0
Total	103			257
SULT1A1				
Allelic frequencies				
G	106			228
A	100	0,75 (0,54 – 1,04)	0,1	286
Genotypic frequencies				
G/G	30			52
G/A	46	0,64 (0,37 – 1,13)	0,1623	124
A/A	27	0,58 (0,31 – 1,08)	0,1173	81
Total	103			257

беременности. Установлено, что полиморфизм генов *NRF2*, *CAT*, *SOD2*, *GPX4*, *GCLC*, *CYP1A1* не ассоциирован с невынашиванием первой половины беременности [14].

Лунина С.Н. и соавт. (2016) изучали полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков в эффективности гормональной терапии угрожающего выкидыша с целью профилактики потерь беременности. По мнению авторов, одной из основных причин высокой частоты неблагоприятных исходов беременности остается индивидуальная чувствитель-

ность к лекарственным препаратам, которая во многом определяется полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие данный препарат. Установлено, что риск прерывания беременности максимален у пациенток с сочетанием неблагоприятных генотипов 313 G гена *GSTP1* и 3435 C/C гена *ABCB1*. Полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1B1*, *GSTM1*, *GSTT1* не влияет на эффективность терапии угрожающего выкидыша [10].

Другая изоформа цитохрома P450 – *CYP1A2* так же, как и *CYP1A1*, окисляет

эстрогены преимущественно с образованием 2-гидроксиметаболитов. Изучаемая нами олигонуклеотидная замена C734 → A в гене *CYP1A2* приводит к снижению ферментативной активности и, следовательно, способствует повышению гормонального фона. В нашем исследовании в группе женщин с невынашиванием беременности носителей данного мутантного аллеля было меньше, чем в группе сравнения. Статистически значимым результатом было снижение частоты гетерозиготного генотипа C/A в опытной группе. Эти результаты подтвердили значимость аллельных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* в феномене нарушения репродуктивной функции женщин.

Ароматаза, или цитохром-P450 19-го семейства (*CYP19*), играет ключевую роль в балансе эстрогенов. Изучаемая нами трансизия C → T в 7-м экзоне ее гена увеличивает термостабильность и активность фермента. В нашем исследовании женщины-носители этого аллеля имели повышенный риск невынашивания беременности (для аллеля OR=3,38; p=0,00065 и для генотипа OR=3,65; p=0,00047). Эти результаты также подтверждают важность генетически детерминированного уровня эстрогенов при беременности.

При исследовании нами частот встречаемости мутантного аллеля и генотипов гена *SULT1A1* статистически значимых различий не получено, что, вероятно, может быть связано с тем, что данный фермент не только сульфонирует эстрогены с выходом неактивных метаболитов, но и играет ключевую роль в активации/инактивации химических канцерогенов.

Был также проведен анализ частот встречаемости совокупностей генотипов. Полученные данные приведены в **таблице 2**.

В результате проведенного исследования отобраны сочетания, которые могут свидетельствовать о совокупности эстрогензависимого и химически индуцированного процесса, обусловленного биоактивацией экзогенных ксенобиотиков (поллютанты, канцерогены, ПАУ, ароматические и гетероциклические амины), а также сочетания, указывающие в большей степени на развитие патологии: гормональные факторы, либо ксенобиотики. Кроме того, были рассмотрены сочетания генотипов, являющиеся фак-

торами риска изолированно. В совокупности было выявлено, что риск развития выкидыша максимально увеличивается при сочетании генотипов *CYP1A2* (C/C) + *CYP1A1* (T/C + C/C) + *CYP19* (C/T) (OR=9,297; P=0,00337) и *CYP1A2* (C/C) + *CYP1A1* (T/C + C/C) + *SULT* (G/G) + *CYP19* (C/T) (P=0,08), *CYP19* (C/T) + *SULT* (G/G) (P=0,0251), также достоверно повышается риск при сочетании генотипов (*CYP1A2* (C/C) + *CYP1A1* (T/C + C/C); *CYP1A2* (C/C) + *CYP19* (C/T); *CYP19* (C/T) + *CYP1A1* (T/C + C/C); *SULT* (G/G) + *CYP1A1* (T/C + C/C) (OR=3; P=0,00043; OR=4,244; P=0,018; OR=5,305; P=0,00016; OR=2,763, P=0,002) соответственно.

При сочетании генотипов, которые указывают на влияние экзогенных факторов, было выявлено как достоверное увеличение *CYP1A1* (T/C) + *CYP1A2* (A/A) *CYP1A1* (T/C) + *SULT1A1* (A/A) (OR=2,95; P=0,03); так и снижение *CYP1A2* (A/A) + *SULT1A1* (G/A) (OR=0,317; P=0,01). Это говорит о том, что ксенобиотики (токсические факторы) в одном случае являются факторами риска (*CYP1A1* (T/C) + *CYP1A2* (A/A): пациентки, имеющие данное сочетание, наиболее чувствительны к загрязнению окружающей среды и табачному дыму (оказывает сильнее неблагоприятные воздействия); в другом – протекторными факторами *CYP1A2* (A/A) + *SULT1A1* (G/A) (OR=0,317; P=0,01).

Гормональные нарушения вносят свой вклад в развитие патологии. Из таблицы видно, что наибольшие различия наблюдались при совокупности генотипов *CYP1A2* (C/C) + *CYP19* (T/C) (OR=4,6; P=0,02). Если рассматривать совокупность генов, отвечающих за гиперэстрогению и химически индуцированные процессы, наибольшие различия наблюдались при совокупности генотипов *CYP1A1* (T/C) + *CYP19* (T/C) (OR=9,1; P=0,003).

Гордеева Л.А. и соавт. (2017) изучили ассоциации полиморфизма генов *CYP1A1* (3801T>C rs4646903), *CYP1A2* (-163C>A, rs762551), *GSTM1* (del), *GSTT1* (del) и *GSTP1* (c.313 A>G, rs1695; c.341 C>T, rs1138272) с риском невынашивания беременности у женщин в ранние сроки (до 12 недель). Обнаружено, что генотип C/C гена *CYP1A2* (-163C>A, rs762551) ассоциирован с риском невынашивания беременности у женщин, имеющих более трех самопроизвольных выкидышей на ранних сроках гестации (OR=5,8, 95%

Таблица 2.

Совокупности частот
генотипов

Table 2.

Haplotype
frequencies in women
with or without early
miscarriage

Гаплотип Haplotype	Основная группа (с репродуктивными потерями) Women with early miscarriage			Группа сравнения Without early miscarriage
	n	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	P	
CYP1A2(C/C) + CYP19 (C/T)	8	4,2 (1,355 – 13,297)	0,018	5
CYP1A2(C/C) + SULT (G/G)	4	1,3 (0,37 – 4,271)	1	8
CYP19 (C/T) + CYP1A1 (T/C+C/C)	15	5,3 (2,175 – 12,943)	0,00016	8
CYP19 (C/T) + SULT (G/G)	6		0,0251	1
SULT (G/G) + CYP1A1 (T/C+C/C)	22	2,76 (1,462 – 5,224)	0,00236	23
CYP1A2(C/C) + CYP1A1 (T/C+C/C) + CYP19 (C/T)	7	1.898 >9.297> 45.539	0,00337	2
CYP1A2(C/C)+ CYP1A1 (T/C+C/C)+ SULT (G/G)	5	1,4 (0,46 – 4,3)	0,765	9
CYP1A2(C/C)+ CYP1A1 (T/C+C/C)+ SULT (G/G)+ CYP19 (C/T)	2		0,08	0
CYP1A2(C/C)+ CYP1A1 (T/C+C/C)	26	3 (1,644 – 5,476)	0,00043	26
Экзогенные факторы Exogenous factors				
CYP1A1(T/C)+ CYP1A2(A/A)	11	2,95 (1,214 – 7,186)	0,025	10
CYP1A2(A/A)+ SULT1A1(G/A)	7	0,17(0,133 – 0,754)	0,01	29
CYP1A1(T/C)+ SULT1A1(A/A)	11	2,95 (1,214 – 7,186)	0,025	10
CYP1A1(C/C) + SULT1A1(G/A)	13	2,17(1,007 – 4,703)	0,07	16
CYP1A1(C/C) + SULT1A1(A/A)	3	1,26 (0,308 – 5,116)	1	6
Гормональные факторы Hormonal factors				
CYP1A1(T/T) + CYP1A2(C/C)	3	0.157 >0.563> 2.019	0,54	13
CYP1A1(T/T) + CYP19 (T/C)	3	0.243 >0.934> 3.591	0,81	8
CYP1A2(C/C) + CYP19 (T/C)	7	4,6 (1,32 – 16,109)	0,02	4
CYP1A1(T/T) + CYP19 (T/C) + CYP1A2(C/C)	0		0,71	1
Экзогенные и гормональные факторы Exogenous and hormonal factors				
CYP1A1(T/C) + CYP19 (T/C)	10	9,10 (2,452 – 33,805)	0,003	3
CYP1A2(A/A) + CYP19 (T/C)	5	4,32 (1,013 – 18,419)	0,08	3
CYP1A1(T/C) + CYP1A2(A/A) + CYP19 (T/C)	1		0,41	1

ДИ 2,17-15,27). Полиморфизм генов *CYP1A1* (rs4646903), *GSTM1* (del), *GSTT1* (del) и *GSTP1* (rs1695, rs1138272) не ассоциирован с риском невынашивания беременности у женщин. Показано, что гомозиготный генотип *C/C* гена *CYP1A2* (-163C>A, rs762551) может быть фактором риска невынашивания беременности у женщин [11].

В нашем исследовании при анализе полиморфных вариантов гена *CYP1A2* наблюдалось достоверное снижение частоты гетерозиготного генотипа *C/A* (OR=0,41; P=0,0037) у женщин с выкидышем в анамнезе по сравнению с группой контроля, также наблюдалось недостоверное уменьшение частоты встречаемости мутантного аллеля *A* и гомозиготного генотипа *A/A* гена *CYP1A2*.

В настоящее время известно, что фермент цитохром P450 1A2 определяет в основном 2-эстрогенгидроксилазную активность. При возникновении мутации *C* → *A* в 734 положении от старта транскрипции наблюдается снижение активности фермента и соответствующего белка. Следовательно, наличие дикого аллеля определяет более высокую активность этого фермента, что может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогемии [4,5,7, 9].

По данным проведенного нами анализа для гена *CYP19*, были выявлены достоверные различия в частоте встречаемости мутантного аллеля *T* (OR = 3,38; p = 0,00065), генотипа *T/C* (OR = 3,65; p = 0,00047). Исследуемый полиморфизм для гена *CYP19* представляет собой нуклеотидную замену *C* → *T* в 264 кодоне. Ароматаза является ключевым ферментом синтеза эстрогенов из андрогенных предшественников. Увеличение активности ароматазы приводит к увеличению уровня секреции эстрогенов из преовуляторных фолликулов, что ведет к гиперэстрогении.

При исследовании частот встречаемости мутантного аллеля и генотипов гена, кодирующего сульфотрансферазу 1A1 (*SULT1A1*), которая осуществляет инактивацию окисленных продуктов эстрогенов (II-я фаза метаболизма), отмечено недостоверное уменьшение частоты встречаемости данных аллелей и генотипов.

Таким образом, показано, что женщины, имеющие мутантный аллель *C* и генотип *C/T*, *C/C* гена *CYP1A1*; мутантный аллель *T*

и генотип *C/T* гена *CYP19* имеют повышенный риск развития выкидыша. А лица с гетерозиготным генотипом *C/A*, наоборот, менее склонны к данной патологии.

Для невынашивания беременности, как и для многих других заболеваний женской половой сферы, одним из основных факторов в этиологии заболевания предполагается нарушение баланса половых гормонов. Возникновение этой патологии может быть связано с абсолютной или относительной гиперэстрогенией (через частые ановуляторные циклы), ожирением (через усиленную экстрагонадную продукцию эстрогенов), синдромом поликистозных яичников (через свойственное ему избыточное образование предшественника эстрогенов андростендиона) и т.д. [1, 3].

Избыточное влияние эстрогенов в условиях дефицита прогестерона может приводить к гиперплазии эндометрия, которая, в свою очередь, способствует нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки либо отрицательно сказывается на дальнейшем развитии плода. Среди причин роста невынашивания беременности можно отметить неблагоприятную экологическую обстановку, образ жизни, генетические факторы, взаимосвязь с нарастанием в популяции эндокринно-обменных нарушений. Совокупность эндогенных и экзогенных факторов может увеличивать или уменьшать риск невынашивания беременности.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки с репродуктивными потерями в I триместре беременности значимо чаще имеют мутантный аллель *C* и генотип *C/T*, *C/C* гена *CYP1A1*, мутантный аллель *T* и генотип *C/T* гена *CYP19*. Для пациенток, не имевших неблагоприятных исходов беременности в анамнезе, более характерен гетерозиготный генотип *C/A* гена *CYP1A2*. Риск развития выкидыша максимально увеличивается при сочетании генотипов *CYP1A2* (*C/C*) + *CYP1A1* (*T/C*+*C/C*) + *CYP19* (*C/T*) и *CYP1A2* (*C/C*) + *CYP1A1* (*T/C*+*C/C*) + *SULT* (*G/G*) + *CYP19* (*C/T*), *CYP19* (*C/T*) + *SULT* (*G/G*) (P=0,0251), также достоверно повышается риск при сочетании генотипов (*CYP1A2* (*C/C*) + *CYP1A1* (*T/C*+*C/C*); *CYP1A2* (*C/C*) + *CYP19* (*C/T*); *CYP19* (*C/T*) + *CYP1A1* (*T/C*+*C/C*); *SULT* (*G/G*) + *CYP1A1* (*T/C*+*C/C*)). При сочетании генотипов, которые указыва-

ют на влияние экзогенных факторов, было выявлено как достоверное увеличение *CYP1A1* (T/C) + *CYP1A2* (A/A) *CYP1A1*(T/C) + *SULT1A1* (A/A); так и снижение *CYP1A2* (A/A) + *SULT1A1* (G/A). Результаты, полученные для комбинаций генотипов, могут свидетельствовать о совокупности эстрогензависимого и химически инду-

цированного процесса, обусловленного биоактивацией экзогенных ксенобиотиков у пациенток с репродуктивными потерями. Поэтому при формировании групп риска по невынашиванию беременности важно учитывать как эпигенетические факторы, так и генотипические особенности.

Литература / References:

- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Петрухин В.А., Смольнова Т.Ю., Сутурина Л.В., Тетруашвили Н.К., Филиппов О.С., Чечнева М.А., Шмаков Р.Г. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(6):338-357. [Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Petrukhin VA, Smolnova TYu, Suturaeva LV, Tetruashvili NK, Filippov OS, Chechneva MA, Shmakov RG. Miscarriage in the early stages of pregnancy: diagnosis and tactics. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2018;24(6):338-357. (In Russ.).]
- Носкова И.Н., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. Анализ перинатальных потерь в Кемеровской области. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(2):103-108. [Noskova IN, Trishkin AG, Artymuk NV. Analysis of perinatal losses in the Kemerovo region. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2011;60(2):103-108. (In Russ.).]
- Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016;21(4):37-41. [Batrak NV, Malysheva AI. Risk Factors for Habitual Incomplete Pregnancy. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2016;21(4):37-41. (In Russ.).]
- Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть 1. *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(2):8-16. [Gordeeva LA, Voronina EN, Glushkov AN. Genetic features of xenobiotic metabolism and susceptibility to the pathology of pregnancy. Part 1. *Meditsina v Kuzbasse*. 2016;15(2):8-16. (In Russ.).]
- Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть 2. *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(3):3-11. [Gordeeva LA, Voronina EN, Glushkov AN. Genetic features of xenobiotic metabolism and susceptibility to the pathology of pregnancy. Part 2. *Meditsina v Kuzbasse*. 2016;15(3):3-11. (In Russ.).]
- Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4-9. [Baranov VS. The evolution of predictive medicine. Old ideas, new concepts. *Meditsinskaya genetika*. 2017;16(5):4-9. (In Russ.).]
- Artymuk NV, Zotova OA, Gulyaeva LF. Adenomyosis: Genetics of Estrogen Metabolism. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2019;37(2):2-4. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0069
- Данилова Л.Н., Червов В.О., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):25-34. [Danilova LN, Chervov VO, Artymuk NV, Gordeeva LA. Polymorphisms of the *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, and *SULT1A1* Genes Are not Associated with Infertility in Women with Genital Endometriosis. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2018;3(3):25-34. (In Russ.).] DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34
- Гуляева Л.Ф., Кушлинский Н.Е. Генетические и эпигенетические аспекты гормонального канцерогенеза. Новосибирск, 2017. [Gulyaeva LF, Kushlinsky NE. Genetic and epigenetic aspects of hormonal carcinogenesis. Novosibirsk: 2017. (In Russ.).]
- Макаров О., Лунина С., Сальникова Л., Гончарова В. Роль полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков при лекарственной терапии угрожающего выкидыша. *Врач*. 2016;5(5):60-61. [Makarov O, Lunina S, Salnikova L, Goncharova V. Role of Xenobiotic Detoxification Gene Polymorphisms During Drug Therapy of Threatened Abortion. *Vrach*. 2016;5(5):60-61. (In Russ.).]
- Гордеева Л.А., Попова О.С., Воронина Е.Н., Шаталина И.В., Оленникова Р.В., Нерсисян С.Л., Филиппенко М.Л., Глушков А.Н. Ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Молекулярная медицина*. 2017;15(3):37-44. [Gordeeva LA, Popova OS, Voronina EN, Shatalina IV, Olennikova RV, Nersesyan SL, Filipenko ML, Glushkov AN. Association of gene polymorphisms of xenobiotics-metabolizing enzymes with the recurrent miscarriage. *Molecular medicine*. 2017;15(3):37-44. (In Russ.).]
- Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2017;91(2):265-284. DOI: 10.1111/cge.12910
- Li J, Chen Y, Mo S, Nai D. Potential Positive Association between Cytochrome P450 1A1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: a Meta-Analysis. *Ann Hum Genet*. 2017;81(4):161-173. DOI: 10.1111/ahg.12196
- Морозова К.В., Луценко Н.Н. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;2(2):54-61. [Morozova KV, Lutsenko NN. Role of Polymorphisms of Genes of the Antioxidant system enzymes in the Habitual Miscarriage Genesis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya meditsina*. 2019;2(2):54-61. (In Russ.).]
- Xu Z, Qu C, Li H, Yao L, Zhou Y, Liu L, Xu M, Qin Y. Association between LHR-1 single nucleotide polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion in Chinese Han couples. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(12):1081-1083. DOI: 10.1080/09513590.2018.1481945
- Koutsouthanassis Ch, Agiannitopoulos K, Georgoutsou M, Bampali K. Genetic variant in the *CYP19* gene and recurrent spontaneous abortions. *Gene Reports*. 2017;6:41-43. DOI: 10.1016/j.genrep.2016.11.008

Сведения об авторах

Носкова Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог консультативной поликлиники ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (Октябрьский пр., 22, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: забор буккального эпителия у женщин исследуемых групп, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1515-7233

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

ORCID: 000-0001-7014-6492

Гуляева Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (ул. Тимакова, 2/12, Новосибирск, 630060, Россия).

Вклад в статью: проведение исследований, статистическая обработка результатов.

ORCID: 0000-0002-7693-3777

Статья поступила: 10.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina N. Noskova, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected the samples; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1515-7233

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 000-0001-7014-6492

Prof. Lyudmila F. Gulyaeva, MD, DSc, Professor, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Fundamental and Translational Medicine Federal Research Centre (2/12, Timakova Street, Novosibirsk, 630060, Russian Federation); Head of the Laboratory for Molecular Mechanisms of Carcinogenesis, Novosibirsk State University (1, Pirogova Street, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

Contribution: performed the genotyping and statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-7693-3777

Received: 10.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-58-63>

СОДЕРЖАНИЕ ТТГ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

КАРЕЛИНА О.Б.*, АРТЫМУК Н.В., ТАЧКОВА О.А., МАРОЧКО Т.Ю., СУРИНА М.Н.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у беременных с ожирением и их новорожденных.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 беременных женщин и 40 их новорожденных. Основную группу составили 20 женщин с избыточной массой тела и 20 их новорожденных, группу сравнения – 20 беременных с нормальной массой тела и 20 их новорожденных. Наличие ожирения устанавливалось по индексу массы тела (ИМТ) до беременности в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997). ИМТ 30 и более расценивался как ожирение. Забор крови у беременных пациенток проводился в конце III триместра беременности, натощак, спустя 12 часов после последнего приема пищи, путем венепункции в локтевом сгибе, в положении пациентки сидя. Забор крови у новорожденных осуществляли сразу после рождения путем пассивного тока из пуповинных сосудов. Определение содержания тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), свободного тироксина (FT_4) проводилось при помощи хемилюминесцентного иммуноанализа.

Результаты. В результате нашего исследования получено, что у беременных с ожирением нарушения функции щитовидной железы встречались достоверно чаще. Вы-

раженные проявления клинического гипотиреоза у пациенток с избыточной массой тела отмечались в 1,5 раза чаще в сравнении с беременными женщинами с нормальной массой тела. Скрытый гипотиреоз достоверно чаще встречался у женщин с ожирением. У беременных с ожирением, в сравнении с пациентками с нормальной массой тела, чаще встречаются гипотиреоидные состояния и увеличение щитовидной железы в сочетании с повышением T_4 , что может повлиять на развитие плацентарной недостаточности и привести к осложненному течению беременности и родов. У детей от пациенток с ожирением в течение раннего неонатального периода чаще отмечается развитие транзиторного гипотиреоза в сочетании с повышенным содержанием тиреотропина.

Заключение. Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у беременных с ожирением и их новорожденных значительно отличается от пациенток с нормальной массой тела.

Ключевые слова: ожирение, беременность, новорожденные, тиреоидные гормоны.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Карелина О.Б., Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю., Сурина М.Н. Содержание ТТГ и тиреоидных гормонов у беременных с ожирением и их новорожденных // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 58-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-58-63>

*Корреспонденцию адресовать:

Карелина Ольга Борисовна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; E-mail: ivolga.karelina@mail.ru
©Карелина О.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

LEVELS OF THYROID-STIMULATING AND THYROID HORMONES IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AND THEIR NEWBORNS

OLGA B. KARELINA**, NATALIA V. ARTYMUК, OLGA A. TACHKOVA, TATIANA YU. MAROCHKO, MARIA N. SURINA

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the level of thyroid-stimulating and thyroid hormones in pregnant women with obesity and their newborns.

Materials and Methods. We consecutively recruited 40 pregnant women and their newborns. Blood sampling in pregnant women was carried out at the end of the third trimester 12 hours after the last meal while in newborns it was conducted immediately after birth. Measurement of serum thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, and free thyroxine was performed using chemiluminescent immunoassay.

Results. Thyroid disease was significantly more common in pregnant women with obesity. Clinical and latent hypothyroidism in obese pregnant women was observed 1.5-fold more frequently as compared with

those having normal body weight. In keeping with these findings, goiter and elevated thyroxine were also more common in obese pregnant women. Newborns from obese women were more often characterized by a transient hypothyroidism in combination with an augmented thyroid-stimulating hormone.

Conclusion. Levels of thyroid-stimulating and thyroid hormones in obese pregnant women and their newborns significantly differ from the patients with normal body weight.

Keywords: obesity, pregnancy, newborns, thyroid hormones.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Olga B. Karelina, Natalia V. Artyumuk, Olga A. Tachkova, Tatiana Yu. Marochko, Maria N. Surina. Levels of thyroid-stimulating and thyroid hormones in pregnant women with obesity and their newborns. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 58-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-58-63>

**Corresponding author:

Dr. Olga B. Karelina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: ivolga.karelina@mail.ru
© Karelina O.B. et al.

Введение

В последнее время во всем мире отмечается неуклонный рост количества пациентов с избыточной массой тела. Наличие ожирения оказывает влияние на развитие таких осложнений беременности и родов, как гестационный диабет, преэклампсия, плацентарная недостаточность, дистоция плечиков, родоразрешение оперативным путем, а также ante- и интранатальная гибель плода и асфиксия новорожденного, нарушение лактации; и в связи с этим опосредованно оказывает влияние на материнскую и раннюю неонатальную смертность. Дети у женщин с ожирением при рождении чаще имеют избыточную или недостаточную массу тела, с более высокой частотой у них встречаются различные пороки развития и неврологические нарушения. Кроме того, у детей от пациенток с ожирением часто встречаются нарушения репродук-

тивного здоровья, таким образом, образуется «патологический репродуктивный круг» [1].

В настоящее время доказано, что наличие ожирения у матери приводит к серьезным неблагоприятным перинатальным исходам [2].

Пациентки с ожирением нередко страдают бесплодием, а коррекция массы тела, в том числе хирургическим путем, зачастую приводит к нормализации метаболических процессов и наступлению беременности [3].

Нередко в клинической практике встречается сочетание заболеваний щитовидной железы с ожирением. Существует корреляция между уровнем гормонов щитовидной железы и наличием ожирения: избыток жировой ткани изменяет уровень тиреоидных гормонов, в свою очередь гипотиреоидное состояние может оказать влияние на массу тела.

Известно, что во время беременности происходит физиологическая гиперстимуляция щитовидной железы. Она обеспечивает увеличение на 30 – 50% синтеза тиреоидных гормонов, необходимых для развития плода, особенно в первые 12 – 14 недель, когда щитовидная железа плода еще не функционирует. В организме беременной за счет увеличения образования тироксин-связывающего глобулина и общей фракции T_3 и T_4 создается резерв тиреоидных гормонов [4].

Для беременных с ожирением характерны значительные метаболические и гормональные нарушения. Сложные нейроэндокринные нарушения, возникающие при ожирении, а также гормональные перестройки, происходящие в организме беременной женщины, в совокупности характеризуют гормональный статус беременных пациенток с ожирением. Гормональные изменения, происходящие в организме беременной матери с ожирением, естественным образом влияют на гормональный статус сначала плода, а затем и новорожденного. В то же время эндокринные нарушения плода отражают адаптивно-приспособительные механизмы внутриутробного существования, а затем в родах и в послеродовом периоде [5].

Цель исследования

Изучить уровень тиреоидных гормонов у пациенток с избыточной массой тела и их новорожденных.

Материалы и методы

Исследовалось течение беременности, родов и послеродового периода у 40 женщин и их новорожденных. Основную группу (группа I) составили 20 женщин с избыточной массой тела и 20 их новорожденных, группу сравнения (группа II) составили 20 беременных с нормальной массой тела и 20 их новорожденных.

Критерии включения в I группу: ИМТ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ и более, беременность в сроке 38–40 недель, проживание в йоддефицитном регионе 10 и более лет.

Критерии исключения из I группы: ранее установленный диагноз заболевания щитовидной железы, ранее выявленные нарушения функции щитовидной железы, получение терапии тиреоидными гормонами или тиреостатиками в анамнезе и в течение беременности, недоношенная беременность, многоплодие.

Критерии включения во II группу: ИМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ проживание в йоддефицитном регионе 10 и более лет, срок беременности 38 – 40 недель.

Критерии исключения из II группы: сердечно-сосудистая, почечная или печеночная недостаточность, анемия тяжелой степени и др. тяжелая соматическая патология; тяжелые осложнения беременности (преэклампсия, острый жировой гепатоз, внутриутробный иммунологический конфликт, преждевременная отслойка плаценты и т.д.).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel и Statistica for Windows 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (v). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в двух сравниваемых группах осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок (модуль «Nonparametric/Distribution» указанного ППП). Оценку разности между генеральными долями (частотами) осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Возраст женщин группы I составил в среднем $26,71 \pm 6,42$ года, что достоверно больше, чем в группе II – $23,83 \pm 4,41$ года ($p < 0,001$).

В I группе чаще встречались первобеременные женщины – 43,62%, чем во II группе – 23,31% ($p < 0,001$), а первородящие значительно реже – 51,23%, во II группе – 75,42% ($p < 0,001$).

На момент наступления беременности масса тела женщин группы I составила в среднем $91,70 \pm 15,64$ кг, что было достоверно выше, чем в группе II $68,85 \pm 8,13$ кг. ($p < 0,001$).

ИМТ женщин основной группы был значительно больше, чем у женщин группы сравнения, и составил $35,93 \pm 5,61$ $\text{кг}/\text{м}^2$ и $20,52 \pm 2,4$ $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно ($p < 0,001$). У 40% женщин группы I была выявлена избыточная масса тела и I степень ожирения, у 60% – отмечалось ожирение II и III степени. В группе сравнения все женщины имели нормальную массу тела.

Увеличение щитовидной железы наблюдалось у 16 (80%) беременных основной группы, во II группе – у 11 (55%) ($p < 0,001$). Гипотиреодные состояния у женщин группы I встречались у 2 (10%), у женщин группы II – у 1 (5%) ($p = 0,18$), скрытый гипотиреоз, напротив, значительно чаще имел место у женщин II группы – 5 (25%), чем во II группе, – у 1 (5%) женщины ($p < 0,001$).

Было обследовано 20 новорожденных от матерей с ожирением и 20 детей от матерей с нор-

мальной массой тела. Все дети родились живыми. Для объективной характеристики состояния новорожденных использовали шкалу Апгар, оценку детей проводили на 1 и 5 минутах рождения. Половина новорожденных группы I по оценке состояния на 1 минуте находились в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени тяжести. В группе II 90% родились с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов ($p < 0,001$). На 5-й минуте оценка по шкале Апгар в среднем составила в основной группе – $7,18 \pm 0,51$ балла, в контрольной группе – $8,53 \pm 0,33$ балла ($p < 0,001$).

По массе и длине новорожденные групп I и II статистически значимо не различались. В основной группе средняя масса тела новорожденных составила $3503 \pm 109,91$ г, в группе сравнения – $3469,43 \pm 177,19$ г ($p = 0,076$); рост новорожденных – $52,58 \pm 2,36$ и $53,18 \pm 2,53$ см ($p = 0,061$).

Наличие ожирения устанавливалось по индексу массы тела (ИМТ) до беременности в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997). ИМТ 30 и более расценивался как ожирение.

Определение содержания T_3 , T_4 , FT_4 и ТТГ в сыворотке крови беременной в конце III триместра и в пуповинной крови проводилось иммунофлуоресцентным методом.

Результаты

Показатели содержания T_3 , T_4 , FT_4 и ТТГ у беременных отражены в **таблице 1**.

В конце III триместра беременности у пациенток с ожирением содержание ТТГ статистически значимо ниже ТТГ ($3,13 \pm 0,71$ нг/дл и $4,42 \pm 1,19$ нг/дл, $p < 0,001$), а T_4 – выше

($12,72 \pm 2,01$ нг/дл и $11,53 \pm 2,36$ нг/дл, $p = 0,041$) по сравнению с беременными с нормальной массой тела.

Результаты исследования уровней T_3 , T_4 , FT_4 и ТТГ в пуповинной крови представлены в **таблице 2**.

В результате нашего исследования мы получили, что значения ТТГ ($12,46 \pm 1,59$ нг/дл и $9,22 \pm 2,15$ нг/дл) и T_4 ($12,16 \pm 1,51$ нг/дл и $9,33 \pm 1,19$ нг/дл) у новорожденных группы I были статистически значимо выше, чем у новорожденных группы II ($p < 0,001$).

При анализе течения раннего неонатального периода отмечались достоверные различия частоты транзиторного гипотиреоза в I группе – 7,2%, во II группе – 0,2% ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что гормональный статус беременных с ожирением и их новорожденных существенно отличается от здоровых [6]. Несмотря на имеющийся клинический эутиреоз, у беременных с ожирением отмечается более низкое содержание ТТГ и более высокое T_4 . Аналогичные показатели уровня ТТГ наблюдаются и при отсутствии беременности у пациенток с ожирением [7].

У новорожденных от матерей с ожирением при рождении определяется достоверно более высокое содержание ТТГ, а в раннем неонатальном периоде значительно чаще регистрируется транзиторный гипотиреоз.

У новорожденных содержание ТТГ достоверно выше, чем у их матерей, – как у паци-

Таблица 1.

Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ у беременных женщин

Table 1.

Levels of thyroid-stimulating and thyroid hormones in pregnant women

	I группа <i>Obese women</i>	II группа <i>Women with normal body weight</i>	p
T_3 <i>Triiodothyronine</i>	1,63	2,02	0,072
T_4 <i>Thyroxine</i>	12,73	11,54	< 0,001
FT_4 <i>Free thyroxine</i>	0,79	0,81	0,058
ТТГ <i>Thyroid-stimulating hormone</i>	3,14	4,41	< 0,001

Таблица 2.

Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в пуповинной крови

Table 2.

Levels of thyroid-stimulating and thyroid hormones in cord blood

	I группа <i>Newborns of obese women</i>	II группа <i>Newborns of women with normal body weight</i>	p
T_3 <i>Triiodothyronine</i>	0,72	0,78	0,078
T_4 <i>Thyroxine</i>	12,17	9,34	< 0,001
ТТГ <i>Thyroid-stimulating hormone</i>	12,47	9,23	< 0,001

енток с нормальной массой тела, так и у женщин с ожирением ($p < 0,001$). Вместе с этим содержание T_3 в пуповинной крови достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с содержанием его у их матерей, что, вероятно, можно объяснить физиологической реакцией в родах, обусловленной интенсивной утилизацией T_3 и повышенным тканевым метаболизмом [8].

Уровни T_3 у новорожденных здоровых матерей и у женщин с ожирением достоверно не различаются ($0,72 \pm 0,14$ нг/дл и $0,78 \pm 0,11$ нг/дл, $p = 0,070$). Содержание T_4 у беременных и новорожденных в обеих группах также статистически значимо не различается.

Полученные нами данные отличаются от результатов небольшого количества исследований, опубликованных ранее, результаты которых также были противоречивыми, что может быть обусловлено популяционными различиями, а также особенностями дизайна исследования. Так, Mosso L. и соавт. (2016) в исследовании, проведенном в Чили, показали, что уровень тиреоидных гормонов и ТТГ у беременных с ожирением отличаются от международных принятых норм и характеризуются более высоким уровнем ТТГ и более низких уровнем FT_4 . Авторами показано, что ожирение связано с медианой ТТГ на 16% выше ($p = 0,035$) и медианой FT_4 на 6,5% ниже ($p < 0,01$). ИМТ имел небольшое, но статистически значимое влияние на ТТГ ($p = 0,04$) и FT_4 ($p < 0,01$) при корректировке по возрасту матери, антителам к тиреоидной пероксидазе, паритету, полу новорожденного, гестационному возрасту и курению [9].

В исследовании Collares FM (2017) также по-

казано, что более высокий уровень ТТГ у матери и более низкий уровень FT_4 на ранних сроках беременности связаны с более высоким ИМТ до беременности и более высоким гестационным весом [10].

В работе Pop VJ (2013) также показано, что ожирение матери связано с более высоким уровнем ТТГ и низким уровнем FT_4 , а параметры щитовидной железы у матери – как с ИМТ перед беременностью, так и с увеличением массы тела во время беременности [11].

Исследование, проведенное Kahr MK и соавт. (2016) в США, показало, что материнские и неонатальные показатели свободного T_3 и T_4 стабильно увеличиваются с нарастанием степени материнского ожирения. Т.е. ожирение у матери ассоциировано не только с изменениями уровней тиреоидных гормонов, но и сопровождается нарушениями у плода и способствует развитию ожирения у потомства [12].

Заключение

Таким образом, для беременных с ожирением характерны более низкие уровни ТТГ и более высокий уровень T_4 . У их новорожденных в пуповинной крови уровень ТТГ достоверно выше, а в течение раннего неонатального периода чаще отмечается транзиторный гипотиреоз. Выявленные гормональные нарушения у новорожденных могут быть проявлением адаптационных механизмов, в то же самое время данные изменения характеризуют комплекс изменений гормонального профиля, которые могут возникнуть у них в будущем.

Литература / References:

1. Артымук Н.В., Тачкова О.А., Шурыгин С.Н. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы. *Доктор.Ру*. 2018;10(154):22-26. [Artyukov NV, Tachkova OA, Shurygin SN. The Reproductive Vicious Cycle of Obesity: Review of the Literature. *Doctor.Ru*. 2018;10(154):22-26. (In Russ.).] DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26
2. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Мертворождаемость в Кемеровской области: основные причины, факторы риска, проблемы оказания помощи. *Женское здоровье и репродукция*. 2019;2(33):3-4. Ссылка активна на 27.11.2019. [Karelina OB, Artyukov NV. The birth-rate of the Kemerovo region: main causes, risk factors, problems of rendering assistance. *Women's health and reproduction*. 2019;2(33):3-4. (In Russ.).] <http://journal.gynecology.school/statyi/mertvorozhdaemost-v-kemerov>
3. Тачкова О.А., Артымук Н.В., Сутурина Л.В. Случай беременности и родов после хирургического лечения ожирения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):97-100. [Tachkova OA, Artyukov NV, Sutyurina LV. Pregnancy and Delivery after surgical treatment of obesity. *Fundamental and clinical medicine*. 2018;3(3):97-100. (In Russ.).]
4. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах. Руководство для врачей. Под ред. Дедова И.И., Бурмукловой Ф.Ф. М.: Е-нот; 2015:132-133. [Jendokrinnye zaboolevaniya i beremennost' v voprosah i otvetah. *Rukovodstvo dlja vrachej*. Pod red. Dedova I.I., Burumkulovoj F.F. M.: E-noto; 2015:132-133. (In Russ.).]
5. Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство МедиаСфера; 2007:11-33. [Infekcii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbjana V.A., Prohorenkova V.I., Sokolovskogo E.V. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).]
6. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Система мать–плацента–плод у женщин с гипоталамическим синдромом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2007;4(31):3-9. [Karelina OB, Artyukov NV. Sistema mat'-placenta-plod u zhenshhin s gipotalamicheskim sindromom. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2007;4(31):3-9. (In Russ.).]
7. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Особенности содержания лептина у беременных с ожирением и их новорожденных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(3):21-27. [Karelina OB, Artyukov NV. Leptin Serum Level in Women with obesity do Not Define Leptin Cord Blood Level in Their Newborns. *Fundamental and clinical medicine*. 2017;2(3):21-27. (In Russ.).]

8. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и гипотиреоз. *Ожирение и метаболизм*. 2013;10(2):54-58. [Zaharova S.M., Savel'eva L.V., Fadeeva M.I. Ozhirenie i gipotireoz. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;10(2):54-58. (In Russ.).]
9. Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):51-57. DOI: 10.1530/EJE-15-0866.PMID: 26586839
10. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, Carvajal J, Campusano C, Arteaga E, Boucai L. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):942-948. DOI: 10.1111/cen.13127
11. Collares FM, Korevaar TIM, Hofman A, Steegers EAP, Peeters RP4, Jaddoe VWV, Gaillard R. Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain-The Generation R Study: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):799-806. DOI: 10.1111/cen.13412.
12. Pop VJ, Biondi B, Wijnen HA, Kuppens SM, Lvaader H. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):577-583. DOI: doi: 10.1111/cen.12177
13. Kahr MK, Antony KM, DelBeccaro M, Hu M, Aagaard KM, Suter MA. Increasing maternal obesity is associated with alterations in both maternal and neonatal thyroid hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(4):551-557. DOI: 10.1111/cen.12974.

Сведения об авторах

Карелина Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово 650056, Россия).

Вклад в статью: Сбор материала, обработка полученных данных, оформление статьи.

ORCID: 0000-0003-2506-9250

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово 650056, Россия).

Вклад в статью: научное руководство исследованием, определение концепции статьи.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Тачкова Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово 650056, Россия).

Вклад в статью: анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-6537-3460

Марочко Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово 650056, Россия).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, обработка материала, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Сурина Мария Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово 650056, Россия).

Вклад в статью: анализ зарубежных литературных источников, сопоставление с полученными в исследовании данными.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Authors

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2506-9250

Prof. Natalia V. Artyumuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Olga A. Tachkova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-6537-3460

Dr. Tatiana Yu. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-64-69>

ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК У УМЕРШИХ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ

ГОЛУБЕНКО М.В.^{1,2}, ЦЕПОКИНА А.В.*¹, САЛАХОВ Р.Р.², МАКСИМОВ В.Н.³, ГУРАЖЕВА А.А.³, ТХОРЕНКО Б.А.¹, ПОНАСЕНКО А.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

³НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Внезапная сердечная смерть является актуальной проблемой современной кардиологии, так как она составляет значительную долю смертности при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с моногенными наследственными заболеваниями в развитие внезапной сердечной смерти вносят вклад и многофакторные состояния. Патогенез внезапной сердечной смерти может быть связан с дисфункцией митохондрий, которая, в свою очередь, может быть отчасти обусловлена полиморфизмом митохондриального генома, ассоциированным с изменением эффективности функционирования митохондрий. Есть данные об ассоциациях генотипа мтДНК (гаплогрупп мтДНК) с различной многофакторной патологией, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Цель настоящего исследования состояла в определении ассоциаций полиморфизма мтДНК с внезапной сердечной смертью.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из ткани миокарда лиц, умерших внезапной сердечной смертью, полученной в процессе судебно-медицинского исследования (N=260). Частоты гаплогрупп мтДНК, наиболее распространенных в европейских популяциях (H, U, T, J), определили с помощью рестрикционного анализа. Сравнительный анализ проведен с использованием ранее опубликованных данных о полиморфизме мтДНК в западносибирской городской популяции.

Результаты. Распределение частот исследованных гаплогрупп мтДНК в изучаемой выборке умерших внезапной сердечной смертью соответствовало популяционному: около 40% в выборке составила гаплогруппа H, 23% – гаплогруппа U, 12% – гаплогруппа T и 6,5% – гаплогруппа J. При сравнении частот гаплогрупп мтДНК в двух выборках с помощью критерия Хи-квадрат не было выявлено статистически значимых различий между частотой встречаемости гаплогрупп мтДНК у лиц, умерших внезапной сердечно-сосудистой смертью, и популяционной выборкой.

Заключение. Проведенное исследование не выявило ассоциаций гаплогрупп мтДНК H, U, T и J с предрасположенностью к внезапной сердечной смерти. Полученные результаты указывают на необходимость более детального анализа митохондриального генома для поиска вариантов мтДНК, ассоциированных с внезапной сердечной смертью.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, митохондриальная ДНК, генетический полиморфизм.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке СО РАН в рамках интеграционного проекта № 0546-2018-0002 «Митохондриальная дисфункция и изменчивость митохондриального генома в развитии инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти».

Для цитирования:

Голубенко М.В., Цепочкина А.В., Салахов Р.Р., Максимов В.Н., Гуражева А.А., Тхоренко Б.А., Понасенко А.В. Полиморфизм митохондриальной ДНК у умерших внезапной сердечной смертью // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 64-69. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-64-69>

*Корреспонденцию адресовать:

Цепочкина Анна Викторовна, Россия, 650002, г. Кемерово, б-р Сосновый, д.6; annasepokina@mail.ru
©Цепочкина А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MITOCHONDRIAL DNA POLYMORPHISMS IN INDIVIDUALS DIED FROM SUDDEN CARDIAC DEATH

MARIA V. GOLUBENKO^{1,2}, ANNA V. TSEPOKINA^{** 1}, RAMIL R. SALAKHOV², VLADIMIR N. MAKSIMOV³, ANNA A. GURAZHEVA³, BORIS A. TKHORENKO¹, ANASTASIA V. PONASENKO¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Research Institute of Medical Genetics, Tomsk State Research Centre, Tomsk, Russian Federation

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine within the Research Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To identify associations of mtDNA polymorphisms with sudden cardiac death.

Materials and Methods. DNA was isolated from the cardiac tissue excised during the autopsy from individuals who died from sudden cardiac death (n = 260). The frequencies of the most common European mtDNA haplogroups (H, U, T and J) were determined using restriction fragment length polymorphism analysis. In addition, we performed a comparative analysis using previously published data on mtDNA polymorphisms in the West Siberian population.

Results. The distribution of mtDNA haplogroups in the patients who died from sudden cardiac death was similar as in the general population: 40% for haplogroup H, 23% for haplogroup U, 12% for haplogroup T and 6.5% for haplogroup J. We found no significant differences regarding

the frequency of mtDNA haplogroups in individuals who died from sudden cardiac death and the population level.

Conclusion. We discovered no associations of H, U, T, and J mtDNA haplogroups with sudden cardiac death. These results indicate the necessity of a detailed analysis of mitochondrial genome to determine mtDNA variants associated with sudden cardiac death.

Keywords: sudden cardiac death, mitochondrial DNA, genetic polymorphism

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (integrative project № 0546-2018-0002 «Mitochondrial dysfunction and mitochondrial genome variability in myocardial infarction and sudden cardiac death»).

◀ English

For citation:

Maria V. Golubenko, Anna V. Tsepokina, Ramil R. Salakhov, Vladimir N. Maksimov, Anna A. Gurazheva, Boris A. Tkhorenko, Anastasia V. Ponasenko. Mitochondrial DNA polymorphisms in individuals died from sudden cardiac death. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 64-69. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-64-69>

****Corresponding author:**

Anna V. Tsepokina, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)
©Tsepokina A.V. et al.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС), определяемая как смерть вследствие кардиологических причин, наступившая в течение часа после появления симптомов (или в течение 24 часов при отсутствии свидетелей), может составлять до половины летальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В России, по некоторым оценкам, до 250 тысяч человек в год умирают по этой причине [2]. Таким образом, превентивная оценка повышенного риска ВСС с целью предупреждения ее развития

является актуальной задачей здравоохранения. Однако гетерогенность причин ВСС и ее многофакторная природа значительно осложняют решение этой задачи.

Одним из факторов, влияющих на развитие сердечной патологии, является дисфункция митохондрий, которая ассоциирована со снижением синтеза АТФ и увеличением продукции активных форм кислорода, формирующей признаки окислительного стресса. Нарушение функции митохондрий не только снижает сократительную способность миокарда, но и ве-

дет к нарушению регуляции ионного баланса, которое, в свою очередь, может вызвать развитие жизнеугрожающей аритмии [3]. Таким образом, митохондриальная дисфункция может являться одним из факторов риска развития внезапной сердечной смерти. Митохондрии обладают собственным геномом – митохондриальной ДНК (мтДНК), которая характеризуется многокопийностью (от нескольких сотен до нескольких тысяч копий в одной клетке), и одним из показателей митохондриальной дисфункции является снижение числа копий мтДНК [4]. По данным различных исследований, снижение количества копий мтДНК в клетке ассоциировано с риском ВСС [5]. С другой стороны, на функцию митохондрий может влиять наследственный полиморфизм митохондриального генома: известно, что мтДНК характеризуется высоким уровнем полиморфизма в популяциях. Учитывая, что этот локус не подвергается рекомбинации в мейозе, появляющиеся варианты мтДНК составляют комбинации, устойчивые в ряду поколений – гаплотипы. Применение методов филогенетического анализа позволяет локализовать выявляемые гаплотипы мтДНК на родословном древе последовательностей мтДНК человека и классифицировать их по принадлежности к гаплогруппам – крупным ветвям на этом древе, распространенность которых в популяциях человека географически дифференцирована [6]. Предполагается, что полиморфизм мтДНК может иметь адаптивное значение [7]. Результаты различных исследований указывают на влияние полиморфизма мтДНК на параметры функционирования митохондрий [8] и на вклад полиморфизма мтДНК в предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям [9].

Цель

Определить ассоциации наиболее распространенных гаплогрупп мтДНК с подверженностью к развитию внезапной сердечной смерти.

Материалы и методы

Группа умерших внезапной сердечной смертью (N=260) сформирована на базе ГБУЗ НО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы» из аутопсийного материала миокарда, взятого в ходе проведения судебно-медицинского исследования внезапно умерших жителей Октябрьского района

г. Новосибирска. В группу были включены лица, смерть которых расценивалась экспертами как смерть сердечного генеза. Из исследования исключен материал с признаками морфологических изменений миокарда, характерных для инфаркта миокарда и кардиомиопатий, а также от лиц, умерших в алкогольном или наркотическом опьянении. Основными патологоанатомическими диагнозами в выборке, согласно протоколам судебно-медицинского исследования, явились острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Средний возраст смерти в группе составил 53 ± 9 лет; соотношение мужчин и женщин 4:1. В ходе проведения судебно-медицинского исследования биоптат ткани миокарда помещали в стерильную пробирку, маркировали, замораживали и хранили до проведения исследования при температуре -20°C . Выделение ДНК из препаратов миокарда осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции с гуанидином.

Для определения полиморфизма мтДНК использовали рестрикционный анализ сайтов митохондриального генома, характеризующих наиболее частые в европейских популяциях гаплогруппы мтДНК – H, U, J и T. Для этого регионы мтДНК, содержащие «диагностические» полиморфные сайты, амплифицировали с помощью ПЦР, ПЦР-продукты затем расщепляли соответствующими сайт-специфичными эндонуклеазами, а продукты рестрикции разгоняли в 2% агарозном геле. Принадлежность мтДНК к гаплогруппе H определяли с помощью генотипирования полиморфизма C7028T (отсутствие сайта рестрикции для фермента AluI в результате замены). Принадлежность мтДНК к гаплогруппе U определяли с помощью генотипирования полиморфизма A12308G, который приводит к появлению сайта рестрикции для HinfI в результате замены; также в этом случае был введен мисматч-нуклеотид 12312C в последовательность обратного праймера. Гаплогруппу T определяли генотипированием полиморфизма A15607G, который ведет к появлению сайта рестрикции для AluI. Гаплогруппу J определяли по замене G13708A, которая приводит к потере сайта рестрикции для Bst2UI в позиции 13705. Последовательности ПЦР-праймеров определены по ранее опубликованным данным [6]. В работе использовали наборы для проведения ПЦР «БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color» (ООО «Биолабмикс», Новосибирск) и ферменты производства НПО «Сибэнзим» (Новоси-

бирск). Нумерация нуклеотидов приведена согласно пересмотренной референсной последовательности мтДНК человека [10]. Образцы, не имевшие ни одного из описанных диагностических маркеров, относились к более редким (не генотипированным в данном исследовании) гаплогруппам мтДНК и были объединены в группу «другие».

В качестве группы сравнения использовали популяционную выборку жителей г. Кемерово, данные по которой были опубликованы ранее [11]. Частоты гаплогрупп Н, U, J и Т сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса в программе STATISTICA 8.0 (Stat-Soft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Данные о частотах гаплогрупп мтДНК в группе с ВСС в сравнении с популяционной выборкой приведены в **таблице 1**. В обеих выборках выявлена наиболее распространенная гаплогруппа Н, частота которой составила в группе с ВСС 41,15%. Второй по распространенности была гаплогруппа U, зарегистрированная с частотой 23,08%. Частота гаплогруппы Т составила 11,92%, а гаплогруппы J – 6,54%. Суммарная доля остальных, более редких гаплогрупп, равна 17,31%.

В результате проведенного сравнительного анализа по нашему исследованию нам не удалось выявить каких-либо отличий по частотам

Гаплогруппа Haplogroup	Внезапная сердечная смерть, n = 260 Sudden cardiac death, n = 260	Популяция* n = 183 General population n = 183	P -уровень (χ^2)
Н	41,15	41,53	0,99
U	23,08	22,4	0,96
Т	11,92	10,38	0,72
J	6,54	6,01	0,98
Другие Others	17,31	19,68	0,61

Примечание: * - данные опубликованы ранее [11]

этих гаплогрупп у умерших внезапной сердечной смертью. Распределение четырех основных «западно-евразийских», или «европейских», гаплогрупп мтДНК в выборке ВСС соответствует таковому в популяции городского населения Западной Сибири. В частности, в нашей выборке ВСС не определено повышенной частоты гаплогрупп J и Т, для которых известны ассоциации с различными многофакторными заболеваниями [9, 12]. Для гаплогруппы J, например, есть противоречивые данные: с одной стороны, она является неблагоприятным генетическим фоном для мутаций наследственной офтальмопатии Лебера [13]; с другой стороны, в некоторых исследованиях выявлена ее ассоциация с долгожительством, а также протективный эффект в отношении атеросклероза сонных артерий [12]. Гаплогруппа Т чаще встречалась у больных гипертрофической кардиомиопатией (моногенное заболевание, связанное с высоким риском внезапной смерти), согласно исследованию, проведенному в Испании [14]. Такие результаты говорят о том, что полиморфизм мтДНК не играет ведущей роли в предрасположенности к внезапной сердечной смерти. Стоит отметить, однако, что определение четырех основных гаплогрупп, являющихся большими и древними ветвями на

филогенетическом древе мтДНК человека, не охватывает всего многообразия популяционного полиморфизма мтДНК. Каждая из определенных в данном исследовании гаплогрупп может быть подразделена на субгаплогруппы, определяемые дополнительными вариантами митохондриального генома, и именно эти варианты могут вносить вклад в предрасположенность к митохондриальной дисфункции в условиях стресса. Например, в нашем исследовании не установлено ассоциации данной патологии с гаплогруппой Н (самой частой европейской гаплогруппой), однако в другом исследовании, проведенном ранее на финской популяции, обнаружена повышенная частота одной из подгрупп Н – Н1 – у умерших внезапной сердечной смертью не-ишемического генеза [15]. В нашем предыдущем исследовании также был выявлен неблагоприятный эффект гаплогруппы Н1 в отношении повторных сердечно-сосудистых катастроф в течение года наблюдения после инфаркта миокарда [11]. Иллюстрацией перспективности генотипирования субгаплогрупп мтДНК при анализе ассоциаций с многофакторными заболеваниями может также служить работа A. Santoro с соавторами [16], в которой была выявлена ассоциация субгаплогруппы Н5а с болезнью Альцгейме-

Таблица 1.

Частоты гаплогрупп мтДНК (%) в группе умерших внезапной сердечной смертью в сравнении с популяционной выборкой

Table 1.

Prevalence of mtDNA haplogroups (%) in the patients with sudden cardiac death as compared with the general population

ра. Авторы указывают, что значительную роль в предрасположенности к заболеваниям могут играть также «приватные» варианты и редкие варианты недавнего происхождения. Таким образом, для выявления ассоциаций полиморфизма мтДНК с внезапной смертью (так же как и с другими многофакторными заболеваниями) необходимо более детальное генотипирование с целью определения отдельных субгаплогрупп и «приватных» вариантов, в том числе секвенирование полной последовательности всей мтДНК.

Заключение

Сравнительный анализ встречаемости наиболее частых в популяциях европейско-

го происхождения гаплогрупп мтДНК (H, U, T, J) в группе лиц, умерших внезапной сердечной смертью, не связанной с кардиомиопатией и инфарктом миокарда, не выявил статистически значимых различий по сравнению с популяционной выборкой. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значительного функционального эффекта полиморфизмов, определяющих крупные ветви на родословном древе мтДНК человека, и указывают на необходимость более детального генотипирования митохондриального генома для выявления вариантов мтДНК, влияющих на риск развития внезапной сердечной смерти.

Литература / References:

1. Buxton AE, Waks JW, Shen C, Chen PS. Risk stratification for sudden cardiac death in North America – current perspectives. *J Electrocardio.* 2016;49(6):817-823. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.018
2. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архив внутренней медицины.* 2013;4:5-15. [Shljahto EV, Arutjunov GP, Belenkov JuN, Ardashev AV. Nacional'nye rekomendacii po opredeleniju riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2013;(4):5-15. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15
3. Афанасьев С.А., Голубенко М.В., Цапко Л.П., Пузырев В.П. Полиморфизм митохондриальной ДНК в патогенетике внезапной сердечной смерти. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018;38(6):49-56. [Afanasyev SA, Golubenkov MV, Tsapko LP, Puzyrev VP. Mitochondrial dna polymorphism and pathogenetics of sudden cardiac death (review). *The Bulletin of Siberian Branch of Academy of Medical Sciences of the USSR.* 2018;38(6):49-56. (In Russ.)] DOI: 10.15372/SSMJ20180608
4. Ashar FN, Zhang Y, Longchamps RJ, Lane J, Moes A, Grove ML, Mychaleckyj JC, Taylor KD, Coresh J, Rotter JJ, Boerwinkle E, Pankratz N, Gualler E, Arking DE. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA cardiology.* 2017;2(11):1247-1255. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3683
5. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Максимова Ю.В. Количество копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер предрасположенности к ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти. *Атеросклероз.* 2018;14(3):64-69. [Maksimov VN, Gurazheva AA, Maksimova YuV. Number of copies of mitochondrial dna of leukocytes as a marker of predisposition to coronary heart disease and sudden cardiac death. *Atherosclerosis.* 2018;3:64-69. (In Russ.)] DOI: 10.15372/ATER20180310
6. Torroni A, Huoponen K, Francalacci P, Petrozzi M, Morelli L, Scozzari R, Obinu D, Savontaus ML, Wallace DC. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. *Genetics.* 1996;144(4):1835-1850.
7. Wallace DC. Mitochondrial DNA Variation in Human Radiation and Disease. *Cell.* 2015;163(1): 33-38. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.067
8. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, Falatoonzadeh P, Ramirez C, Malik D, Tarek M, Del Carpio JC, Nesburn AB, Boyer DS, Kuppermann BD, Vawter MP, Jazwinski SM, Miceli MV, Wallace DC, Udar N. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(2):208-219. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.10.016
9. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Тхоренко Б.А., Голубенко М.В., Губиева Е.К., Трефилова Л.П. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(4S):75-85. [Ponassenko AV, Tsepokina AV, Tkhorenko BA, Golubenkov MV, Gubieva EK, Trephilova LP. Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4S):75-85. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85
10. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet.* 1999;23(2):147. DOI:10.1038/13779
11. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталеп В.В., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология.* 2015;49(6):968-977. [Golubenkov MV, Salakhov RR, Makeeva OA, Goncharova IA, Kashtalap VV, Barbarash OL, Puzyrev VP. Mitochondrial DNA Polymorphism Association With Myocardial Infarction and Prognostic Signs for Atherosclerosis. *Molecular biology.* 2015;49(6):968-977. (In Russ.)] DOI:10.7868/S0026898415050080
12. Голубенко М.В., Тарасенко Н.В., Макеева О.А., Гончарова И.А., Марков А.В., Слепцов А.А., Комар А.А., Назаренко М.С., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Полиморфизм мтДНК при клинически выраженном каротидном атеросклерозе: протективный эффект гаплогруппы J. *Медицинская генетика.* 2017;16(10):26-28. [Golubenkov MV, Tarasenko NV, Makeeva OA, Goncharova IA, Markov AV, Sleptsov AA, Komar A.A., Nazarenko MS, Barbarash OL, Puzyrev VP. Mitochondrial DNA polymorphism in advanced carotid atherosclerosis: protective effect of haplogroup. *J Medical Genetics.* 2017;16(10):26-28. (In Russ.)]
13. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариловская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. *Молекулярная биология.* 2010;44(5):755-772. [Mazunin IO, Volod'ko NV, Starikovskaia EB, Sukernik RI. Mitochondrial Genome and Human Mitochondrial Disease. *Mol Biol (Mosk).* 2010;44(5):755-772. (In Russ.)]
14. Castro MG, Huerta C, Reguero JR, Soto MI, Doménech E, Al-

- varez V, Gómez-Zaera M, Nunes V, González P, Corao A, Coto E. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2006;112(2):202-206. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.09.008
15. Kytövuori L, Junttila J, Huikuri H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Majamaa K, Martikainen MH. Mitochondrial DNA variation in sudden cardiac death: a population-based study. *International journal of legal medicine.* 2019;1-6. DOI: 10.1007/s00414-019-02091-4
16. Santoro A, Balbi V, Balducci E, Pirazzini C, Rosini F, Tavano F, Achilli A, Siviero P, Minicuci N, Bellavista E, Mishto M, Salvio-li S, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Nacmias B, Chiamenti AM, Benussi L, Ghidoni R, Rose G, Gabelli C, Binetti G, Sorbi S, Crepaldi G, Passarino G, Torroni A, Franceschi C. Evidence for sub-haplogroup H5 of mitochondrial DNA as a risk factor for late onset Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2010;5(8):e12037. DOI: 10.1371/journal.pone.0012037

Сведения об авторах

Голубенко Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (ул. Набережная реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории геномной медицины НИИ КПССЗ (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, проведение генотипирования, анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-7692-9954

Цепоккина Анна Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: набор контрольной группы, проведение генотипирования, анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Салахов Рамиль Ринатович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (ул. Набережная реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Россия).

Вклад в статью: проведение генотипирования.
ORCID: 0000-0002-9789-9555

Максимов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН (ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, г. Новосибирск, 630090, Россия).

Вклад в статью: сбор аутопсийного материала.
ORCID: 0000-0002-3157-7019

Гуразева Анна Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН (проспект академика Лаврентьева, д. 10, г. Новосибирск, 630090, Россия).

Вклад в статью: сбор аутопсийного материала, проведение генотипирования.
ORCID: 0000-0003-1547-624X

Тхоренко Борис Александрович – лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: проведение генотипирования.
ORCID: 0000-0002-5243-2599

Понасенко Анастасия Валериевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3002-2863

Статья поступила: 11.11.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Maria V. Golubenko, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk State Research Centre (10, Naberezhnaya Reki Ushayki, Tomsk, 634050, Russian Federation); Leading Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the genotyping; processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-7692-9954

Ms. Anna V. Tsepokina, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: recruited the patients; performed the genotyping; processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Dr. Ramil R. Salakhov, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk State Research Centre (10, Naberezhnaya Reki Ushayki, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: performed the genotyping.
ORCID: 0000-0002-9789-9555

Dr. Vladimir N. Maksimov, MD, DSc, Head of the Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine within the Research Institute of Cytology and Genetics (175/1, Borisa Bogatkova Street, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

Contribution: collected the autopsy biomaterial.
ORCID: 0000-0002-3157-7019

Ms. Anna A. Gurazheva, Junior Researcher, Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine within the Research Institute of Cytology and Genetics (175/1, Borisa Bogatkova Street, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

Contribution: collected the autopsy biomaterial; performed the genotyping.
ORCID: 0000-0003-1547-624X

Mr. Boris A. Tkorenko, Research Technician, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: performed the genotyping.
ORCID: 0000-0002-5243-2599

Dr. Anastasia V. Ponasenko, MD, PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3002-2863

Received: 11.11.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77>

ОПТИМИЗАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ГЕМАТОКСИЛИНОМ И ЭОЗИНОМ

БОГДАНОВ Л.А., КУТИХИН А.Г. *

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оптимизировать протокол окрашивания гематоксилином и эозином для элементов системы кровообращения (миокард, аорта) и гепатолиенальной системы (печень, селезенка).

Материалы и методы. В качестве эталонных объектов исследования были выбраны сердце (желудочки), аорта (брюшной отдел), печень (правая доля) и селезенка (левая часть). После фиксации в 10% забуференном формалине производилась вырезка репрезентативных сегментов тканей с дальнейшим промыванием в проточной воде, обезвоживанием с использованием этанола возрастающей концентрации (70%, 80%, 95%) и изопропанола, пропитыванием и заключением в парафин и серийной резкой (5 мкм) замороженных парафиновых блоков на микротоме. При регрессивном окрашивании время инкубации в гематоксилине (Гарриса) составляло 5 или 10 минут, дифференцирующем растворе (1% HCl в 70% этаноле) – 2 или 10 секунд, 1% водно-спиртовом эозине – 1 или 2 минуты. При прогрессивном окрашивании время инкубации в гематоксилине (Карацци) и эозине было аналогичным, однако не требовалось применения дифференцирующего раствора.

Результаты. Окрашивание прогрессивным гематоксилином во всех исследованных тканях позволяло сохранить целостность ткани и ускорить протокол окрашивания по сравнению с регрессивным в силу отсутствия необходимости экспозиции в агрессивном кислотно-спиртовом дифференцирующем растворе. Наилучшим протоколом

в случае как регрессивного, так и прогрессивного окрашивания для миокарда, аорты и печени было признано воздействие гематоксилина в течение 10 минут, а эозина – в течение 2 минут, при этом время воздействия дифференцирующего раствора при регрессивном окрашивании (2 или 10 секунд) определялось желаемым оттенком. В случае с селезенкой наилучшим протоколом было окрашивание гематоксилином в течение 5 минут и эозином в течение 2 минут, а при регрессивном окрашивании – воздействие дифференцирующего раствора в течение 10 секунд.

Заключение. Применение прогрессивного гематоксилина при окраске тканей миокарда, аорты, печени и селезенки гематоксилином и эозином предпочтительнее и проще в сравнении с регрессивным гематоксилином.

Ключевые слова: гематоксин, эозин, миокард, печень, селезенка.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования:

Богданов Л.А., Кутихин А.Г. Оптимизация окрашивания элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы гематоксилином и эозином. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 70-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77>

*Корреспонденцию адресовать:

Кутихин Антон Геннадьевич, Россия, 650002, г. Кемерово, б-п Сосновы, д. 6; E-mail: antonkutikhin@gmail.com
©Кутихин А.Г. и др.

ORIGINAL RESEARCH

OPTIMIZATION OF HEMATOXYLIN AND EOSIN STAINING OF HEART, BLOOD VESSELS, LIVER, AND SPLEEN

LEO A. BOGDANOV, ANTON G. KUTIKHIN*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To optimize hematoxylin and eosin staining protocol for heart, blood vessels, liver, and spleen.

Methods. Heart (ventricles), abdominal aorta, liver (right lobe), and spleen (left part) of the Wistar rats were excised, fixed in 10% neutral phosphate buffered formalin for 24 h, washed in tap water for 2 h, dehydrated in ascending ethanol series (70%, 80%, and 95%) and isopropanol, embedded into paraffin and then sectioned (5 µm) using rotary microtome. For regressive staining, incubation time in Harris hematoxylin was 5 or 10 minutes, time of exposure to differentiation alcoholic-aqueous eosin was 1 or 2 minutes. For progressive staining, incubation time in Carazzi's hematoxylin and eosin was the same but the differentiation solution was not utilized.

Results. Progressive staining retained tissue integrity and accelerated staining protocol as compared to regressive staining due to absence of exposure to aggressive acid alcohol differentiation solution. The optimized protocol for heart, aorta and liver, similar for regressive and progressive staining, included incubation in hematoxylin for 10 minutes

and eosin for 2 minutes. Time of exposure to differentiation solution (2 or 10 seconds) was defined by the desirable shade. For spleen, however, the optimized protocol included staining in hematoxylin for 5 minutes and eosin for 2 minutes, with 10 seconds in differentiation solution for regressive staining.

Conclusion. Progressive hematoxylin is preferable over regressive hematoxylin for staining of heart, aorta, liver, and spleen.

Keywords: hematoxylin, eosin, heart, liver, spleen.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2015-0011 "Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors".

◀ English

For citation:

Leo A. Bogdanov, Anton G. Kutikhin. Optimization of hematoxylin and eosin staining of heart, blood vessels, liver, and spleen. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 70-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77>

****Corresponding author:**

Dr. Anton G. Kutikhin, Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation. E-mail: antonkutikhin@gmail.com
© Kutikhin A.G. et al.

Введение

Наиболее распространенным видом окрашивания на протяжении всего времени развития гистологии является сочетанное окрашивание тканей основным красителем гематоксилином и кислым красителем эозином [1,2,3]. Кроме того, гематоксилин также используется для контрастирования ядер при сочетании с другими красителями [1,4,5]. Гематоксилин получают из сердцевины кампешового дерева (семейство

бобовые), произрастающего в Центральной и Южной Америке, Африке и Азии [1]. Сам по себе гематоксилин бесцветен, однако при окислении на воздухе в сочетании с протравой (как правило, алюминиевыми квасцами) он переходит в гематеин, имеющий красновато-коричневый цвет [1].

Окрашивание гематоксилином можно условно разделить на прогрессивное (при котором ткань постепенно окрашивается до опреде-

ленного уровня) и регрессивное (при котором ткань преднамеренно перекрашивается с дальнейшим вымыванием излишнего окрашивания дифференцирующим раствором – как правило, 0,5% или 1% раствором соляной кислоты в 70% этаноле) [6-9]. При регрессивном окрашивании наиболее широко применяется гематоксилин Гарриса, в то время как для прогрессивного окрашивания, как правило, используются доступные на российском рынке гематоксилины Майера, Джилла и Карацци. Время окрашивания гематоксилином, как правило, составляет от 5 до 15 минут, хотя некоторые источники указывают на возможность более быстрого окрашивания тканей гематоксилином Карацци [2]. Гематоксилин Гарриса по классическому протоколу изготовления содержит оксид ртути, и поэтому ввиду токсичности его заменяют на иодат калия или натрия [8,10].

Эозин (2,4,5,7-тетрабромфлюоресцеин) представляет собой синтетический краситель, окрашивающий цитоплазму и внеклеточные структуры ткани [6-9]. В зависимости от растворителя выделяют спиртовой и водный растворы эозина, имеющие различный pH; достаточно часто применяется также их концентрированная смесь, доступная на российском рынке и в дальнейшем разбавляемая бидистиллированной водой или 20-25% этанолом в зависимости от желаемого pH.

Результатом окрашивания гематоксилином и эозином является окрашивание ядер в цвета от фиолетового до синего (отенок зависит от вида гематоксилина и длительности окрашивания), цитоплазмы и внеклеточного матрикса – в цвета от розового до красного (отенок зависит от pH эозина и длительности окрашивания) [1-3,6-9]. Интенсивность окраски также может изменяться в зависимости от преобладания базофильных или ацидофильных структур в ткани, что обуславливает различную склонность тканей к окрашиванию гематоксилином или эозином [1-3,6-9]. Стоит отметить, что стандартные протоколы окрашивания гематоксилином и эозином предоставляются их производителями, однако они предназначены скорее для рутинной гистологической и патологоанатомической работы, чем для научных публикаций, требующих окрашивания и микрофотографий максимально возможного качества. Данная проблема достаточно актуальна для более или менее всех видов тканей [11]; в последние годы предпринимаются попытки усовершенство-

вать протокол окрашивания гематоксилином и эозином для трехмерных тканей (без предварительной резки) [12], разработать алгоритмы для автоматизированного анализа воспалительных инфильтратов при окрашивании гематоксилином и эозином [13], а также оптимизировать окрашивание гематоксилином и эозином для цифрового анализа [14, 15]. Таким образом, проблема стандартизации получения высококачественных изображений при окрашивании гематоксилином и эозином представляется достаточно актуальной. Существует необходимость подбора наиболее подходящего типа гематоксилина для каждой ткани и времени окрашивания гематоксилином и эозином (а также, при необходимости, времени воздействия дифференцирующего раствора), что приобретает особую актуальность на фоне постоянно ужесточающихся требований к качеству получаемых изображений.

Цель исследования

Оптимизировать протокол окрашивания гематоксилином и эозином для тканей элементов системы кровообращения (миокард, аорта) и гепатолиенальной системы (печень, селезенка).

Материалы и методы

Для эксперимента использовали биоптаты 6 самцов крыс линии Wistar (возраст 6 месяцев, масса тела 400-450 г): сердце (желудочки), аорта (брюшной отдел), печень (правая доля) и селезенка (левая часть). Крысы содержались в одной и той же устланной опилками полипропиленовой клетке при комнатной температуре, нормальной влажности воздуха и 12-часовом световом дне и имели неограниченный доступ к корму и воде. Мониторинг состояния крыс проводился ежедневно. Вывод крыс осуществлялся при помощи их помещения в герметичную камеру с атмосферой, перенасыщенной углекислым газом. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (номер протокола № 06234-ЛБ).

Органы фиксировали в 10% забуференном формалине (БиоВитрум, Россия) в течение 24 часов, с одной сменой формалина через первые 4 часа. Далее производили вырезку необходимого сегмента образца, укладывали его в ги-

стологические кассеты и промывали под проточной водой в течение 2 часов. Образцы затем обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации (70%, 80%, 95%) и 100% изопропанолем (1 час на каждую смену), пропитывали парафином (три смены по 1 часу, Paraplast REGULAR (Bulk), температура плавления 56°C, Leica, Германия) и далее заключали в парафин (1 час при комнатной температуре). После этого образцы помещали в холодильник при температуре +4°C на ночь и далее замораживали при температуре -20°C в течение суток. Резку парафиновых блоков производили на ротационном микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, США) равномерно по всей длине (аорта) или толщине (миокард, печень, селезенка) образца; толщина срезов составляла 5 мкм. Срезы были расправлены на водяной бане при температуре 52°C и перенесены на предметные стекла с поли-L-лизинным покрытием (Thermo Scientific, США). В пилотном эксперименте было приготовлено 3 партии тканей (одна партия на крысу) по 8 стекол для регрессивного окрашивания и 3 партии тканей по 4 стекла для прогрессивного окрашивания. В основном эксперименте было приготовлено 3 партии тканей (одна партия на крысу) по 12 стекол (8 для регрессивного окрашивания и 4 для прогрессивного окрашивания). На каждое стекло помещалось от 6 до 12 срезов в зависимости от размера органа (миокард – 6 срезов, печень и селезенка – по 10 срезов, аорта – 12 срезов). После сушки на нагревательной плитке при 50°C образцы переносились в термостат для хранения при температуре 30°C.

Для окрашивания использовали свежеприготовленные гематоксилины Гарриса и Карацци (БиоВитрум, Россия), окрашивание производилось по следующему протоколу:

- Депарафинизация в ксилоле, 3 раза по 5 минут
- Отмывка в 95% этаноле, 3 раза по 5 минут
- Быстрая промывка в бидистиллированной воде
- Окрашивание гематоксилином Гарриса или Карацци (5 или 10 минут)
- Быстрая промывка в бидистиллированной воде
- Подсинение в водопроводной воде в течение 5 минут
- Дифференцировка в 1% раствором HCl в 70% этаноле (в случае с гематоксилином Гарриса, 2 или 10 секунд)

- Подсинение в водопроводной воде, 30 минут
- Быстрая промывка в бидистиллированной воде
- Окрашивание 1% водно-спиртовым эозином (1 или 2 минуты)
- Быстрая промывка в бидистиллированной воде
- Обезвоживание в этаноле (70%, 95%, 95%) по 10 секунд
- Просветление в ксилоле, 3 минуты
- Заключение в монтирующую среду (Витрогель, БиоВитрум) под покровное стекло.

Готовые микропрепараты анализировались при помощи светового микроскопа (Axio Imager A1, Carl Zeiss, Германия) и объектива EC Plan-Neofluar 20x/0.50 M27 (Carl Zeiss, Германия) на увеличении x200. Результаты оценивались тремя гистологами независимо друг от друга и в разное время.

Результаты и обсуждение

При регрессивном окрашивании миокарда было замечено, что изменение времени воздействия как гематоксилина, так и эозина не влияло на качество окрашивания, однако увеличение времени воздействия дифференцирующего раствора до 10 секунд приводило к повышению контрастности ядер, осветляя цитоплазму и внеклеточный матрикс (**рисунок 1а**). При прогрессивном окрашивании независимо от протокола ядра имели темно-синий цвет и хорошо визуализировались, в то время как цитоплазма кардиомиоцитов и внеклеточный матрикс при окрашивании эозином в течение 1 минуты имели светло-розовый цвет, а в течение 2 минут – темно-розовый цвет (**рисунок 1б**). При использовании прогрессивного гематоксилина качество окрашивания было в целом выше, чем при применении регрессивного гематоксилина – ткань миокарда характеризовалась более высокой целостностью и более сбалансированной окраской.

В случае с окрашиванием аорты регрессивным гематоксилином воздействие гематоксилина в течение 10 минут, дифференцировка в течение 2 секунд и окрашивание эозином в течение 1 минуты позволили достичь высокой контрастности ядер (**рисунок 2а**). В случае воздействия дифференцирующего раствора в течение 10 секунд и окрашивании эозином в течение 1 минуты средняя и внешняя оболочки аорты были

Рисунок 1.

Сравнительное окрашивание миокарда крысы гематоксилином и эозином с различным временем инкубации в гематоксиле (5 или 10 минут), эозине (1 или 2 минуты) и дифференцирующем растворе (2 или 10 секунд). Увеличение x200.

Figure 1.

Comparative staining of rat myocardium with hematoxylin and eosin with different incubation times in hematoxylin (5 or 10 minutes), eosin (1 or 2 minutes) and differentiating solution (2 or 10 seconds). x200 magnification.

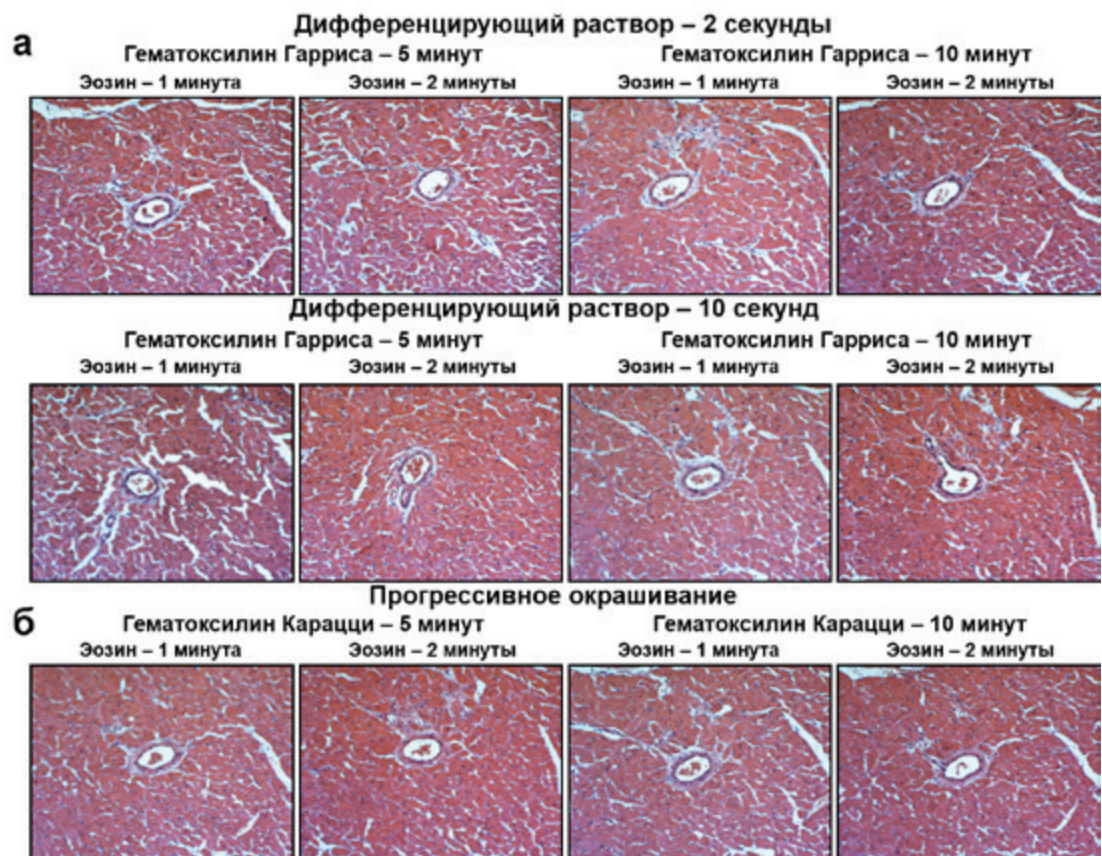
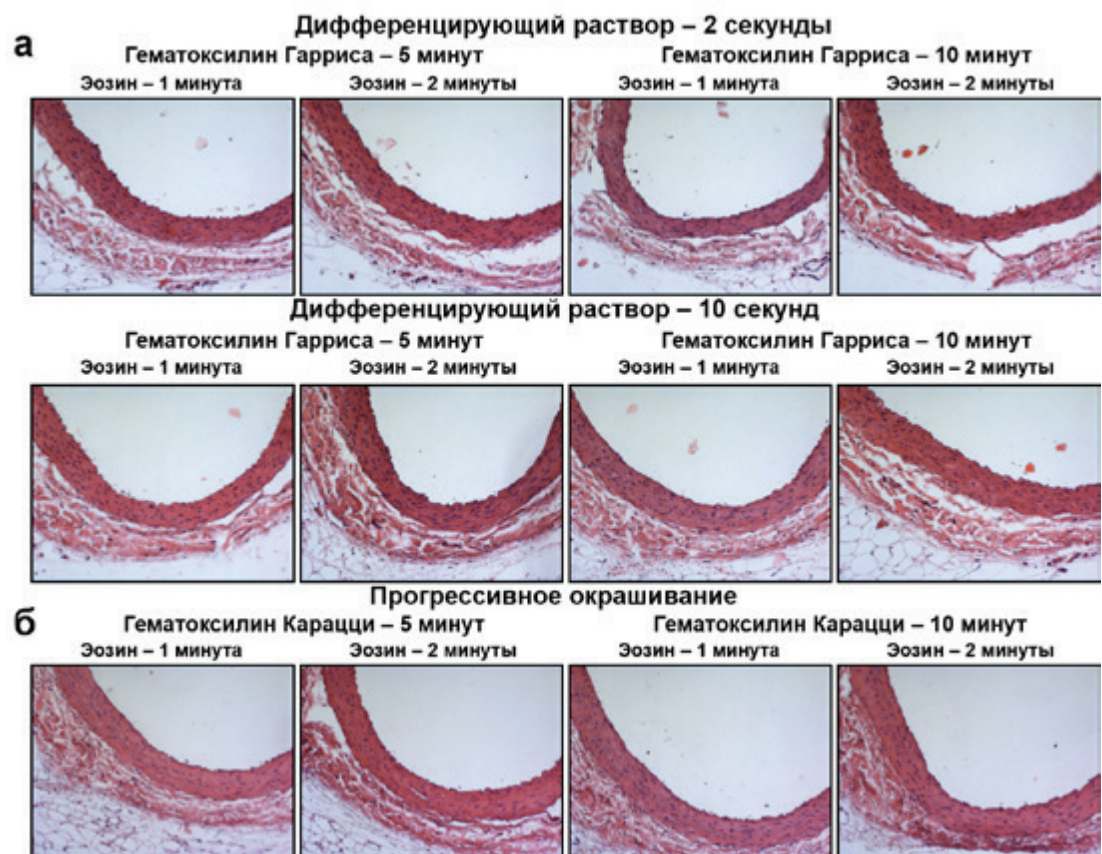


Рисунок 2.

Сравнительное окрашивание аорты крысы гематоксилином и эозином с различным временем инкубации в гематоксиле (5 или 10 минут), эозине (1 или 2 минуты) и дифференцирующем растворе (2 или 10 секунд). Увеличение x200.

Figure 2.

Comparative staining of the rat aorta with hematoxylin and eosin with different incubation times in hematoxylin (5 or 10 minutes), eosin (1 or 2 minutes) and differentiating solution (2 or 10 seconds). x200 magnification.



окрашены относительно слабо (**рисунок 2а**). Увеличение времени инкубации в эозине до 2 минут увеличивало контрастность цитоплазмы и внеклеточного матрикса, однако ядра в этом случае выглядели менее информативно, как и при окрашивании гематоксилином в течение 5 минут независимо от протокола (**рисунок 2а**). При окрашивании аорты прогрессивным гематоксилином заметных различий при повышении времени воздействия как гематоксилина, так и эозина выявлено не было (**рисунок 2б**). Средняя оболочка аорты была окрашена в розовый цвет независимо от времени инкубации в эозине; повышение времени воздействия гематоксилина оказывало лишь минимальное влияние на качество визуализации ядер (**рисунок 2б**).

Регрессивное окрашивание печени гематоксилином Гарриса показало, что сочетанное увеличение времени воздействия гематоксилина и эозина приводило к оптимальному контрастированию ядер (**рисунок 3а**). Интенсивность окраски как ядер, так и цитоплазмы гепатоцитов несколько снижалась при увеличении времени инкубации в дифференцирующем растворе (**рисунок 3а**). По аналогии с миокардом (**рисунок 1**) и аортой (**рисунок 2**) окрашивание печени прогрессивным гематоксилином со-

храняло целостность ткани и увеличивало яркость окрашивания в сравнении с использованием регрессивного гематоксилина (**рисунок 3б**). Независимо от протокола ядра имели темно-фиолетовый цвет (**рисунок 3б**). Цитоплазма гепатоцитов была окрашена в светло-розовый цвет при воздействии эозина в течение 1 минуты (**рисунок 3б**), при увеличении времени окрашивания эозином до 2 минут цитоплазма становилась темнее (**рисунок 3**).

При окрашивании селезенки регрессивным гематоксилином было обнаружено, что увеличение времени воздействия гематоксилина приводило к эффекту слияния ядер вследствие их большой концентрации в фолликулах, в то время как увеличение времени инкубации в эозине, напротив, улучшало контрастирование за счет повышения яркости цитоплазмы и внеклеточного матрикса (**рисунок 4**). Увеличение времени дифференцировки до 10 секунд в некоторой степени снижало интенсивность окрашивания как базофильных, так и эозинофильных структур (**рисунок 4а**). Как и в случаях с предыдущими тканями (**рисунки 1-3**), качество окрашивания селезенки при использовании прогрессивного гематоксилина (**рисунок 4б**) было выше, чем при применении регрессивно-

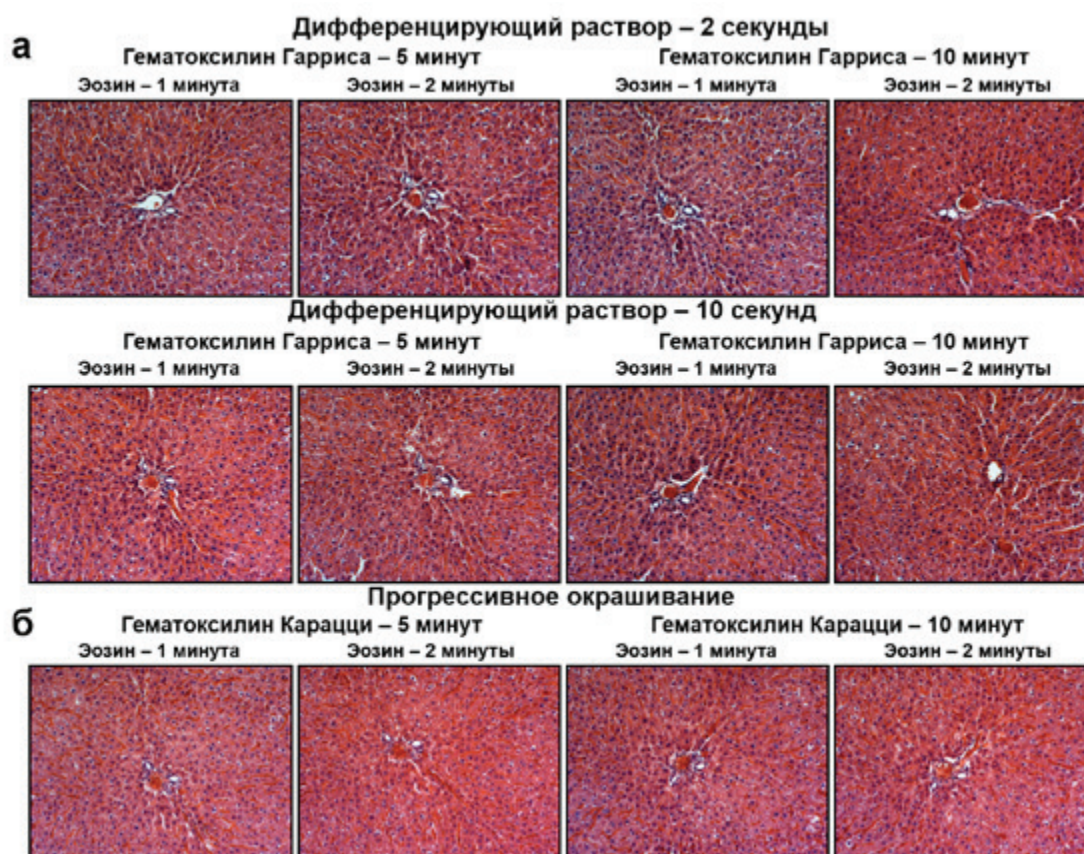


Рисунок 3.

Сравнительное окрашивание печени крысы гематоксилином и эозином с различным временем инкубации (5 или 10 минут), эозине (1 или 2 минуты) и дифференцирующем растворе (2 или 10 секунд). Увеличение x200.

Figure 3.

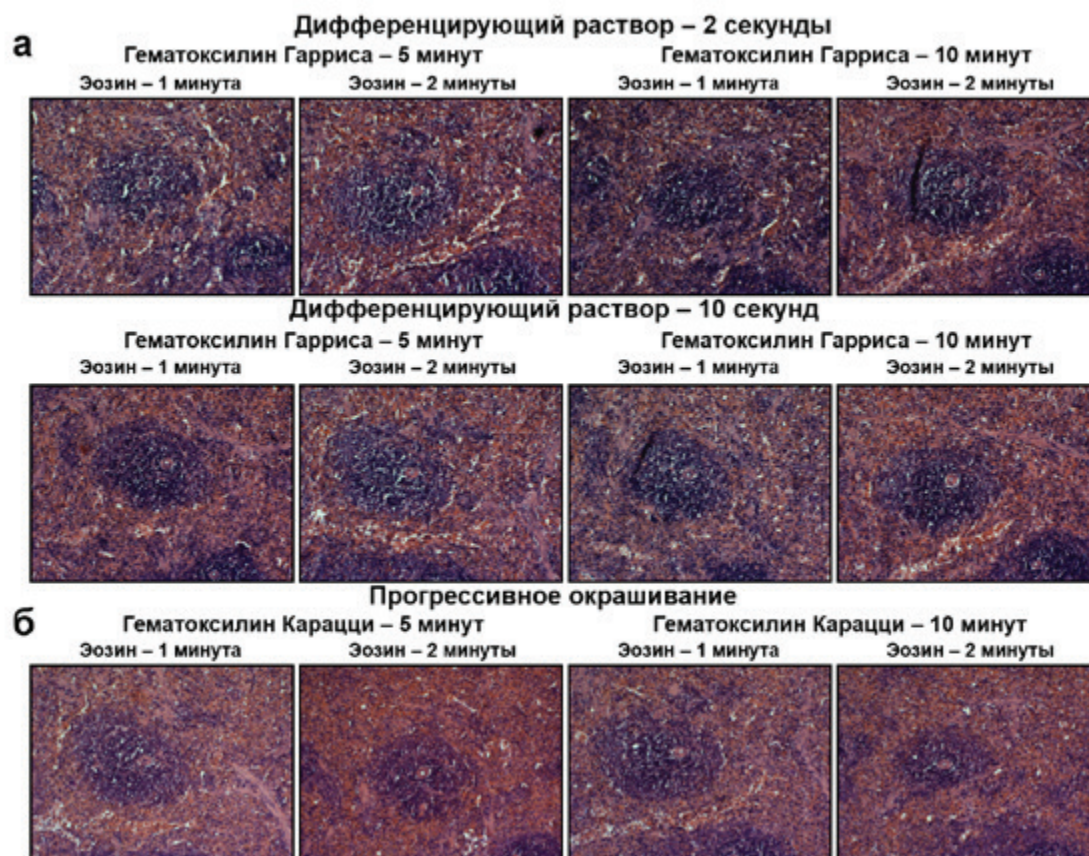
Comparative staining of rat liver with hematoxylin and eosin with different incubation times in hematoxylin (5 or 10 minutes), eosin (1 or 2 minutes) and differentiating solution (2 or 10 seconds). X200 magnification.

Рисунок 4.

Сравнительное окрашивание селезенки крысы гематоксилином и эозином с различным временем инкубации в гематоксилине (5 или 10 минут), эозине (1 или 2 минуты) и дифференцирующем растворе (2 или 10 секунд). Увеличение x200.

Figure 4.

Comparative staining of rat spleen with hematoxylin and eosin with different incubation times in hematoxylin (5 or 10 minutes), eosin (1 or 2 minutes) and differentiating solution (2 or 10 seconds). X200 magnification.



го (рисунок 4а), хотя увеличение времени воздействия гематоксилина также в ряде случаев вызывало появление артефактов в виде эффекта слияния ядер (рисунок 4б).

Таким образом, наилучшим протоколом в случае как регрессивного, так и прогрессивного окрашивания для миокарда, аорты и печени было признано воздействие гематоксилина в течение 10 минут, а эозина – в течение 2 минут, при этом время воздействия дифференцирующего раствора при регрессивном окрашивании (2 или 10 секунд) определялось желаемым оттенком – в случае с 10 секундами осветлялись как ядра, так и цитоплазма с внеклеточным матриксом. В случае с селезенкой вследствие ско-

пления ядер в фолликулах во избежание гистологических артефактов рекомендуется применять окрашивание гематоксилином в течение 5 минут и эозином в течение 2 минут, а при регрессивном окрашивании – дифференцирующий раствор в течение 10 секунд.

Заключение

При сравнительном анализе результатов регрессивного и прогрессивного окрашивания было установлено, что прогрессивная схема окрашивания позволяет сохранить целостность ткани вследствие отсутствия агрессивного воздействия спиртового раствора HCl, а также повысить степень воспроизводимости окрашивания.

Литература / References:

1. Avwioro G. Histochemical uses of haematoxylin. *JPCS*. 2011;1(5):24-34.
2. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc*. 2008;2008:prot4986. DOI: 10.1101/pdb.prot4986
3. Titford M. The long history of hematoxylin. *Biotech Histochem*. 2005;80(2):73-78. DOI: 10.1080/10520290500138372
4. Chan JK. The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(1):12-32. DOI: 10.1177/1066896913517939
5. Senturk GE, Canillioglu YE. Which histochemical staining technique should I choose for biological specimens. In: Mendez-Vilas A, ed. *Microscopy: advances in scientific research and education*. Formatex Research Center. 2014:769-775.
6. Коржевский Д.Э. Применение гематоксилина в гистологической технике. *Морфология*. 2007;132(6):77-81. [Korzhhevskiy DE. Application of hematoxylin in histological technique. *Morfologiya*. 2007;132(6):77-81. (In Russ.).]
7. *Морфологическая диагностика: подготовка материала для*

- морфологического исследования и электронной микроскопии: руководство. Под ред. Д.Э. Коржевского. СПб.: СпецЛит; 2013. [*Morfologicheskaja diagnostika: podgotovka materiala dlja morfologicheskogo issledovanija i jelektronnoj mikroskopii: rukovodstvo*. Korzhevskogo DJe, ed. Sankt-Peterburg : SpecLit; 2013. (In Russ.).]
8. Bancroft JD, Layton C. The hematoxylin and eosin. In: Suvarna K, Layton C, Bancroft J, ed. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8th ed. Elsevier; 2019:126-139.
 9. Feldman AT, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods Mol Biol*. 2014;1180:31-43. DOI: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3
 10. Коржевский Д.Э. Приготовление гематоксилина Гарриса без использования оксида ртути. *Морфология*. 2003;128(4):93-94. [Korzhevskij DE. Preparation of Harris hematoxylin without use of mercury oxide. *Morfologija*. 2003;124(4):93-94. (In Russ.).]
 11. Прокопьев Ю.А., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Кудрявцева Ю.А., Борисов В.В., Попова А.П., Михайлова Н.Н. Методические подходы к изучению антракосиликоза, как фактора риска морфологических нарушений сосудов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4(3):23-27. [Prokopyev YA, Fomenko DV, Kizichenko NV, Kudryavtseva YA, Borisov VV, Popova AP, Mikhailova NN. Methodical approaches to study of the anthracosilicosis as a factor of risk to morphological diseases of blood vessels. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2015;4(3):23-27. (In Russ.).]
 12. Li Y, Li N, Yu X, Huang K, Zheng T, Cheng X, Zeng S, Liu X. Hematoxylin and eosin staining of intact tissues via delipidation and ultrasound. *Sci Rep*. 2018;8(1):12259. DOI: 10.1038/s41598-018-30755-5
 13. Turkki R, Linder N, Kovanen P, Pellinen T, Lundin J. Identification of immune cell infiltration in hematoxylin-eosin stained breast cancer samples: texture-based classification of tissue morphologies. *Proc. SPIE*. 2016;9791:979110. DOI: 10.1117/12.2217040
 14. Martina JD, Simmons C, Jukic DM. High-definition hematoxylin and eosin staining in a transition to digital pathology. *J Pathol Inform*. 2011;2:45. DOI: 10.4103/2153-3539.86284
 15. Zarella MD, Yeoh C, Breen DE, Garcia FU. An alternative reference space for H&E color normalization. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174489. DOI: 10.1371/journal.pone.0174489

Сведения об авторах

Богданов Лев Александрович – младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, г. Кемерово, Россия.)

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Кутихин Антон Геннадьевич – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, г. Кемерово, Россия).

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Authors

Mr. Leo A. Bogdanov, BSc, Junior Researcher, Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: concept, study design, wrote the manuscript, material collection and processing.

ORCID: 0000-0002-5558-3229

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: concept, study design, wrote the manuscript, data analysis.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 02.09.2019г.

Принята в печать: 29.11.2019г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 02.09.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>

ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЧИЧКОВА Т.Ю.*, МАМЧУР С.Е., РОМАНОВА М.П., ХОМЕНКО Е.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить динамику показателей суточного профиля артериального давления (АД) после выполнения ренальной денервации (РД) в сравнении с группой медикаментозной терапии.

Материал и методы. В проспективное клиническое исследование включено 45 пациентов с наличием критериев резистентной АГ – 21 мужчина и 24 женщины, средний возраст 53 (43;66) лет. 25 пациентам была проведена РД с применением технологии Vessix renal denervation system, 20 пациентов составили группу консервативной терапии. Исходно и через 12 месяцев после РД проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой параметров суточного профиля АД.

Результаты. Через 12 месяцев группа РД характеризовалась выраженной положительной динамикой в виде достоверного снижения показателей офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 33 и 15 мм рт. ст. и среднего САД и ДАД по данным СМАД на 29 и 12 мм рт. ст., соответственно ($p \leq 0,05$). В группе РД также выявлено снижение вариабельности САД днем на 6 (5;12) мм рт. ст. и ночью на

7 (7;10) мм рт. ст. ($p \leq 0,05$), без влияния на вариабельность ДАД. Не было выявлено динамики утреннего подъема АД в исследуемых группах, хотя утреннее САД после выполнения денервации имело тенденцию к снижению со 174 (130;180) мм рт. ст. до 156 (130;165) мм рт. ст., ($p = 0,06$). К 12 месяцам наблюдения количество пациентов с нормальным типом снижения АД («dipper») в ночное время увеличилось с 16 до 44% ($p = 0,015$). В группе консервативной терапии достоверной динамики суточного профиля АД не выявлено.

Заключение. Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику в отношении снижения офисных и средних значений АД, а также оказывает положительное влияние на показатели суточного профиля АД.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, суточный профиль артериального давления.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 78-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>

*Корреспонденцию адресовать:

Чичкова Татьяна Юрьевна, 650002, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: chi4cova@ya.ru
© Чичкова Т.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

IMPACT OF RENAL DENERVATION ON 24-HOUR BLOOD PRESSURE PATTERN IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

TATIANA YU. CHICHKOVA*, SERGEY E. MAMCHUR, MARIA P. ROMANOVA, EGOR A. KHOMENKO

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To estimate the dynamics of 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension after renal denervation in comparison with the conservative treatment group.

Methods. We enrolled 45 patients (21 men and 24 women, mean age 53 (43-66) years) with resistant hypertension. Renal denervation was performed in 25 patients using Vessix renal denervation system while the conservative treatment group included 20 patients. Monitoring of 24-hour blood pressure pattern was performed before renal denervation and after 1 year of follow-up.

Results. Twelve months after renal denervation, patients with resistant hypertension had a significant reduction in office blood pressure (33 and 15 mmHg for systolic and diastolic blood pressure, respectively) and 24-hour average blood pressure (29 and 12 mmHg, for systolic and diastolic blood pressure, respectively). Another beneficial effect of renal denervation was a decrease in systolic blood pressure variability both throughout the day and at night (6

(5-12) and 7 (7-10) mmHg, respectively); however, no changes in diastolic blood pressure variability have been registered. Despite renal denervation did not affect the morning blood pressure surge, morning systolic blood pressure reduced from 174 (130-180) mmHg to 156 (130-165) mmHg. After 1 year of follow-up, the proportion of dippers increased from 16 to 44%. In contrast to the patients who underwent renal denervation, there were no significant changes in 24-hour blood pressure pattern in the conservative treatment group.

Conclusion. After 1 year of follow-up, renal denervation can be considered as an option superior to conservative treatment in patients with resistant hypertension, as it significantly improved 24-hour blood pressure pattern.

Keywords: resistant arterial hypertension, renal denervation, 24-hour blood pressure pattern.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Tatiana Yu. Chichkova, Sergey E. Mamchur, Maria P. Romanova, Egor A. Khomenko. Impact of renal denervation on 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 78-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>

**Corresponding author:

Dr. Tatiana Yu. Chichkova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation E-mail: chi4cova@ya.ru
© Chichkova T.Yu. et al.

Введение

Уровень повышения артериального давления (АД) в настоящее время признан одним из важнейших предикторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на активное развитие фармакологических и интервенционных подходов к лечению артериальной гипертензии (АГ) частота достижения контроля АД остается низкой [1]. Применение методов суточного мониторирования АД (СМАД) позволило рассматривать его изменение в течение суток как непрерывный динамический процесс, находящийся под контролем автономной нервной системы. Как известно, уже на ранних стадиях развития АГ происходят нарушения циркадного ритма АД. В последние годы большое внимание привлекают такие параметры суточного профиля АД, как вариабельность, ночное снижение АД, а также динамика его повышения

в ранние утренние часы. Известно, что именно ранние утренние часы характеризуются самой высокой частотой развития сердечно-сосудистых катастроф, включая инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть и инсульт [2, 3]. В ряде клинических исследований было показано, что повышение АД в ночное время и утренние часы является более сильным предиктором кардиоваскулярных событий, нежели дневные или офисные значения [4, 5].

Идеальным можно считать лишь такой контроль АД, при котором не только достигаются целевые значения, но и сохраняются адекватные параметры циркадного профиля. Модуляция тонуса автономной нервной системы методом ренальной денервации (РД) рассматривается в качестве одного из вариантов лечения резистентной АГ, особенно в условиях низкой приверженности к терапии. Согласно клиниче-

ским рекомендациям ESC от 2018 г. применение РД не является рекомендованным для реальной клинической практики и требует дальнейшего изучения. Во многом этому послужили результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) Symplicity HTN 3, не продемонстрировавшие преимуществ метода. Тем не менее, дизайн данного исследования, в частности отсутствие единых технических подходов к проведению денервации, явились основанием для шквала критики его результатов. Относительно недавно были представлены результаты рандомизированных исследований РД с применением различных технических устройств, SPYRAL HTN ON-MED, RADIANCE HTN SOLO и SPYRAL HTN OFF-MED, продемонстрировавших преимущества метода в лечении резистентной АГ [6–8].

Данные о влиянии РД на показатели профиля АД неоднозначны и демонстрируют крайне высокую дисперсию результатов. При этом в ряде работ показано положительное влияние на профиль ночного АД и утренний пик его повышения [9–11]. Таким образом, изучение влияния денервации почечных артерий на параметры суточного профиля АД еще более актуально, чем изучение стандартных средних и офисных значений.

Цель исследования

Оценить динамику показателей суточного профиля АД после выполнения РД в сравнении с группой медикаментозной терапии.

Материал и методы

В проспективное клиническое исследование включено 45 пациентов с наличием критериев резистентной АГ (АД более 140 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 90 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (ДАД) на фоне приема не менее трех классов антигипертензивных препаратов в терапевтических дозах, включая диуретик). Критерии исключения: наличие вторичного варианта АГ, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м² (MDRD), сахарный диабет (СД) 1 типа, беременность, наличие аллергических реакций на йод и контрастное вещество, наличие значимого стеноза одной из почечных артерий (более 50%). Для группы денервации (n=25) дополнительным критерием исключения явилось наличие вариантной анатомии (множественные по-

чечные артерии, раннее отхождение ветвей почечных артерий), т. к. в работе применялась технология Vessix renal denervation system (Boston Scientific, США), которая требовательна к анатомическому фактору. Для предоперационной оценки анатомии почечных артерий всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием с использованием 64-срезового компьютерного томографа Somatom Sensation 64 (Siemens, ФРГ). Кроме того, интраоперационно для оценки «острой» эффективности до и после абляции в 2 зонах почечной артерии (проксимально и дистально) проводилась стимуляция почечных нервов с частотой 20 Гц, амплитудой 12 мА, продолжительностью 60 с. Оценивалась разница между максимальными значениями САД на фоне стимуляции для каждого участка каждой почечной артерии. В случае если «острый» эффект снижения САД составлял менее 10 мм рт. ст., пациент исключался из дальнейшего анализа.

Группу контроля составили 20 пациентов, 10 из которых имели добавочные артерии, 10 – отказались от проведения вмешательства, но согласились продолжить наблюдение. Во всех случаях подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Вмешательство выполнялось с применением инфузии гепарина под контролем активированного времени свертывания. В послеоперационном периоде в течение 1 месяца назначалась комбинация клопидогреля и аспирина. Период наблюдения составил 14±2 месяца. В ходе наблюдения интенсификации медикаментозной терапии не проводилось.

Офисное АД оценивалось на каждом очном визите с применением устройства Omron HEM-907, (Omron Healthcare, США) в покое согласно существующим рекомендациям. Суточное мониторирование АД (СМАД) для оценки показателей суточного профиля выполнялось исходно и через 12 месяцев после вмешательства. Применялась система автоматического измерения АД АВРМ 04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводились с интервалом в 30 минут. Оценивались среднесуточные показатели АД, средние дневные и ночные значения. Вариабельность АД рассчитывалась как стандартное отклонение от средней величины за дневной и ночной периоды. Критические значения этого показателя составляют менее 15 мм рт. ст. для САД, менее 14 мм рт. ст. для дневного

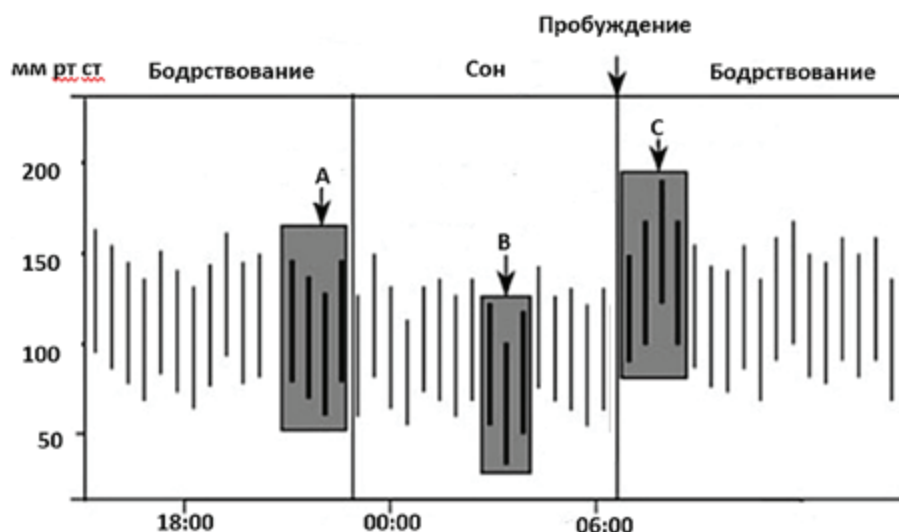


Рисунок 1.

Определение параметров суточного профиля АД. А – вечернее САД; В – минимальное САД в ночное время; С – утреннее САД [4].

Figure 1.

Definition of 24-hour blood pressure parameters. A – evening blood pressure; B – minimal night-time blood pressure; C – morning blood pressure [4].

повышения ДАД и 12 мм рт. ст. – для ночного. Индекс времени АД использовался для количественной оценки величины нагрузки давлением и определялся как процент времени, в течение которого величины АД превышали 140/90 мм рт. ст. для дневного и 130/80 – для ночного АД. Утренний подъем АД мы определяли как разницу между средними значениями утреннего САД в течение 2 часов после пробуждения и минимального САД в ночное время (среднего от самого низкого значения САД и 2 смежных измерений в ночное время). Ночное снижение САД определялось как разница между САД, измеренного за 2 часа до отхода ко сну, и среднего от самого низкого значения САД и 2 смежных измерений в ночное время (рисунок 1).

Степень ночного снижения АД (dip%) рассчитывалось по формуле: $100 \cdot (1 - \text{среднее АД ночь} / \text{среднее АД день})$. В зависимости от характера ночного профиля АД выделялись следующие типы: dipper (снижение АД на 10-20%), non-dipper (0-10%), reverse dipper (менее 0%) и extreme dipper (снижение АД на >20%).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Medcalc v 18.2 (Softwa, Бельгия). Количественные величины представлены в виде медианы, Me (Lq; Uq), или среднего, $M \pm SD$. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Динамика количественных признаков изучалась с помощью критерия Уилкоксона. За уровень статистической значимости принималось значение $p \leq 0,05$.

Результаты

По исходной клинической характеристике и основным изучаемым параметрам суточного профиля АД группы РД и медикаментозной терапии были сопоставимы, статистически значимых различий достигли лишь большие значения офисного ДАД в группе РД (таблица 1).

В настоящий анализ в группу РД для исключения влияния технических аспектов вмешательства были включены только пациенты с типичной анатомией почечных артерий, в которых было возможно осуществление воздействия на всем протяжении. В то же время в группу медикаментозной терапии вошли пациенты с различными анатомическими вариантами, в том числе добавочными почечными артериями ($n=10$). В проанализированных литературных источниках связь между наличием добавочных артерий и развитием АГ не доказана, в связи с чем мы допустили использование данной группы сравнения. Изначально группы характеризовались преимущественно систолодиастолической АГ с высокими значениями нагрузки САД и ДАД в течение суток несмотря на прием в среднем 5 (4; 6) классов антигипертензивных препаратов в терапевтических дозах. В группе РД медиана среднесуточного САД составила 164 (156; 185) мм рт. ст., ДАД – 99 (80; 110) мм рт. ст., в группе контроля – 156 (145; 180) мм рт. ст. и 90 (85; 105) мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). Большая часть пациентов в обеих группах характеризовалась нарушением ночного профиля АД. Лишь 3 пациента (15%) группы контроля и 4 (16%) группы РД исходно были отнесены к категории «dipper», что соответствует физиологичному циркадному ритму. Во всех случаях пациенты получали диуретики, до момента включения в

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемой выборки

Table 1.

Baseline characteristics of the patients with resistant hypertension

Параметр <i>Parameter</i>	Группа РД <i>Renal denervation</i> <i>n=25</i>	Группа консервативной терапии <i>Conservative treatment</i> <i>n=20</i>	p
Пол, мужчины, (%) <i>Gender, males (%)</i>	12 (48)	9 (45)	0,88
Возраст, лет, Me (Lq; Uq) <i>Age, years, median (lower to upper quartile)</i>	53(43; 65)	56 (50; 66)	0,67
СД 2 типа, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	11 (44,0)	8 (40)	0,12
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	28±5	27±6	0,88
ОНМК в анамнезе, n (%) <i>Past medical history of stroke, n (%)</i>	4 (16)	3 (15)	0,27
ИБС в анамнезе, n (%) <i>Past medical history of coronary artery disease, n (%)</i>	7 (28)	6 (30)	0,34
СКФ (MDRD), мл/мин/м ² <i>Glomerular filtration rate (MDRD formula). mL/min/m²</i>	60 (52; 78)	61 (55; 73)	0,83
Офисное АД <i>Office blood pressure</i>			
Офисное САД, мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure, mmHg</i>	182 (160; 185)	170 (150; 190)	0,10
Офисное ДАД, мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure, mmHg</i>	112 (90; 120)	90 (90; 110)	0,02
Данные СМАД <i>24-hour blood pressure pattern</i>			
Среднее САД, мм рт. ст. <i>Mean systolic blood pressure, mmHg</i>	164 (156; 185)	156 (145; 180)	0,08
Среднее ДАД, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mmHg</i>	99 (80; 110)	90(85;105)	0,67
Индекс времени САД, % <i>Systolic pressure-time index, %</i>	96 (50; 100)	85(64; 100)	0,37
Индекс времени ДАД, % <i>Diastolic pressure-time index, %</i>	81 (50; 90)	91 (25; 90)	0,37
Вариабельность САД (день), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	17 (15; 30)	19 (16; 25)	0,18
Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	15 (15; 20)	18 (16; 22)	0,09
Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	14 (12;19)	19 (10; 20)	0,29
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	16 (10;19)	15(10;15)	0,57
Утренний подъем, Δ, мм рт. ст. <i>Morning blood pressure surge, Δ, mmHg</i>	28 (15; 40)	25 (20; 37)	0,88
Степень снижения САД, Dip (%) <i>Decrease in systolic blood pressure, Dip (%)</i>	12 (0; 15)	15 (0;15)	0,90
Степень снижения ДАД, Dip (%) <i>Decrease in diastolic blood pressure, Dip (%)</i>	13 (5;10)	13 (10; 13)	0,90
Тип ночного снижения САД <i>Type of night-time systolic blood pressure decrease</i>			
Reverse dipper, n (%)	10 (40)	8 (40)	0,67
Non-dipper, n (%)	11 (44)	9 (45)	
Dipper, n (%)	4 (16)	3 (15)	

Антигипертензивная терапия <i>Antihypertensive treatment</i>			
Количество препаратов <i>Number of drugs</i>	5 (4; 6)	5 (4; 6)	1,0
Диуретики, n (%) <i>Diuretics, n (%)</i>	25 (100)	20 (100)	0,9
иАПФ/АРА, n (%) <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers, n (%)</i>	25 (100)	20 (100)	0,9
Антагонисты кальция, n (%) <i>Calcium channel blockers, n (%)</i>	21 (84)	18 (90)	0,67
β-адреноблокаторы, n (%) <i>Beta blockers, n (%)</i>	24 (96)	18 (90)	0,12
α-адреноблокаторы, n (%) <i>Alpha blockers, n (%)</i>	4 (16,6)	4 (20)	0,22
Моксонидин, n (%) <i>Moxonidine, n (%)</i>	18 (75)	17 (85)	0,23
Антагонисты альдостерона, n (%) <i>aldosterone antagonists, n (%)</i>	8 (33,3)	16 (80)	0,02

исследование и проведения СМАД в течение 8 недель находились на стабильной оптимизированной терапии. Группа консервативной терапии характеризовалась достоверно большей ча-

стотой применения спиронолактона – 80% против 33% ($p=0,02$).

Динамика контрольных показателей АД через 12 месяцев приведена в **таблице 2**.

Параметр Parameter		Исходно Baseline	12 месяцев One year of follow-up	p _{A-B}	p _{B(1-2)}
		A	B		
1	Группа консервативной терапии, n = 20 Conservative treatment, n = 20				
	Офисное САД, мм рт. ст. Office systolic blood pressure, mmHg	170 (150; 190)	169 (155; 180)	0,25	0,002
	Офисное ДАД, мм рт. ст. Office diastolic blood pressure, mmHg	90 (90; 110)	85 (80;110)	0,92	0,66
	Среднее САД, мм рт. ст. Mean systolic blood pressure, mmHg	166 (145; 180)	164 (146; 176)	0,90	0,002
	Среднее ДАД, мм рт. ст. Mean diastolic blood pressure, mmHg	90(85;105)	91 (85; 100)	0,96	0,001
	Индекс времени САД, % Systolic pressure-time index, %	100(64; 100)	85 (64; 100)	0,89	0,01
	Индекс времени ДАД, % Diastolic pressure-time index, %	80 (25; 90)	60 (22;90)	0,96	0,031
	Вариабельность САД (день), мм рт. ст. Systolic blood pressure variability (day), mmHg	19 (16; 25)	15 (14; 25)	0,98	0,04
	Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст. Systolic blood pressure variability (night), mmHg	18 (16; 22)	20 (17;22)	0,87	0,05
	Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст. Diastolic blood pressure variability (day), mmHg	12 (10; 15)	19 (10; 20)	0,99	0,76
	Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст. Diastolic blood pressure variability (night), mmHg	15(10;15)	9 (9; 15)	0,67	0,68
	Утренний подъем, Δ, мм рт. ст. Morning blood pressure surge, Δ, mmHg	25 (20; 37)	20 (18;33)	0,54	0,77
	РД, n = 25 Resistant hypertension, n = 25				
	Офисное САД, мм рт. ст. Office systolic blood pressure, mmHg	182 (160; 185)	145 (133; 155)	0,0005	0,002
	Офисное ДАД, мм рт. ст. Office diastolic blood pressure, mmHg	112 (90; 120)	85 (76; 94)	0,001	0,66
	Среднее САД, мм рт. ст. Mean systolic blood pressure, mmHg	164 (156; 185)	135 (128; 152)	0,03	0,002
	Среднее ДАД, мм рт. ст. Mean diastolic blood pressure, mmHg	99 (80; 110)	82 (74; 91)	0,03	0,001

Таблица 2.

Динамика показателей офисного и суточного мониторирования АД, Ме (Lq; Uq)

Table 2.

Changes in office and 24-hour blood pressure pattern, median (lower to upper quartile)

2	Среднее ДАД, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mmHg</i>	99 (80; 110)	82 (74; 91)	0,03	0,001
	Индекс времени САД, % <i>Systolic pressure-time index, %</i>	96 (50; 100)	25 (15; 50)	0,03	0,01
	Индекс времени ДАД, % <i>Diastolic pressure-time index, %</i>	81 (50; 90)	45 (28; 50)	0,03	0,031
	Вариабельность САД (день), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	17 (15; 30)	11 (5; 20)	0,03	0,04
	Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	15 (15; 20)	8 (5; 15)	0,04	0,05
	Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (day), mmHg</i>	14 (12; 19)	10 (9; 15)	0,06	0,76
	Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure variability (night), mmHg</i>	16 (10; 19)	14 (9; 20)	0,89	0,68
	Утренний подъем, Δ, мм рт. ст. <i>Morning blood pressure surge, Δ, mmHg</i>	28 (15; 40)	22 (10; 20)	0,07	0,77

Рисунок 2.

Динамика показателей офисного АД и данных СМАД исходно и через 12 месяцев наблюдения.

Figure 2.

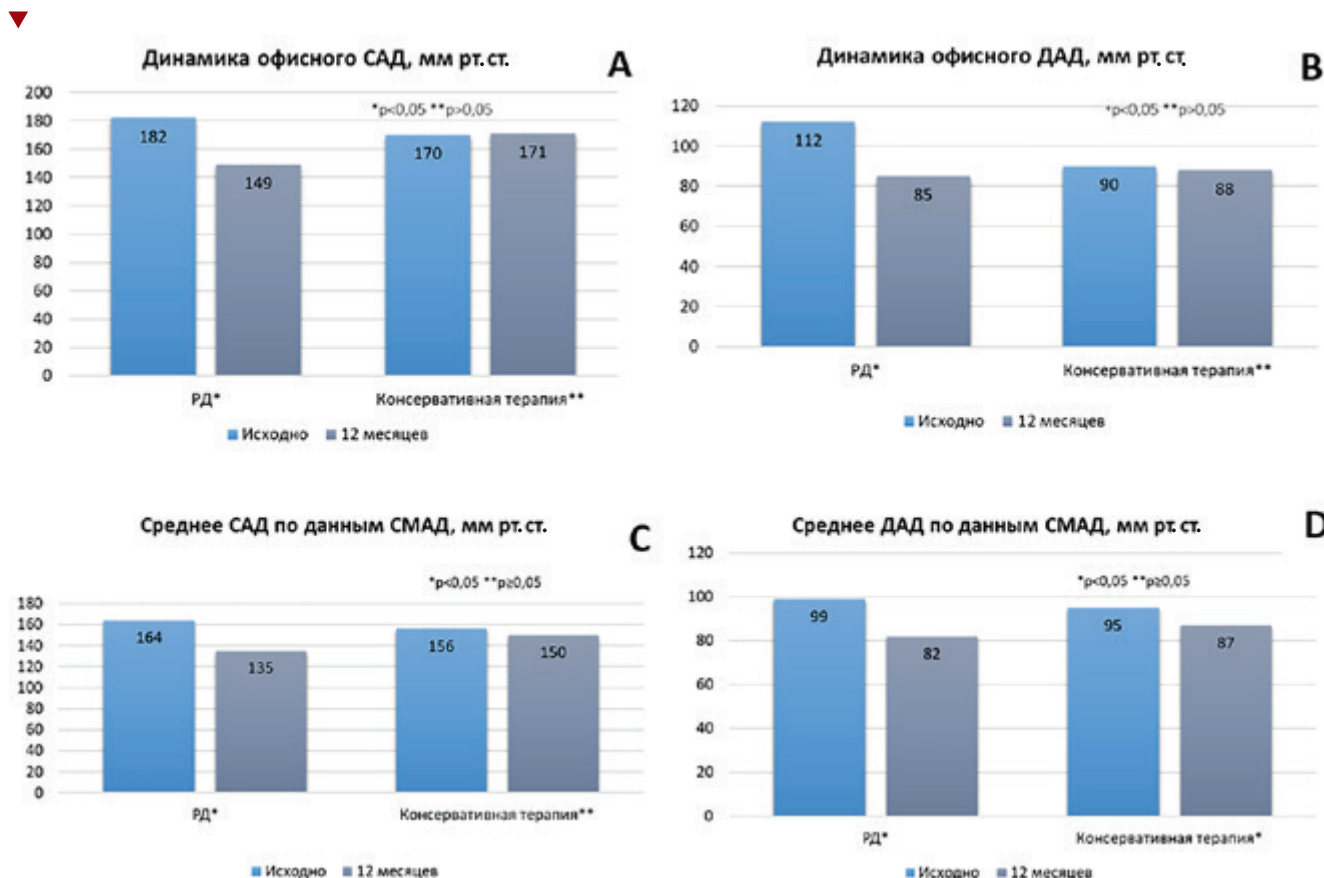
Changes in office blood pressure (A, B) and 24-hour blood pressure pattern (C, D) from the baseline to 1 year of follow-up.

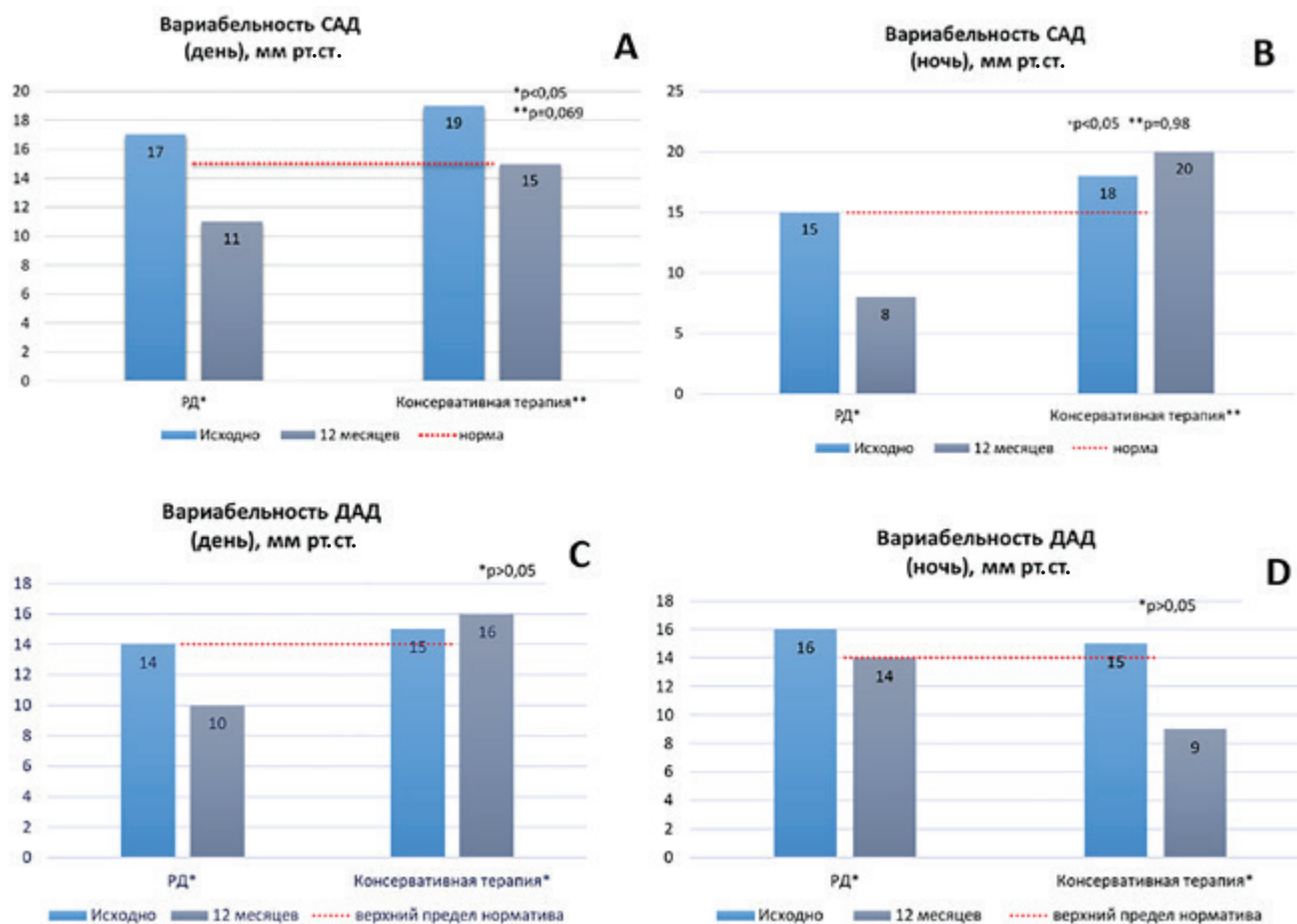
Группа РД характеризовалась выраженной положительной динамикой в виде достоверного снижения показателей офисного САД и ДАД на 33 и 15 мм рт. ст. и среднего САД и ДАД на 29 и 12 мм рт. ст. соответственно ($p \leq 0,05$). В группе консервативной терапии динамики не выявлено (рисунок 2).

В группе РД выявлена достоверная динамика показателей вариабельности АД. Исходно во всех

исследуемых группах данный параметр превышал или находился на верхнем пределе нормативных значений. После выполнения денервации группа РД продемонстрировала достоверное снижение показателей вариабельности САД днем на 6 (5; 12) мм рт. ст. и ночью на 7 (7; 10) мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) без влияния на вариабельность ДАД (рисунок 3).

В группе консервативной терапии динамики вариабельности АД не выявлено. Хотя у боль-





▲
Рисунок 3.

Динамика показателей вариабельности: А, В – САД (день/ночь); С, D – ДАД (день/ночь)

Figure 3.
Changes in blood pressure variability: A, B – systolic blood pressure (day/night); C, D – diastolic blood pressure (day/night)

шинства пациентов группы РД имело место значительное снижение уровня АД и достижение нормативных показателей вариабельности САД, целевые показатели АД были достигнуты лишь в у 5 человек исследуемой группы (20 %).

Немаловажным фактором в оценке результатов лечения является индекс времени АД, который используется для количественной оценки величины нагрузки давлением, оказываемой на органы-мишени, и определяется как процент времени, в течение которого величины АД превышают «безопасный» уровень (140/90 для дневного и 130/80 мм рт. ст. для ночного АД). В исследуемой выборке медиана индекса времени составила 88% (64;98) для дневного, 81% (62;100) для ночного САД, а также 72% (65;88) и 62 % (48;90) для дневного и ночного ДАД соответственно. Исходно межгрупповых отличий по данному показателю не выявлено. Через год после выполнения РД отмечена достоверная динамика в снижении всех показателей нагрузки временем АД: нагрузка САД снизилась со 100 до 25% ($p=0,03$), ДАД с 90 до 45 % ($p=0,03$). В контрольной группе изменений не выявлено.

Несмотря на достоверное преимущество применения РД в дополнение к консервативному лечению достигнутые значения показателя нагрузки временем АД превышали верхние границы допустимого норматива.

Тем не менее у ряда пациентов удалось добиться не только целевых значений АД, но и получить относительную нормализацию суточных профилей АД. На рисунке 4 (А) представлены результаты СМАД пациента 34 лет с первичной АГ на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии (гипотиазид, моксонидин, нифедипин пролонгированного действия, валсартан, метопролола сукцинат, спиронолактон) в максимально допустимых/субмаксимальных дозах. Профиль на **рисунке 4 (В)** демонстрирует результат СМАД через 12 месяцев после РД.

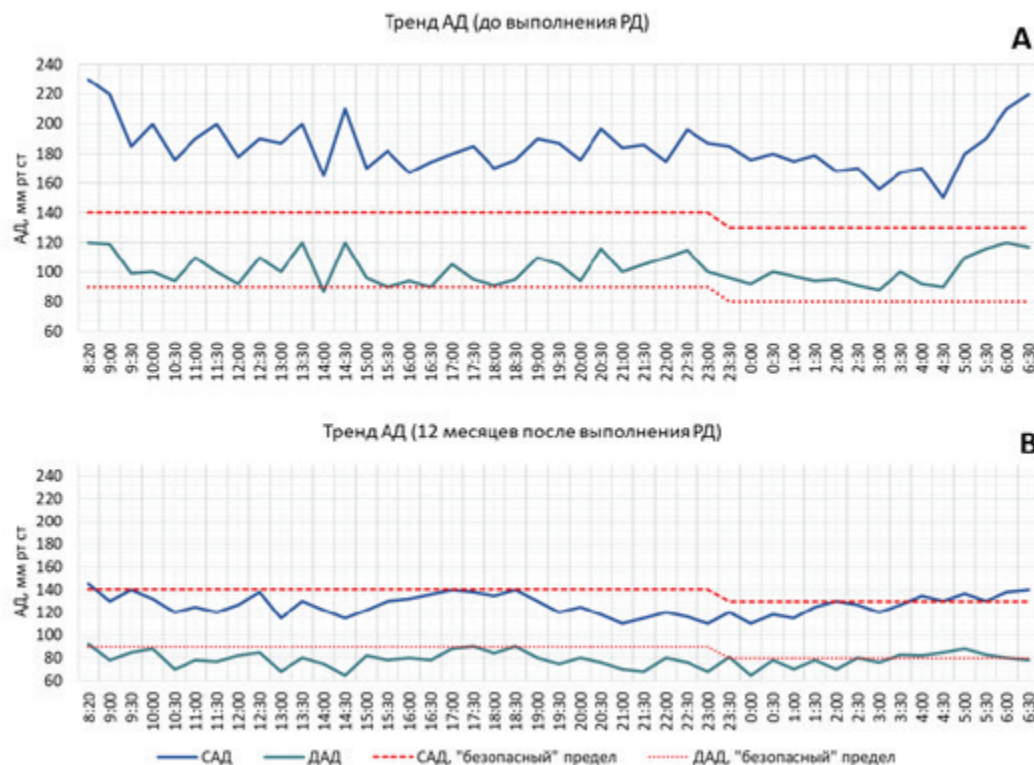
В нашем исследовании было получено достоверное увеличение степени ночного снижения САД, что характеризовалось переходом части пациентов из категории «reverse dipper» в категории «non-dipper» и «dipper» (таблица 3).

Рисунок 4.

Клинический пример. Динамика 24 часового профиля АД исходно (А) и через 12 месяцев наблюдения (В)

Figure 4.

Clinical case. Changes in 24-hour blood pressure pattern from the baseline (A) to 1 year of follow-up (B). pressure (day/night)



Так, к 12 месяцам наблюдения количество пациентов с нормальным типом снижением АД в ночное время увеличилось с 16 до 44% ($p=0,015$).

Обсуждение

В последние годы большое внимание уделяется значению циркадного профиля АД и его влиянию на прогноз [2, 3]. В ряде клинических исследований было показано, что повышение АД в ночное время и утренние часы является более сильным предиктором кардиоваскулярных событий, нежели дневные или офисные значения. В исследовании HONEST с включением более 21000 пациентов с АГ риск сердечно-сосудистых событий среди пациентов со значениями САД в ранние утренние часы более 150 мм рт. ст. был существенно выше, чем среди лиц с САД менее 125 мм рт. ст. (ОШ 5.03; 95% ДИ 3.05–8.31). Более того, среди пациентов, имеющих адекватный контроль в дневное время, при наличии повышенного АД в утренние часы риски остаются высокими [4, 5]. Безусловное влияние на параметры суточного ритма АД оказывает

ВНС. В настоящем анализе мы получили достоверные данные о положительном влиянии РД на показатели суточного профиля АД. Было выявлено достоверное увеличение степени ночного снижения САД, что характеризовалось изменением структуры типов ночного снижения САД в группе денервации – переходом части пациентов из категории «reverse dipper» в категории «non-dipper» и «dipper». Ранее аналогичная динамика типов ночного снижения САД была продемонстрирована в экспериментальных работах на животных, а также в серии клинических исследований [12, 13]. Наиболее вероятно это связано с модулирующим действием денервации на тонус автономной нервной системы. Следует отметить, что именно пациенты категории «reverse dipper» в настоящем анализе характеризовались большим снижением средних значений САД по данным СМАД. Это свидетельствует о выраженном нарушении в регуляции тонуса ВНС у данной категории пациентов. В исследовании Grassi G. с соавторами (2010) было показано, что пациенты категории «reverse dipper» характери-

Таблица 3.

Типы ночного снижения АД до и после РД (n=25)

Table 3.

Dipping categories before and after renal denervation (n=25)

Тип ночного снижения САД Type of night-time systolic blood pressure decrease	Исходно, n (%)	12 месяцев, n (%)	Δ , (%)	p
Reverse dipper	10 (40)	4 (16)	-24	0,015
Non-dipper	11 (44)	10 (40)	-4	0,015
Dipper	4 (16)	11 (44)	28	0,015
Extreme dipper	0	0	0	-

зуются достоверно более высоким тонусом ВНС на основании оценки симпатической активности мышечного нерва по сравнению с группой недостаточного и нормального снижения ночного АД [14]. В другом крупном анализе с включением 346 пациентов также было показано выраженное положительное влияние на ночные значения АД [15]. В одном из поданализов исследования SYMPPLICITY HTN-3 было показано большее влияние денервации на показатели ночного САД и утреннего подъема САД при отсутствии влияния на средние значения САД днем. Аналогичные данные о влиянии на утренний подъем САД получены в недавно опубликованных результатах исследований SPYRAL HTN OFF и ON MED [6, 7]. При этом в нашей работе не было выявлено динамики утреннего подъема АД в исследуемых группах, хотя утреннее САД после выполнения денервации имело тенденцию к снижению со 174 (130;180) мм рт. ст. до 156 (130;165) мм рт. ст. ($p=0,06$).

В настоящем исследовании мы обнаружили значимое снижение показателей офисного и среднего САД и ДАД после проведения РД, что вполне согласуется с результатами опубликованных недавно крупных исследований SPYRAL HTN ON-MED, RADIANCE HTN SOLO и SPYRAL HTN OFF-MED [6-8]. Кроме того, мы выявили положительное влияние на параметры

вариабельности САД, а также снижение нагрузки временем САД и ДАД в исследуемой группе. Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу выраженного модулирующего влияния денервации на тонус автономной нервной системы. Следует заметить, что в исследовании не проводилось коррекции терапии в группе РД в ходе наблюдения. К сожалению, в работе мы не оценивали приверженность к терапии. Чтобы исключить влияние на результат технических аспектов вмешательства, в анализ были включены только пациенты с типичной анатомией почечных артерий, которым было возможно проведение максимально полной денервации. Изучение «острого» ответа на стимуляцию почечных нервов интраоперационно, коррелирующего со степенью эффекта и выраженностью модулирующего действия, позволило также исключить пациентов с заведомо низким вкладом симпатикотонии в развитие АГ. Тем не менее малый объем выборки требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности метода РД.

Заключение

Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику в отношении снижения офисных и средних значений АД, а также оказывает положительное влияние на показатели суточного профиля АД.

Литература / References:

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
2. Martina JD, Simmons C, Jukic DM. High-definition hematoxylin and eosin staining in a transition to digital pathology. *J Pathol Inform*. 2011;2:45. DOI: 10.4103/2153-3539.86284
3. Wang J-G, Kario K, Park J-B, Chen C-H. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1554-1563. DOI: 0.1097/HJH.0000000000001379
4. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Романова М.П., Мамчур И.Н., Тришкина Н.Н. Отбор больных резистентной артериальной гипертензией для выполнения ренальной денервации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6 (4):80-88. [Chichkova T.Y., Mamchur S.E., Khomenko E.A., Romanova M.P., Mamchur I.N., Trishkina N.N. Selection of patients with resistant arterial hypertension for renal denervation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):80-88. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-80-88
5. Kario K, Saito I, Kushihiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: the HONEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1519-1527. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.037
6. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, Metoki H, Ohkubo T, Torp-Pedersen C, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040-1048. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273
7. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF9, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators*. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160-2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X

8. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6
9. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, Basile J, Kirtane AJ, Wang Y, Lobo MD, Lobo MD, Feyz L, Rader F, Lurz P, Sayer J, Sapoval M, Levy T, Sanghvi K, Abraham J, Sharp ASP, Fisher NDL, Bloch MJ, Reeve-Stoffer H, Coleman L, Mullin C, Mauri L. RADIANCE-HTN Investigators. RADIANCE-HTN Investigators. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1
10. Mirowska A, Solbu M, Skjolsvik E, Toft I, Steigen T K. Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study. *J Hum Hypertens*. 2016;30(3):153-157. DOI:10.1038/jhh.2015.69
11. Ewen S, Dörr O, Ukena C, Linz D, Cremers B, Laufs U, Hamm C, Nef H, Bauer A, Mancina G, Böhm M, Mahfoud F. Blood pressure variability after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33:2512-2518. DOI:10.1097/HJH.0000000000000751
12. Kario K, Weber MA, Mahfoud F, Kandzari DE, Schmieder RE, Kirtane AJ, Böhm M, Hettrick DA, Townsend RR, Tsioufis KP. Changes in 24-Hour Patterns of Blood Pressure in Hypertension Following Renal Denervation Therapy. *Hypertension*. 2019;74(2):244-249. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.119.13081
13. Katayama T, Sueta D, Kataoka K, Hasegawa Y, Koibuchi N, Toyama K, Uekawa K, Mingjie M, Nakagawa T, Maeda M, Oga-wa H, Kim-Mitsuyama S. Long-term renal denervation normalizes disrupted blood pressure circadian rhythm and ameliorates cardiovascular injury in a rat model of metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;2(4):e000197. DOI: 10.1161/JAHA.113.000197
14. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Sabotka PA, Sobotka PA, Mahfoud F, Böhm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(9):1893-1900. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283622e58
15. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. *Hypertens Res*. 2010;33:381-385. DOI: 10.1038/hr.2010.26
16. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Böhm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013;128(2):132-140. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.112.000949

Сведения об авторах

Чичкова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: концепция исследования, получение данных, интерпретация результатов.

ORCID: 0000-0001-5011-0070

Мамчур Сергей Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: анализ данных; написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8277-5584

Романова Мария Петровна – младший научный сотрудник отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0598-1675

Хоменко Егор Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: анализ данных.

ORCID: 0000-0002-1933-7768

Статья поступила: 31.10.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Tatiana Yu. Chichkova, MD, Research Fellow, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; recruited the patients; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-5011-0070

Dr. Sergey E. Mamchur, MD, DSc, Head of the Division for Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8277-5584

Dr. Maria P. Romanova, MD, Junior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0598-1675

Dr. Egor A. Khomenko, MD, PhD, Research Fellow, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-1933-7768

Received: 31.10.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-89-96>

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ

СКОБЛИНА Н.А.¹, МИЛУШКИНА О.Ю.¹, ГАВРЮШИН М.Ю.^{*2}, ГУДИНОВА Ж.В.³, САЗОНОВА О.В.²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

Резюме

Цель. Научное обоснование, создание и апробация современного методического подхода к разработке нормативов физического развития детей и подростков.

Материалы и методы. Проведён анализ данных научной литературы и обобщение результатов собственных исследований для выявления современных проблем в вопросах изучения физического развития детей и актуальности создания современного методического подхода к разработке региональных нормативов.

Результаты. Выявлены современные дискуссионные вопросы в проблеме изучения физического развития детей и подростков, показывающие необходимость методологической и терминологической стандартизации. В качестве единого инструмента разработки нормативов физического развития детей и подростков предложен методический подход, основанный на компьютерной программе «Нормативы физического развития детей и подростков». Сравнительный анализ нормативов, полученных на

одних и тех же первичных антропометрических данных детей с помощью компьютерной программы и стандартным способом расчёта показателей описательной статистики, выполненный с целью апробации методического подхода, показал сопоставимость результатов.

Заключение. Современными вызовами в изучении физического развития детей и подростков являются вопросы стандартизации методики, нормативов, официальных документов и отчетных форм на уровне Министерства здравоохранения. Предложенный методический подход решает вопрос разработки нормативов физического развития и закрывает соответствующие вопросы процесса стандартизации.

Ключевые слова: физическое развитие детей, профилактические осмотры, нормативы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю., Гудина Ж.В., Сазонова О.В. Оценка физического развития детского населения: исторический опыт и современные вызовы // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 89–96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-89-96>

*Корреспонденцию адресовать:

Гаврюшин Михаил Юрьевич, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 87; E-mail: m.yu.samara@mail.ru
©Гаврюшин М.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN: HISTORICAL EXPERIENCE AND CURRENT CHALLENGES

NATALIA A. SKOBLINA¹, OLGA YU. MILUSHKINA¹, MIKHAIL YU. GAVRYUSHIN^{**2}, ZHANNA V. GUDINOVA³,
OLGA V. SAZONOVA²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

³Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop the methodology to assess the standards of physical development of children and adolescents.

Materials and Methods. We have analyzed the available literature and our previous results to identify current problems in evaluating physical development of children with the focus on regional standards.

Results. Current methodology in the field clearly needs standardization. We propose that “Standards of physical development of children and adolescents” software enables the objective evaluation of physical development in relation to children and adolescents and therefore can be suggested as

a golden standard. Comparative analysis of the anthropometric data using this program and standard descriptive statistics (SPSS 21) showed the similarity of the results.

Conclusions. Contemporary problems in the study of physical development of children and adolescents include the lack of standardized methods, standards, and official documents. We suggest our novel approach as a promising solution.

Keywords: physical development, children, preventive examinations, standardization.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Natalia A. Skoblina, Olga Yu. Milushkina, Mikhail Yu. Gavryushin, Zhanna V. Gudinoва, Olga V. Sazonova. Physical development of children: historical experience and current challenges. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 89–96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-89-96>

**Corresponding author:

Dr. Mikhail Yu. Gavryushin, 87, Chapayevskaya street, Samara, 443099, Russian Federation, E-mail: m.yu.samara@mail.ru

© Gavryushin M.Yu. et al.

Введение

В научной проблеме изучения физического развития детского населения трудами выдающихся ученых, среди которых Ф.Ф. Эрисман, А.В. Мольков, В.Н. Кардашенко, Ю.А. Ямпольская, Н.А. Матвеева, Т.М. Максимова, И.М. Воронцов, А.А. Баранов, В.Р. Кучма и др., многое сделано и стандартизовано [1–6]. Однако до сих пор существует дискуссионный вопрос о методике оценки физического развития детского населения и нормативах, которые при этом должны быть использованы [7–10]. Отсутствие единого научного мнения по данному вопросу не позволяет получать корректную и сопоставимую информацию в рамках страны, что существенно снижает научную и практическую ценность большого количества исследований по проблеме.

Цель исследования

Научное обоснование, создание и апробация современного методического подхода к разработке нормативов физического развития детей и подростков.

Материалы и методы

Научная работа представляет собой аналитическое, ретроспективное, когортное исследование, включающее анализ данных научной литературы о методиках оценки и нормативах физического развития детского населения, а также обобщение результатов собственных исследований для выявления современных вызовов в изучаемой проблеме и научного обоснования современного методического подхода к разработке нормативов физического развития детей и подростков, включающего использование компьютерной программы.

При разработке компьютерной программы применили язык программирования C#/C Sharp в операционной системе Microsoft Windows 7 с использованием дополнительного программного обеспечения Microsoft.NET Framework 4.

Для апробации компьютерной программы использовали антропометрические данные длины и массы тела 139 мальчиков 7 лет, проживающих в Самарской области: нормативы

физического развития детей, получаемые при работе с программой, сравнивались с данными, полученными ранее путем расчёта с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 на основе тех же первичных антропометрических значений [10,11]. Обработку и хранение данных проводили в среде «Microsoft Excel 2010».

Результаты и обсуждение

Вопрос о методике оценки физического развития детей и подростков в литературе поднимается не в первый раз. Дискуссия на страницах ведущих научных журналов, в частности «Гигиены и санитарии», продолжалась практически 20 лет с 60-х по 80-е годы прошлого века, но так и не была закончена [12–15]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что методика оценки физического развития детского населения должна учитывать закономерности роста и развития (гетерохронность, гетероморфность, половой диморфизм), а также опираться на взаимосвязанную оценку показателей физического развития с учетом возможной асимметрии распределения показателей. Такое видение можно найти в фундаментальном руководстве «Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге» [16]. Данное руководство собрал в состав своих авторов большой коллектив различных специалистов и позволило аккумулировать научные знания, накопленные к концу XX века.

Ранее при подготовке «Материалов по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР» (1962, 1965, 1977, 1986, 1998) составителями двух первых выпусков Д.И. Ароном и А.Б. Ставицкой была проделана большая научно-методическая работа. Она позволила установить, что методом, наиболее адекватным задачам оценки развития как конкретного ребенка, так и детского коллектива в целом, является оценка по шкалам регрессии массы тела по длине тела, отражающая физиологическую зависимость между этими параметрами. Поэтому во всех изданных выпусках «Материалов по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР (России)» кроме основных статистических величин длины и массы тела: средней, сигмы и коэффициента вариабельности (M , σ , V) представлены необходимые для регрессионного анализа коэффициенты корреляции и частные сигмы (r и σ_r) [10,17].

В целом все существующие методики оценки физического развития детского населения

можно разделить на две группы: методики скрининг-оценки физического развития и методики комплексной оценки. Методики скрининг-оценки дают представление о гармоничности физического развития. К ним можно отнести расчет индексов, использование сигмальных отклонений, использование центильных шкал, использование шкал регрессии. Методики комплексной оценки дают представление о гармоничности физического развития и уровне биологического развития; в их основе – использование шкал регрессии.

Впервые комплексная схема оценки физического развития была предложена коллективом авторов – Стромской Е.П., Властовским В.Г., Сальниковой Г.П. в 1972 году на Всесоюзном съезде гигиенистов и санитарных врачей, а в дальнейшем дополнена трудами В.Н. Кардашенко с соавторами [18,19]. В методике помимо оценки гармоничности физического развития с использованием шкал регрессии предусмотрена оценка уровня биологического развития по показателям длины тела, ее годовой прибавке, развитию зубной системы, степени развития вторичных половых признаков и возрасту менархе, а также оценка функциональных показателей – мышечной силы и жизненной емкости легких. Функциональные показатели довольно часто включаются в оценку физического развития [20, 21].

Дискуссия о том, что же лучше использовать в теоретических исследованиях и на практике, привела к необходимости выполнения диссертационного исследования по научно-методическому обоснованию оценки физического развития детей и подростков в системе медицинской профилактики. В данном исследовании было показано, что методики комплексной оценки обладают большей информативностью, чем скрининговые методики (в частности – центильные шкалы) для решения задач медицинской профилактики [22, 23].

Все вышеизложенное позволяет перейти к самому важному – к современным вызовам.

Это, безусловно, стандартизация всего того, что связано с оценкой физического развития – методики, нормативов, официальных документов и отчетных форм на уровне Министерства здравоохранения. Это позволит получать полностью сопоставимую информацию в рамках страны. Необходимо создание программных продуктов для облегчения работы врача и среднего медицинского персонала. Необходима также стандартизация данного раздела Федераль-

ных государственных образовательных стандартов (ФГОС) и подходов к преподаванию на студенческих гигиенических кафедрах, а также кафедрах последипломного образования и обучению среднего медицинского персонала.

Для стандартизации, в первую очередь, необходимы единая терминология, единообразие обозначений показателей описательной статистики, получаемых при разработке нормативов, и, конечно, единый инструмент разработки нормативов физического развития детей и подростков. Таким инструментом, с нашей точки зрения, может стать современный методический подход, основанный на компьютерной программе «Нормативы физического развития детей и подростков» [24].

Согласно методическому подходу для разработки нормативов физического развития в первую очередь изучают показатели длины и массы тела репрезентативной выборки детей I и II групп здоровья с использованием стандартизированного, метрологически проверенного антропометрического инструментария по унифицированным антропометрическим методикам [24].

Результаты антропометрических исследований переносятся в электронный вид. Для этого используется приложение Microsoft Excel, в котором создаются вкладки отдельно для мальчи-

ков и для девочек. Первичные данные вводятся по столбцам в следующем порядке: «Дата рождения», «Дата обследования», «Длина тела», «Масса тела». По мере накопления репрезентативной выборки для получения нормативов физического развития полученную базу первичных данных необходимо статистически обработать с помощью компьютерной программы «Нормативы физического развития детей и подростков». Для этого накопленные данные переносятся в основное окно программы путём копирования, выбирается пол ребёнка и регион обследования (рисунок 1).

Далее первичные данные необходимо внести в базу, программа произведёт распределение детей по возрастно-половым группам и запишет все данные в файл формата Microsoft Excel соответственно названию региона исследования. Для формирования нормативов физического развития на основе полученной базы первичных данных необходимо выбрать пол, возраст и регион исследования требуемой группы детей в окне построения нормативов. Путём статистических преобразований данных программа сформирует нормативы физического развития указанной возрастно-половой группы детей в виде показателей описательной статистики длины и массы тела, а также шкал регрессии массы тела по длине тела (рисунок 2).

Рисунок 1.

Внесение базы антропометрических данных детей в основное окно компьютерной программы «Нормативы физического развития детей и подростков»

Figure 1.

Creating a database of anthropometric data in the "Standards of physical development of children and adolescents" software

дата рождения ДД.ММ.ГГГГ	дата обследования ДД.ММ.ГГГГ	длина тела СМ	масса тела КГ
15.11.1996	10.09.2003	118	16,0
25.05.2001	01.09.2008	111,5	16,9
02.01.1997	11.03.2004	115	17,0
19.12.1996	11.03.2004	110	17,7
03.10.1996	10.09.2003	110	18,0
13.02.2002	01.02.2009	113,5	18,0
25.09.1996	10.09.2003	114	18,0
06.05.2001	01.09.2008	115	18,0
22.11.2001	01.09.2008	116	18,0
25.03.1998	10.09.2005	118	18,0
10.10.1997	10.09.2004	114	18,4
19.09.1996	10.09.2003	114	18,5
15.12.1996	11.03.2004	116	18,9
29.05.2001	01.09.2008	116	18,5
20.11.2001	01.09.2008	115	18,7
09.04.2001	01.09.2008	116	18,9
28.12.1997	11.03.2005	114	19,0
23.05.1996	10.09.2003	122	19,0
09.12.1997	10.09.2004	116	19,3
17.06.2001	01.09.2008	120	19,7
03.10.1997	10.09.2004	118	19,5
30.06.1997	10.09.2004	120	19,5
07.12.1997	10.09.2004	120	19,5
27.08.1997	10.09.2004	116	20,0

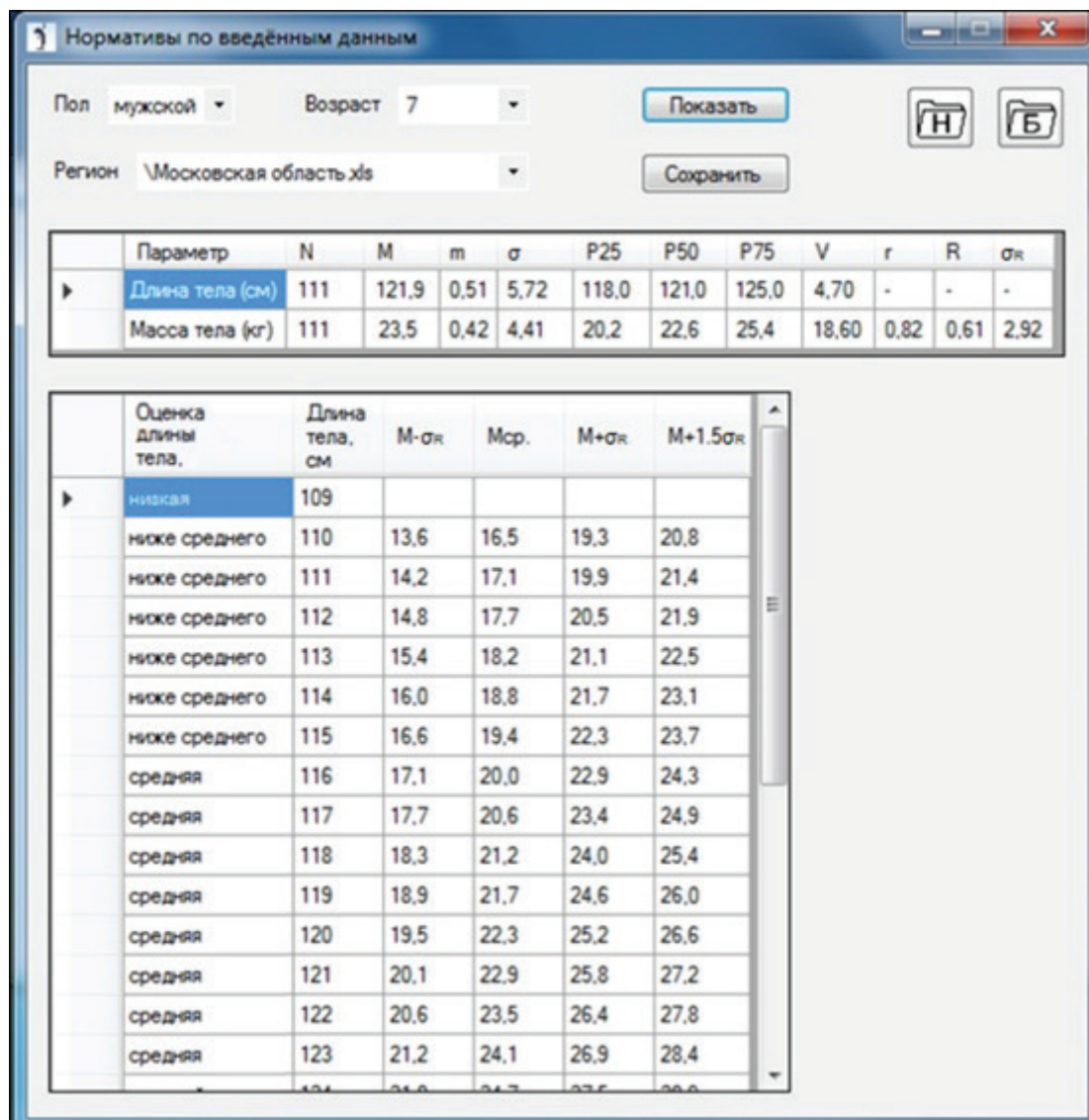


Рисунок 2.

Формирование нормативов физического развития на основе базы первичных данных в окне построения нормативов компьютерной программы «Нормативы физического развития детей и подростков»

Figure 2.

Formation of the physical development standards basing on the database of primary data in "Standards of physical development of children and adolescents" software

Примечание:

M – среднее арифметическое значение показателя

m – ошибка средней арифметической

N – количество наблюдений

P25, P50, P75 – перцентили

r – коэффициент корреляции

R – коэффициент регрессии

V – коэффициент вариации

σ – среднее квадратическое отклонение

σ_R – среднее квадратическое отклонение коэффициента регрессии

M – mean

m – standard error of the mean

N – number of values

P25, P50, P75 – percentiles

r – correlation coefficient

R – regression coefficient

V – coefficient of variation

σ – standard deviation

σ_R – standard deviation of the regression coefficient

С учетом того, что в современных выпусках сборников «Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации» [10,17] кроме основных статистических величин длины и массы тела представлены коэффициенты корреляции и средние квадратические отклонения коэффициента регрессии, необходимые для построения шкал регрессии массы тела по дли-

не тела, в компьютерную программу добавлена возможность построения нормативов также и по данным описательной статистики.

Сформированные нормативы физического развития детей сохраняются в отдельный файл формата Microsoft Excel, что делает возможным их дальнейшее использование, в том числе форматирование, копирование и печать.

Таблица 1.

Сравнительный анализ показателей описательной статистики длины и массы тела, получаемых с помощью компьютерной программы «Нормативы физического развития детей и подростков» и в результате расчета в программе SPSS 21.

Table 1.

Comparative analysis of body length and weight employing the "Standards of physical development of children and adolescents" (SPDCA) software and SPSS 21.

Вариант построения нормативов Standards	M	m	σ	P25	P50	P75	V	r	R	σ_R
Длина тела Body length										
Вариант 1* SPDCA software	124,4	0,50	5,94	119,0	125,0	129,0	4,80	-	-	-
Вариант 2** SPSS 21	124,4	0,50	5,94	119,0	125,0	129,0	4,80	-	-	-
Масса тела Body weight										
Вариант 1* SPDCA software	24,6	0,38	4,44	21,0	24,0	26,5	18,01	0,63	0,48	3,51
Вариант 2** SPSS 21	24,6	0,38	4,44	21,0	24,0	26,5	18,00	0,62	0,46	3,49

Примечание:

* вариант построения нормативов с помощью компьютерной программы «Нормативы физического развития детей и подростков»

** вариант построения нормативов с помощью пакета прикладных программ SPSS 21

*development of the standards using the "Standards of physical development of children and adolescents" (SPDCA) software

**development of the standards using SPSS 21

Для апробации компьютерной программы, в первую очередь, были построены нормативы на основе первичных антропометрических данных детей. Полученные результаты сравнивались с данными предшествующих собственных исследований (таблица 1).

Показано, что при различных вариантах расчёта показателей описательной статистики длины тела различия в получаемых значениях отсутствуют. По массе тела отмечаются различия в сотых долях получаемых значений коэффициента корреляции (r) и коэффициента регрессии (R), а также в значениях среднего квадратического отклонения коэффициента регрессии (σ_R). Данный факт может быть связан с различным способом округления дробных чисел при расчётах значений в том и другом случаях. При этом очевидно, что различий в шкалах регрессии массы тела по длине тела, которые строятся на основе полученных данных по тому или другому вариантам расчёта, не будет. Таким образом, сравнительный анализ значений показателей описательной статистики показал, что алгоритм формирования нормативов, прописанный в компьютерной программе «Нормативы физического развития детей и подростков», является верным.

Заключение

В изучении физического развития детей и подростков в современных условиях ключевым моментом является вопрос стандартизации, включающей единую методику разработки, сопоставимость нормативов, а также утверждение единых официальных документов и отчетных форм на уровне Министерства здравоохранения. Апробация предложенного методического подхода к разработке нормативов физического развития с использованием компьютерной программы, проведённая на численно значимом материале, показала достоверность получаемых данных. Разработанный методический подход решает весьма сложную методическую и организационную задачу кропотливой статистической обработки первичных антропометрических данных детей с целью разработки нормативов физического развития на региональном уровне. Помимо этого, всеобщее использование методического подхода будет способствовать сбору корректных и сопоставимых статистических данных о физическом развитии детского населения в рамках страны, а также завершит процесс методологической и терминологической стандартизации.

Литература / References:

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. *Здоровье, обучение и воспитание детей: история и современность (1904-1959-2004)*. М.: Династия; 2006. [Baranov AA, Kuchma VR, Suhareva LV. *Health, education and upbringing of children: history and modernity (1904-1959-2004)*. M.: Dynasty Publ.; 2006. (In Russ.).]
2. Корсунская М.И., Фокина Н.С. А.В. Мольков – теоретик и пропагандист школьной гигиены. Под ред. Белостоцкой Е.М.

- М.; 1967. [Korsunskaya MI, Fokina NS. *AV Molkov – theorist and propagandist of school hygiene*. Belostockaya EM, eds. M.; 1967. (In Russ.).]
3. Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков. *Педиатрия*. 2005;84(6):73-78. [Yampolskaya YuA. Physical development of children and adolescents - regional variability and standardized estimation. *Pediatrriya*. 2005;84(6):73-78. (In Russ.).]
4. Матвеева Н.А., Назарова Л.В., Назарова М.М., Ашина М.В., Максименко Е.О. Актуальность разработки региональных нормативов физического развития сельских школьников в системе социально-гигиенического мониторинга. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011;(1(214)):33-36. [Matveyeva NA, Nazarova LV, Nazarova MM, Ashina MV, Maksimenko EO. Urgency of working out the standards of physical development of rural schoolchildren in system of sociohygienic monitoring. *Zdorov'enaseleniya i sredaobitaniya*. 2011;(1(214)):33-36. (In Russ.).]
5. *Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге: руководство для врачей*. Под ред. Баранова А.А., Кучмы В.Р. М.; 1999. [Methods of research of physical development of children and adolescents in population monitoring: a guidelines for doctors. Baranov AA, Kuchma VR, eds. M.; 1999. (In Russ.).]
6. Кучма В.Р., Вишневецкая Т.Ю., Исаева Д.С., Макарова А.Ю., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Чепрасов В.В. Оценка физического развития детей и подростков в гигиенической диагностике системы «Здоровье населения - среда обитания». М.: НЦЗД РАМН; 2003. [Kuchma VR, Vishnevetskaya TYu, Isaeva DS, Makarova AYu, Milushkina OYu, Skoblina NA, Cheprasov VV. Assessment of physical development of children and adolescents in the hygienic diagnostic system "Population health – habitat". M.: NCZD RAMN; 2003. (In Russ.).]
7. Година Е.З. Секулярный тренд: итоги и перспективы. *Физиология человека*. 2009;35(6):128-135. [Godina EZ. The secular trend: History and prospects. *Human Physiology*. 2009;35(6):128-135. (In Russ.).]
8. Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей: Обзор. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2004;83(2):60-63. [Prahin EI, Gritskinskaya VL. Estimation of child's physical development - characteristic of methods. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2004;83(2):60-63. (In Russ.).]
9. Богомолова Е.С., Киселева А.С., Ковальчук С.Н. Методические подходы к оценке физического развития детей и подростков для установления вектора секулярного тренда на современном этапе. *Медицина*. 2018;6(4):69-90. [Bogomolova ES, Kiseleva AS, Kovalchuk SN. Methodical approaches for the estimation of children physical development for determination of modern secular trend. *Medicine*. 2018;6(4):69-90. (In Russ.).] DOI: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-69-90
10. *Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации*. Вып. VII. Под ред. Кучмы В.Р., Скоблина Н.А., Милушкиной О.Ю. М.: Литттреппа; 2019. [Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Issue VII. Kuchma VR, Skoblina NA, Milushkina OYu, eds. M.: Litterra; 2019. (In Russ.).]
11. Гаврюшин М.Ю., Березин И.И., Сазонова О.В. Антропометрические особенности физического развития школьников современного мегаполиса. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(4):629-633. [Gavryushin MYu, Berezin II, Sazonova OV. Anthropometric features of physical development of modern metropolis schoolchildren. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2016;97(4):629-633. (In Russ.).] DOI: 10.17750/KMJ2015-629
12. Громбах С.М. К дискуссии об оценке физического развития детей и подростков. *Гигиена и санитария*. 1967;(4):87-90. [Grombah SM. To the discussion on the assessment of physical development of children and adolescents. *Gigiena i sanitariya*. 1967;(4):87-90. (In Russ.).]
13. Рапопорт Ж.Ж., Прахин Е.И. Индивидуальная и комплексная оценка физического развития детей. *Гигиена и санитария*. 1972;(6):88-91. [Rapoport ZhZh, Prahin EI. Individual and comprehensive assessment of physical development of children. *Gigiena i sanitariya*. 1972;(6):88-91. (In Russ.).]
14. Сердюковская Г.Н. Оценка физического развития детей и подростков: информативность и возможности метода. *Гигиена и санитария*. 1981;12:50-53. [Serdjukovskaja GN. Evaluation of physical development of children and adolescents: informativeness and possibilities of the method. *Gigiena i sanitariya*. 1981;12:50-53. (In Russ.).]
15. Кардашенко В.Н., Вишневецкая Т.Ю. Сравнительная оценка физического развития детей 8-11-летнего возраста. *Гигиена и санитария*. 1988;(4):81-82. [Kardashenko VN, Vishnevetskaya TYu. Comparative assessment of physical development of children 8-11 years of age. *Gigiena i sanitariya*. 1988; (4):81-82. (In Russ.).]
16. *Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге: руководство для врачей*. Под ред. Баранова А.А., Кучмы В.Р. М.; 1999. [Methods of research of physical development of children and adolescents in population monitoring: a guide for doctors. Baranov AA, Kuchma VR, eds. M.; 1999. (In Russ.).]
17. *Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации*. Вып. VI. Под ред. Баранова А.А., Кучмы В.Р. М.: ПедиатрЪ, 2013. [Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Issue VI. Baranov AA, Kuchma VR, eds. M.: Pediatr, 2013. (In Russ.).]
18. Кардашенко В.Н., Стромская Е.П., Варламова Л.П. Физическое развитие – один из важных показателей здоровья детей и подростков. *Гигиена и санитария*. 1980;(10):33-35. [Kardashenko VN, Stromskaya EP, Varlamova LP. Physical development – one of the important indicators of health of children and adolescents. *Gigiena i sanitariya*. 1980;(10):33-35. (In Russ.).]
19. *Известные научные школы и выдающиеся врачи и ученые: монография*. Под ред. Милушкиной О.Ю. Новосибирск: СибАК; 2017. [Famous scientific schools and outstanding doctors and scientists: themonograph. Milushkina OYu, eds. Novosibirsk: Sibak; 2017. (In Russ.).]
20. Богомолова Е.С., Леонов А.В., Кузмичев Ю.Г. Оценка физического развития детей и подростков. Н. Новгород: НГМА; 2006. [Bogomolova ES, Leonov AV, Kuzmichev YuG. Assessment of physical development of children and adolescents. N. Novgorod: NGMA; 2006. (In Russ.).]
21. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Детков В.Ю., Федотов Д.М. Гигиеническая оценка влияния средовых факторов на функциональные показатели школьников. *Гигиена и санитария*. 2013;(10):91-94. [Kuchma VR, Milushkina OYu, Bokareva NA, Detkov VYu, Fedotov DM. Hygienic evaluation of the influence of environmental factors on the functional indices of schoolchildren. *Gigiena i sanitariya*. 2013;(10):91-94. (In Russ.).]
22. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Современные проблемы оценки физического развития детей в системе медицинской профилактики. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2009;(5):19-21. [Kuchma VR, Skoblina NA. Current problems of the evaluation of children's physical development in the medico-prophylactic system. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2009;(5):19-21. (In Russ.).]

23. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Современные проблемы оценки физического развития детей в системе медицинской профилактики. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2009;(5):19-21. [Kuchma VR, Skoblina NA. Current problems of the evaluation of children's physical development in the medico-prophylactic system. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskih nauk*. 2009;(5):19-21. (In Russ.).]
24. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661994. Гаврюшин М.Ю., Гудинова Ж.В., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Кучма В.Р., Сазонова О.В., Блинова Е.Г., Жернакова Г.Н., Горбачев Д.О. *Нормативы физического развития детей и подростков*. Ссылка активна на 01.08.2019. [Gavryushin MYu, Gudino ZhV, Skoblina NA, Milushkina OYu, Kuchma VR, Sazonova OV, Blinova EG, Zhernakova GN, Gorbachev DO. *Standards of physical development of children and adolescents*. Certificate of state registration of computer programs №2018661994. (In Russ.).] https://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/Doc/PrEVM/RUN-WPR/000/002/018/661/994/2018661994-00001/DOCUMENT.PDF
25. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Скоблина Н.А., Ямпольская Ю.А., Бокарева Н.А. *Универсальная оценка физического развития младших школьников*. Пособие для медицинских работников. М.: НЦЗДРАМН; 2010. [Baranov AA, Kuchma VR, Suhareva LM, Skoblina NA, Yampolskaya YuA, Bokareva NA. *Universal assessment of physical development of primary school children*. A manual for health workers. M.: NCZD RAMN; 2010. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Скоблина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова 1, г. Москва, 117997, Россия).

Вклад в статью: научное руководство, сбор и обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-7348-9984

Милушкина Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гигиены педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова 1, г. Москва, 117997, Россия).

Вклад в статью: научное руководство, обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-6534-7951

Гаврюшин Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание окончательного варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-0897-7700

Гудинова Жанна Владимировна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей гигиены, гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, 12, г. Омск, 644099, Россия).

Вклад в статью: обработка материала, написание части статьи.

ORCID: 0000-0001-6869-6057

Сазонова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия).

Вклад в статью: обработка материала, написание части статьи.

ORCID: 0000-0002-4130-492X

Статья поступила: 25.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Natalia A. Skoblina, MD, DSc, Professor, Department of Hygiene, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6534-7951

Prof. Olga Yu. Milushkina, MD, DSc, Head of the Department of Hygiene, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6534-7951

Dr. Mikhail Yu. Gavryushin, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Food Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents, Samara State Medical University (89, Chapayevskaya Street, Samara, 443099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0897-7700

Prof. Zhanna V. Gudino, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6869-6057

Prof. Olga V. Sazonova, MD, DSc, Head of the Department of Department of Food Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents, Samara State Medical University (89, Chapayevskaya Street, Samara, 443099, Russian Federation).

Contribution: processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4130-492X

Received: 25.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-97-104>

РОЛЬ ПЕЧАТНЫХ И ЭЛЕКТРОННЫХ ИЗДАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ

МАРКЕЛОВА С.В.*

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить характер влияния печатных и электронных изданий на формирование функциональных нарушений и хронических заболеваний органа зрения у современной молодёжи.

Материалы и методы. Исследование проводилось посредством анкетирования 100 обучающихся старших классов школ и 355 студентов второго курса вуза медицинского профиля с использованием опросника, разработанного НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Обследовано 179 студентов второго курса вуза медицинского профиля на программно-аппаратном комплексе «АРМИС». Выполнен осмотр 100 учащихся старших классов школ врачом-офтальмологом высшей категории.

Результаты. Установлено, что почти половина обучающихся субъективно оценивают свое зрение как «сниженное», не связывая низкое его качество с использованием электронных устройств. «Недооценка» качества своего здоровья является характерной для лиц мужского пола (коэффициент сопряженности Пирсона 0,2, $p < 0,001$), а также более молодых респондентов. Установлена сопряженность возникновения головных болей с частотой использования ноутбука (коэффициент сопряженности Пирсона 0,5, $p < 0,02$); сопряженность возникновения усталости глаз соответственно с частотой использования компьютера (коэффициент сопряженности Пирсона 0,7, $p < 0,001$); с частотой использования ноутбука (коэффициент сопряженности Пирсона 0,7, $p < 0,001$); с частотой использования планшета (коэффициент сопряженности Пирсона 0,6, $p < 0,001$); с частотой использования электронной книги (коэффициент сопряженности Пирсона 0,8, $p < 0,01$). Выявлена сопряженность оценки своего зрения студентами и школьниками

как «сниженного» с частотой использования планшета (коэффициент сопряженности Пирсона 0,2, $p < 0,004$). У старших школьников установлено наличие сопряженности между возникновением миопии средней и высокой степени с частотой использования ноутбука и компьютера (коэффициент сопряженности Пирсона 0,75, $p < 0,001$). Среднее время работы школьников с компьютером в учебный день составило около 2 часов, а в выходные дни оно увеличивалось до 3 часов ($p < 0,05$); время использования студентами в учебные и выходные дни компьютера составило соответственно 2,6 ч и 4,4 ч ($p < 0,05$), ноутбука – 2,9 ч и 3,7 ч соответственно. Имеют место функциональные нарушения органа зрения 67,2% школьников и 19,0% студентов второго курса вуза; хронические заболевания органа зрения (миопия средней и высокой степени) выявлены у 8,2% школьников и 53,6% студентов соответственно. Средние значения остроты зрения у студентов составили $0,61 \pm 0,25$ (OD) и $0,64 \pm 0,25$ (OS).

Заключение. Проблема регламентации показателей безопасности электронных изданий является весьма актуальной и требует незамедлительного решения.

Ключевые слова: нарушение зрения, жалобы пользователей электронных устройств, старшие школьники, студенты начальных курсов, профилактика нарушения зрения, гигиенические требования к шрифтовому оформлению, печатные издания, электронные издания, электронные устройства.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Маркелова С.В. Роль печатных и электронных изданий в формировании функциональных нарушений и хронических заболеваний органа зрения обучающихся. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 97-104. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-97-104>

*Корреспонденцию адресовать:

Маркелова Светлана Валерьевна, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, E-mail: markelova.sve@yandex.ru
©Маркелова С.В.

ORIGINAL RESEARCH

THE ROLE OF PRINTED AND ELECTRONIC PUBLICATIONS
IN DEVELOPMENT OF VISION DISORDERS

SVETLANA V. MARKELOVA*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study whether the use of printed and electronic publications is associated with vision disorders.

Materials and Methods. We interrogated 100 high school students and 355 university students using a questionnaire developed by the Research Institute of Hygiene and Surveillance on Child and Adolescent Health. Further, 179 university students were examined utilising the automated system for the physiological testing while 100 high school students were examined by a certified ophthalmologist.

Results. Around the half of the students have self-evaluated their vision as reduced, without associating this with the use of electronic devices. Boys were more prone to underestimate their health (Pearson's contingency coefficient $C = 0.2$, $p < 0.001$). Eye fatigue was significantly associated with higher frequency of using electronic devices regardless of their type ($C = 0.7$ for desktop computers and laptops, 0.8 for electronic books and 0.6 for tablets ($p = 0.001$)) while headaches were specifically associated with increased laptop use ($C = 0.5$, $p = 0.02$). Self-assessed reduced vision correlated with higher frequency of tablet use ($C = 0.2$, $p = 0.004$). Moder-

ate or high myopia were also associated with a higher frequency of using desktop computer or laptop ($C = 0.75$, $p = 0.001$). The average time of work on a computer reached 2 and 3 hours on schooldays and on the weekend, respectively, in high school students. These numbers were significantly higher in university students (2.6 and 4.4 hours respectively for desktop computer and 2.9/3.7 hours for laptop). Functional vision loss was detected in 67.2% of high school students and 19% of university students while moderate or high myopia was diagnosed in 8.2% of high school students and 53.6% of university students. Mean visual acuity was 0.61 ± 0.25 (OD) and 0.64 ± 0.25 (OS).

Conclusions. Safety indicators of electronic publications are needed to be developed and properly regulated.

Keywords: visual impairment, visual disorders, electronic devices, high school students, university students, hygienic requirements, printed publications, electronic publications.

Funding

There was no funding for this project.

Conflict of Interest

None declared.

For citation:

Svetlana V. Markelova. The role of printed and electronic publications in development of vision disorders. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 97-104. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-97-104>

****Corresponding author:**

Svetlana V. Markelova: 1, Ostrovitianov Street, Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: markelova.sve@yandex.ru

© Markelova S.V.

Введение

По данным официальной статистики, остаётся на высоком уровне заболеваемость детей и подростков болезнями глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной системы, патогенез которых определяется, в том числе, условиями обучения и используемыми образовательными технологиями [1]. Существенный рост данной патологии регистрируется с 2005 г. [2], когда в повседневную жизнь, а

позже и в образовательный процесс стали внедряться информационно-коммуникационные технологии (ИКТ), предполагающие работу с различными видами электронных устройств (ЭУ) [3].

В настоящее время специалистами отмечается увеличение интенсивности образования, введение новых форм и способов подачи материала (интерактивные доски, компьютеры, ноутбуки, планшеты и т.п.), повышающих зри-

тельную нагрузку [4–5]. В то же время остаётся недостаточно изученным вопрос о характере и интенсивности влияния ЭУ на организм детей и подростков [6].

Необходимо помнить и о незавершённости формирования зрительного анализатора у школьников, что делает его более чувствительным к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Учитывая, что 80% информации человек получает посредством органа зрения, становится понятна величина зрительной нагрузки и определяемые ею уровни заболеваемости, в том числе детского населения.

Продолжительное рассматривание предметов на близком расстоянии ведет к переутомлению глазных мышц. Чтение или зрительное восприятие текста представляет собой быстрое различение очень большого числа мелких объектов. Воспринимающему аппарату глаза приходится во время чтения выполнять большую работу, в результате которой возникает утомление как на уровне периферического звена (в световоспринимающем, мышечном аппарате глаза), так и на уровне оптических центров головного мозга. Движение глаз вдоль строки и от строки к строке, различение начертания печатных элементов, особенно на близком расстоянии, требует напряжения аккомодации.

Наиболее утомительны так называемые рефиксации или обратные движения глаза, которые связаны с тем, что глаз «теряет» читаемый текст, проскакивает дальше, чем следует, и вынужден возвращаться обратно.

Особенно утомительным процесс чтения является для детей, только начинающих изучать буквы и осваивать навыки чтения. Установлено, что младшие школьники, у которых еще не выработан динамический стереотип чтения, делают в 10 раз больше рефиксаций, чем опытные читатели [7]. В связи с этим у них увеличивается нагрузка на орган зрения, опорно-двигательную систему, возрастает продолжительность чтения.

Активное внедрение ИКТ в учебную, а также досуговую деятельность, в том числе детей раннего возраста, способствует возрастанию зрительного напряжения, закреплению его на уровне функциональных расстройств и, при отсутствии выстроенных эффективных мер по профилактике и снижению неблагоприятного воздействия, трансформируется в хроническую патологию, рост которой регистрируется последние 15 лет [8].

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 100 школьников старших классов и 355 студентов второго курса вуза медицинского профиля. Исследование частоты и характера жалоб, возникающих при использовании современной молодежью различных видов ЭУ в процессе обучения и на досуге, проводилось посредством анкетирования с использованием опросника, разработанного НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Выполнено обследование 179 студентов второго курса вуза медицинского профиля на программно-аппаратном комплексе «АРМИС». Оценка остроты зрения у 100 учащихся старших классов школы проведена врачом-офтальмологом высшей категории. Исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609 ЕС). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа Statistica 13.3 (StatSoft, США); рассчитывали средние арифметические величины (Mean), квадратические ошибки средних (Standard error of mean, SE), средние квадратические отклонения (Standard deviation, SD); для оценки значимости различий средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента; для описания статистической связи качественных показателей с небольшим числом дискретных вариантов использовали построение таблиц сопряженности, связи между показателями описывали с помощью коэффициента сопряженности Пирсона.

Результаты

Проведенное анкетирование показало, что 94,0% студентов регулярно читают бумажные книги. 86,3% девочек и девушек и 69,1% мальчиков и юношей ответили, что любят читать обычные книги, что способствует возникновению зрительной и статической нагрузки.

Выявлены достоверные различия во времени использования компьютера школьниками и студентами в учебные и выходные дни. Так, среднее время работы школьников с компьютером в учебный день составляло около 2 часов, а в выходные дни оно увеличивалось практически до 3 часов ($p < 0,05$); время использования студентами в учебные и выходные дни компьютера составило соответственно 2,6 ч и 4,4 ч ($p < 0,05$), ноутбука – 2,9 ч и 3,7 ч соответственно.

Анализ анкетных данных позволил выделить основные, наиболее часто встречающиеся жалобы опрошенных, возникающие в результате использования различных видов ЭУ. Характер предъявляемых жалоб позволил их отнести к понятию «компьютерно-зрительный синдром»: жалобы на головную боль и боль в области глаз, усталость глаз, расплывчатость изображения, ощущения мельканий перед глазами.

У школьников жалобы наиболее часто возникали при использовании мобильного телефона и компьютера; у студентов – при использовании компьютера, ноутбука и сочетанного использования компьютера и ноутбука.

Наиболее часто из сочетанных жалоб опрошенными школьниками и студентами отмечались такие, как ощущения мельканий перед глазами и ощущение песка в глазах (коэффициент сопряженности Пирсона 0,85, $p < 0,0003$).

Среди школьников и студентов установлена сопряженность возникновения усталости глаз с частотой использования компьютера (коэффициент сопряженности Пирсона 0,7, $p < 0,001$); головных болей – с частотой использования ноутбука (коэффициент сопряженности Пирсона 0,5, $p < 0,02$); усталости глаз – с частотой использования ноутбука (коэффициент сопряженности Пирсона 0,7, $p < 0,001$); усталости глаз – с частотой использования планшета (коэффициент сопряженности Пирсона 0,6, $p < 0,001$); усталости глаз – с частотой использования электронной книги (коэффициент сопряженности Пирсона 0,8, $p < 0,01$).

Осмотр 100 школьников врачом-офтальмологом выявил наличие функциональных нарушений органа зрения (ПИНА, спазм аккомодации, премиопия) у большего числа обследованных (67,2%). У 8,2% школьников были отмечены хронические заболевания органа зрения (миопия средней и высокой степени). При обследовании 179 студентов второго курса вуза, проведенном с использованием аппаратно-программного комплекса «АРМИС», наличие функциональных нарушений органа зрения обнаружено у 19,0% обследованных, в то время как число студентов, имеющих хронические заболевания глаза, составило 53,6%. Средними значениями остроты зрения у студентов являлись $0,61 \pm 0,25$ (OD) и $0,64 \pm 0,25$ (OS).

Анкетирование обучающихся старших классов образовательных учреждений и второго курса вуза показало, что только 50,5% из них субъективно оценивают свое зрение как «нормаль-

ное» и 49,5% – как «сниженное». Опрошенные девочки и девушки чаще оценивали свое зрение как «сниженное» (57,1%), в то время как среди мальчиков и юношей на снижение зрения указывали 33,3%. Подобная картина «недооценки качества своего здоровья» является характерной для лиц мужского пола (коэффициент сопряженности Пирсона 0,2, $p < 0,001$). Среди школьников 42,3% оценивают свое зрение как «сниженное», в то время как среди студентов таких оценок больше – 51,8% (рисунк 1).

При проведении статистической обработки полученных первичных данных не удалось установить сопряженности между субъективной оценкой школьниками и студентами качества своего зрения и наличием у них жалоб со стороны органа зрения.

Объяснить подобную ситуацию можно, скорее всего, недооценкой возникающих проблем со стороны органа зрения, которые никак не ассоциируются у школьника или студента с мыслью «о возможном наличии у него заболевания органа зрения», и, как следствие этого, отсутствие профилактических мероприятий, низкая медицинская активность, регистрация высокого уровня заболеваемости.

Вместе с тем выявлена сопряженность оценки своего зрения студентами и школьниками как «сниженного» с частотой использования планшета (коэффициент сопряженности Пирсона 0,2, $p < 0,004$).

У старших школьников установлено наличие сопряженности между возникновением миопии средней и высокой степени с частотой использования ноутбука и компьютера (коэффициент сопряженности Пирсона 0,75, $p < 0,001$).

Обсуждение

Рост распространенности функциональных нарушений и хронических заболеваний глаза, нарушений опорно-двигательного аппарата, регистрируемых среди детей и подростков в последние 15 лет, происходит параллельно с внедрением и распространением в повседневной жизни и образовательных программах ИКТ, воспроизводимых посредством различных ЭУ. Безусловно данная патология является полиэтиологической, однако пренебрегать ролью ЭУ в ее формировании не стоит. Недостаточность информации о возможных последствиях для здоровья ненормированного использования ЭУ, скудный набор контролируемых показателей безопасности и установленных для них безопасных уровней воздействия, ши-

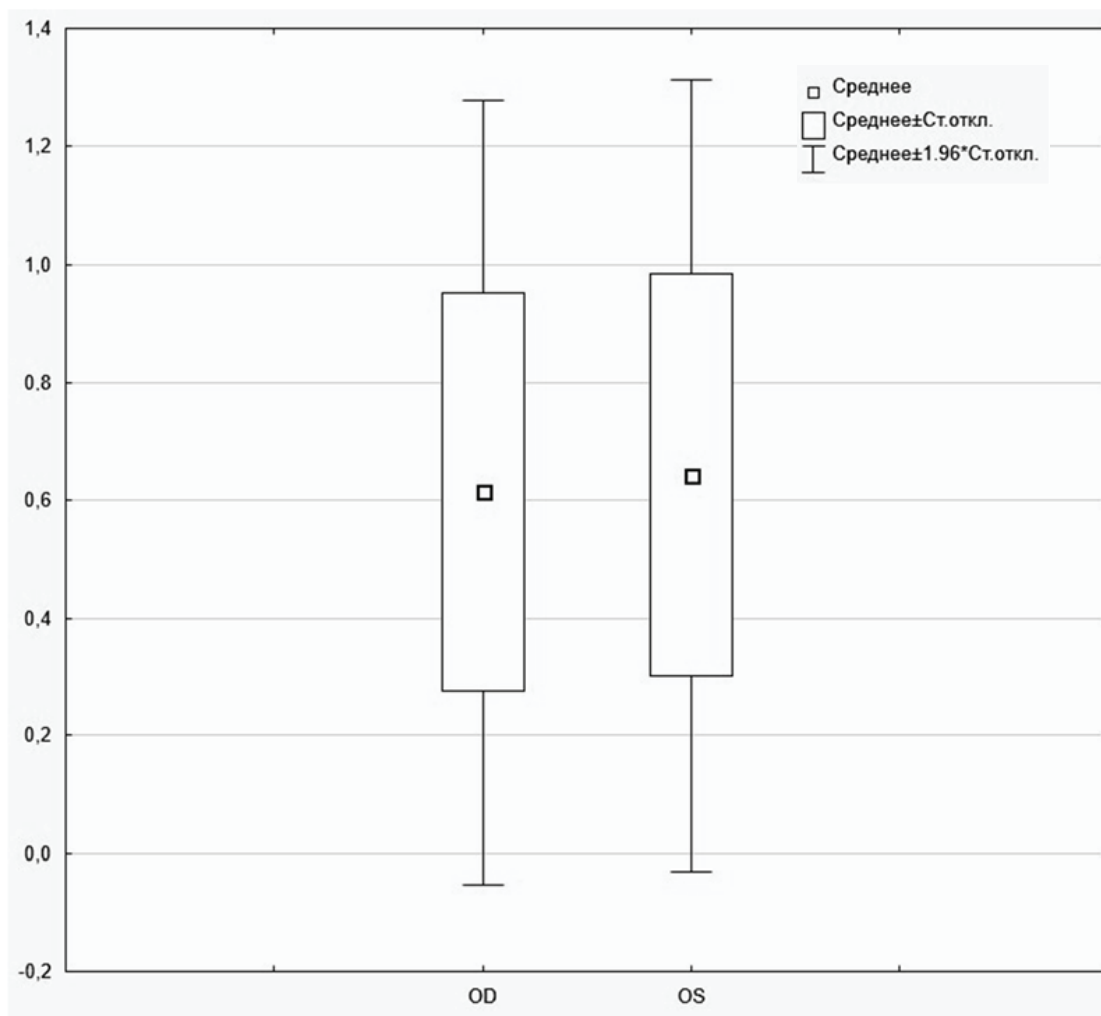


Рисунок 1.

Острота зрения студентов начальных курсов вуза, обследованных на аппаратно-программном комплексе «АРМИС»

Figure 1.

Visual acuity in university students examined using the automated system for the physiological testing

рокая популярность ЭУ среди молодёжи ставят проблему изучения их безопасности на приоритетные позиции.

Вызывает тревогу низкая настороженность молодёжи проблемами охраны органа зрения и отсутствие понимания, что ухудшение остроты зрения может быть обусловлено работой с ЭУ, особенно среди лиц мужского пола и младших пользователей.

Использование ИКТ в образовательном процессе делает обязательным считывание предлагаемой информации с экрана, вытесняя печатные издания. Однако хочется напомнить, что с предложением обучающимся «небезопасного продукта» вытесняются из школы удобочитаемые издания, безопасность которых подтверждена действующими нормативно-методическими документами.

С целью снижения зрительной нагрузки в процессе обучения специалистами более 20 лет назад были разработаны гигиенические требования к различным вариантам шрифтового оформления печатных изданий, в том числе и учебных. Установленные гигиенические требования являют-

ся дифференцированными и разработаны с учетом анатомо-физиологических особенностей детей разного возраста, основываются на результатах естественного гигиенического эксперимента, учитывают объем текста единовременного прочтения, характер предъявления учебного материала (группа, емкость, начертание и размер шрифта; длина строки; увеличение интерлиньяжа; наличие многоколонного набора; расстояние между колонками; учебную дисциплину и т.д.), приёмы оформления.

Разработанные требования безопасности легли в основу санитарных правил и норм к изданиям учебным для общего и начального профессионального образования, к изданиям книжным и журнальным для детей и подростков, к изданиям книжным, журнальным, газетам для взрослых.

Проводимая реформа санитарного законодательства привела к сокращению номенклатуры печатных изданий, подлежащих обязательной сертификации. В настоящее время подтверждение соответствия печатных изданий установленным требованиям безопасности с участием аккредитованных центров является обязательным

только в отношении учебных изданий и изданий книжных и журнальных для детей и подростков [9, 10]. Остальная печатная продукция проходит по схеме декларирования соответствия установленным требованиям, ответственность за выполнение которых полностью лежит на издательстве, выпускающем печатную продукцию.

Гигиенические требования к учебным изданиям представлены в СанПиН 2.4.7.1166-02 «Гигиенические требования к изданиям учебным для общего и начального профессионального образования», утвержденным Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 07.10.2002 г.

В документе, ввиду отсутствия у обучающихся в первом классе навыков чтения, приводящего к увеличению числа рефиксаций, длительности чтения, предусмотрена продолжительность непрерывного чтения не более 7–10 мин. С целью снижения зрительной нагрузки, переключения зрительного внимания в изданиях для 1-го класса установлено требование к общей площади иллюстраций на полосе. Так, в букварной части букваря рекомендуемый объем иллюстраций должен быть не менее 50 %, в послебукварной части – не менее 30 %.

Также установлены требования к количеству переносов на странице, длине строки, многоколонному набору текста.

Например, в букварях и прописях не допускается двухколонный набор текста, кроме стихов. Для стихов допускается двухколонный набор только при расстоянии между колонками не менее 18 мм. При этом двухколонный набор текста в изданиях учебных для 10–11-х классов допускается при условии соблюдения требований к шрифтовому оформлению, минимальной длине строки и расстоянию между колонками не менее 9 мм.

Большое гигиеническое значение имеет контрастность шрифта и фона. При низкой контрастности отмечается снижение различимости знаков, их потеря, что увеличивает число рефиксаций, снижает скорость чтения, качество усвоения материала из-за постоянного затруднения прочтения, особенно у начинающих читателей. Всё это способствует повышению зрительного и нервно-эмоционального напряжения, развитию утомления, а при систематическом повторении – приводит к нарушению остроты зрения. Также страдает и усвоение изучаемого материала.

Для предотвращения этих нежелательных явлений установлен интервал оптических плотно-

стей элементов изображения текста и бумаги в изданиях.

Так, при печати черной краской он должен быть не менее 0,7. Не допускается печать текста с нечеткими «рваными» штрихами знаков. Не допускается печатать текст на цветном, сером фоне, участках многокрасочных иллюстраций с оптической плотностью фона более 0,3.

Одним из основных элементов, обеспечивающих удобочитаемость издания, является шрифт. Он может быть разным по группе, гарнитуре, начертанию, размеру (кегль) [11].

В учебных изданиях не допускаются к применению шрифты узкого начертания, кроме заголовков.

В изданиях для 1–4-х классов не допускается применение шрифтов с наклонными осями округлых букв (например, шрифты из группы медиевальных, гарнитуры типа «Таймс»). В старших классах шрифты из группы медиевальных, наоборот, являются предпочтительными ввиду имеющейся у них наклонной оси букв, округлой формы с невыраженными засечками, что при сформированном навыке чтения позволяет осуществлять беглое прочтение текста [11].

Для повышения удобочитаемости при печати шрифта необходимо соблюдать гигиенические требования к ёмкости шрифта, междусловному пробелу, увеличению интерлиньяжа. Соблюдение этих требований позволит повысить различимость знаков, их узнавание при плавном движении глаз по строке и со строки на строку. Тем самым повышается удобочитаемость текста, сокращается число рефиксаций, снижается зрительное утомление, а значит, не наступает нарушение зрения.

В документе также представлены требования к шрифтовому оформлению формул, картографических надписей, подписей к наглядным пособиям и иллюстрациям (график, схема, таблица, диаграмма и др.), требования к которым также определяются возрастным адресатом.

В СанПиН 2.4.7.1166-02, помимо гигиенических требований к шрифтовому оформлению издания, представлены гигиенические нормативы к его весу, качеству печати и полиграфических материалов с целью их соответствия функциональным возможностям организма обучающихся.

Большое значение имеет размер полей, позволяющих «переключить режим работы» глаза – дать сигнал о необходимости перехода на другую строчку. При значительном их сокращении отмечается затруднение прочтения текста, потеря ин-

формации, увеличивается число рефиксаций, повышающих утомление зрительного анализатора. А увеличение полей (короткая длина строки) приводит к увеличению количества утомительных для зрительного анализатора переносов взора со строки на строку, сокращению полезного объема страницы, приводящего к увеличению объема издания, а значит, и его веса.

В изданиях не допускаются дефекты, приводящие к искажению или потере информации, ухудшающие удобочитаемость, условия чтения.

Для изготовления изданий применяют бумагу с заданными показателями белизны (74 – 88 %), непрозрачности (не менее 91%). Не допускается применение газетной бумаги кроме изданий, функционально предназначенных к постраничному разединению (разрезанию), например, дидактические материалы, карточки с заданиями и т. п.

Высокие запросы общества в отношении информационно-коммуникационных технологий делают печатные издания менее конкурентоспособными. Однако необходимо помнить и об особенностях электронных изданий, качество воспроизводимого материала которых очень сильно зависит от средства воспроизводства информации (смартфон, планшет, ноутбук и т.д.), самого программного продукта [12]. Необходимо учитывать недостаточность информации о характере и степени воздействия ЭУ на организм и, прежде всего, детей и подростков. Отсутствуют гигиенические требования к параметрам шрифтового оформления и приемам оформления текстов электронных изданий в зависимости от возраста пользователя, объема текста единовременного прочтения с учетом физиологических особенностей органа зрения детей и подростков; требований к средствам воспроизведения информации (диагональ экрана, уровень его яркости, разрешающая способность экрана, величина ЭМИ и т.п.). Не сформулированы четкие критерии режимов и условий работы для пользователей ЭУ разного возраста, обеспечивающие их безопасное применение. Должна быть выстроена система конкретных профилактических мероприятий, регулирую-

щих условия работы (уровень освещенности и шума на рабочем месте, эргономичность рабочего места, достаточность площади и объема воздуха в помещении и т.д.), режим труда и отдыха при работе с ЭУ. Всё это требует проведения большого числа исследований. Существенную роль играет гигиеническое воспитание населения, нацеленного в настоящее время на потребительский подход. С целью объединения усилий специалистов, работающих над проблемой обеспечения безопасности цифровой среды, при Отделении медицинских наук РАН была разработана «Программа многоцентровых исследований по обеспечению безопасных для здоровья детей цифровых образовательных технологий», утвержденная на заседании Пленума Научного совета Отделения медицинских наук РАН по гигиене и охране здоровья детей и подростков 21 марта 2019 года. Хочется надеяться, что совместными усилиями в скором будущем будут получены сведения о безопасных условиях и режимах использования современных достижений научно-технического прогресса детьми и подростками.

Заключение

Отсутствие гигиенических требований к приемам шрифтового оформления, способам и режиму подачи учебного материала посредством электронных изданий не позволяет осуществлять широкое их внедрение в образовательный процесс, вытесняя ими издания печатные. Необходимо провести широкомасштабные исследования, по результатам которых будут даны четкие практические рекомендации о видах и способах внедрения ИКТ в образовательные учреждения, используемых силах и средствах, комплексе профилактических мероприятий, направленных на профилактику неблагоприятного воздействия ЭУ и ИКТ на организм детей и подростков. Необходимо повысить уровень информированности педагогов, обучающихся и их родителей об основах безопасного использования ЭУ как в процессе обучения, так и в повседневной жизни.

Литература / References:

1. *Здравоохранение в России 2017*: стат. сб. Росстат. М.; 2017. [*Healthcare in Russia 2017*: statistical compilation. Moscow; 2017. (In Russ.).]
2. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К., Шубочкина Е.И., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитар-

но-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения, технологии деятельности. *Гигиена и санитария*. 2017;96(10):990-995. [Kuchma VR, Suhareva LM, Rapoport IK, Shubochkina EI, Skoblina NA, Milushkina OYu. Population health of Children, Risks to health and sanitary and epidemiological wellbeing of students: problems,

- ways of solutions and technology of the activity. *Gigiena i sanitariya*. 2017;96(10):990-995. (In Russ.).] DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-990-995
3. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Татаринчик А.А., Федотов Д.М. Место гаджетов в образе жизни современных школьников и студентов. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017;7(292):41-43. [Skoblina NA, Milushkina OYu, Tatarinchik AA, Fedotov DM. The place of gadgets in the life of modern schoolchildren and students. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017;7(292):41-43. (In Russ.).]
 4. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Ефимова Н.В. Гигиеническая оценка интенсификации учебной деятельности детей в современных условиях. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2015;(1):4-11. [Kuchma VR, Tkachuk EA, Efimova NV. Hygienic assessment of the intensification of educational activity of children in modern conditions. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja*. 2015;(1):4-11. (In Russ.).]
 5. Кучма В.Р., Текшева Л.М., Курганский А.М., Петренко А.О. Гигиеническая оценка использования ридеров в начальной школе. *Гигиена и санитария*. 2014;93(3):57-60. [Kuchma VR, Teksheva LM, Kurganskiy AM, Petrenko AO. Hygienic assessment of the use of readers in elementary school. *Gigiena i sanitariya*. 2014;93(3):57-60. (In Russ.).]
 6. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Цамерян А.П., Обрубов С.А., Маркелова С.В., Татаринчик А.А., Гаврюшин М.Ю., Сапунова Н.О., Гудинова Ж.В. Технологии профилактики оздоровления для школьников и студентов с функциональными отклонениями и хроническим заболеваниями органа зрения. *Здоровье молодёжи: новые вызовы и перспективы*: монография: в 5 т. М.: Научная книга; 2019.Т.1:205-237. [Skoblina NA, Milushkina OYu, Cameryan AP, Obrubov SA, Markelova SV, Tatarinchik AA, Gavryushin MYu, Sapunova NO, Gudina ZhV. Technologies of prevention and rehabilitation for schoolchildren and students with functional disorders and chronic diseases of the organ of vision. In: *Health of youth: new challenges and prospects: monograph: in 5 vol. 1*. Moscow: Nauchnaya kniga; 2019.1:205-237. (In Russ.).]
 7. Текшева Л.М., Дадонова А.Я., Эльксина Е.В. Особенности гигиенической оценки учебных изданий для общеобразовательных школ с учетом новой системы образования. *Здоровье, обучение и воспитание детей: история и современность* (1904-1959-2004). М.: Династия; 2006:247-252. [Teksheva LM, Dadonova AY, Elksina E.V. Features of hygienic assessment of educational publications for schools, taking into account the new education system. In: *Health, education and upbringing of children: history and modernity* (1904-1959-2004). Moscow: Dinastiya; 2006:247-252. (In Russ.).]
 8. Рапопорт И.К., Цамерян А.П. Особенности формирования нервно-психических расстройств и нарушений зрения у московских учащихся в процессе обучения в школе. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019;5(314):20-27. [Rapoport IK, Cameryan AP. Peculiarities of forming nervo-mental disorders and visual impairment among Moscow students during the learning process at school. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019;5(314):20-27. (In Russ.).]
 9. ТР ТС 007/2011 Технический регламент Таможенного союза. О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков. Ссылка активна на 30.12.2014. [TR TS 007/2011. Tehnicheskij reglament Tamozhennogo sojuza. O bezopasnosti produkci, prednaznachennoj dlja detej i podrostkov. Accessed August 2019 (In Russ.).] <http://docs.cntd.ru/document/902308641>.
 10. СанПиН 2.4.7.1166-02 Гигиенические требования к изданиям учебным для общего и начального профессионального образования (с изменениями на 2 декабря 2014 г. Ссылка активна на 30.12.2014. [SanPiN 2.4.7.1166-02 Gigenicheskie trebovaniya k izdaniyam uchebnym dlja obshhego i nachal'nogo professional'nogo obrazovaniya (s izmenenijami na 2 dekabrja 2014. Accessed August 2019 (In Russ.).] <http://docs.cntd.ru/document/901834534>.
 11. ГОСТ 3489.1-71 Шрифты типографские (на русской и латинской графических основах. Группировка. Индексация. Линия шрифта. Емкость. Ссылка активна на 30.12.2014. [GOST 3489.1-71 Shifty tipografskie (na russkoj i latinskoj graficheskikh osnovah). Gruppировка. Indeksacija. Linija shrifta. Emkost' (s Izmenenijami N 1). Accessed August 2019 (In Russ.).] <http://docs.cntd.ru/document/1200013344>.
 12. Кучма В.Р., Текшева Л.М., Милушкина О.Ю. Методические подходы к гигиенической классификации технических средств обучения. *Гигиена и санитария*. 2008;(3):53-56. [Kuchma VR, Teksheva LM, Milushkina OYu. Methodical approaches to hygienic classification of technical means of training. *Gigiena i sanitariya*. 2008;(3):53-56. (In Russ.).]

Сведения об авторе

Маркелова Светлана Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, Россия).
ORCID: 0000-0003-0584-2322

Статья поступила: 10.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Svetlana V. Markelova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russian Federation).
ORCID: 0000-0003-0584-2322

Received: 10.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>

САРКОПЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

ГРИГОРЬЕВА И.И.^{1*}, РАСКИНА Т.А.¹, ЛЕТАЕВА М.В.¹, МАЛЫШЕНКО О.С.¹, АВЕРКИЕВА Ю.В.¹, МАСЕНКО В.Л.², КОКОВ А.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Увеличение продолжительности жизни – одно из главных достижений современной медицины. Представители старших возрастных групп в настоящее время составляют большую часть пациентов в стационарах различного профиля. Главной особенностью данной категории больных является не только высокая частота встречающейся коморбидной патологии, но и сопутствующие возрастные изменения периферических тканей, неизменно сопровождающие процесс старения. Одним из таких изменений является саркопения – прогрессирующая потеря мышечной массы и силы, которая ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов, ведущих к повышению риска инвалидизации и смерти среди лиц пожилого и старческого возраста. Механизмы развития саркопии активно изучаются современными исследователями, и уже ясно, что универсального патогенетического пути потери мышечной массы не существует. На сегодняшний день выделен целый ряд внешних и внутренних факторов, потенциально способных влиять на состояние поперечно-полосатой мускулатуры. Среди внутренних факторов ведущую роль отводят возрастной нейро-мышечной дегенерации, снижению уровня анаболических гормонов, развитию хронического воспаления и оксидативного стресса. Среди внешних факторов наиболь-

шее влияние на мышечную ткань оказывают дефицит потребления белков и углеводов с пищей, а также снижение физической активности вследствие наличия острых или хронических заболеваний. Роль внутренних факторов в развитии саркопии увеличивается с возрастом. Прогрессирующее снижение мышечной массы, силы и функции неизменно связано с потерей способности к самообслуживанию, инвалидизацией и ухудшением качества жизни больных. Сочетание саркопии с такими соматическими патологиями, как ожирение, остеопороз, дефицит витамина D, ухудшает прогноз для качества и продолжительности жизни пациента. При этом вторичный генез саркопии в ряде ситуаций может позволить улучшить состояние пациента путем оценки патогенетических причин ее возникновения и их устранения. В настоящей статье представлены вопросы терминологии, эпидемиологии, патофизиологических аспектов саркопии и диагностические критерии этого состояния.

Ключевые слова: саркопения, остеопороз, остеосаркопения, гериатрический синдром.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В., Масенко В.Л., Кокков А.Н. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 105-116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>

*Корреспонденцию адресовать:

Григорьева Инесса Игоревна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: grigoreva.ii@yandex.ru
©Григорьева И.И. и др.

REVIEW ARTICLE

SARCOPENIA: PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS

INESA I. GRIGORIEVA*, TATIANA A. RASKINA¹, MARINA V. LETAEVA¹, OLGA S. MALYSHENKO¹, YULIYA V. AVERKIEVA¹,
VLADISLAVA L. MASENKO², ALEXANDER N. KOKOV²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Increase in life expectancy is among the most significant achievements of modern medicine. Currently, the majority of patients are elderly, being characterised by multimorbidity and frailty. Sarcopenia, a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, is associated with a reduced quality of life and high risk of adverse outcomes including disability and death in these patients. Age-related neuromuscular degeneration, decline of circulating anabolic hormones, chronic inflammation and oxidative stress considerably affect the development of sarcopenia. In addition, low intake of proteins and carbohydrates

along with a decrease in physical activity also affect muscular homeostasis. Being combined with obesity, osteopenia/osteoporosis, and vitamin D deficiency, sarcopenia worsens the prognosis of the patient in terms of life expectancy. In this review, we discuss the current advances in epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of sarcopenia.

Keywords: sarcopenia, osteoporosis, osteosarcopenia, geriatric syndrome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Inessa I. Grigorieva, Tatiana A. Raskina, Marina V. Letaeva, Olga S. Malyshenko, Yuliya V. Averkieva, Vladislava L. Masenko, Alexander N. Kokov. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 105-116.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>

****Corresponding author:**

Dr. Inessa I. Grigorieva, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation E-mail: grigoreva.ii@yandex.ru
©Grigorieva I.G.et al.

Увеличение продолжительности жизни – одно из главных достижений современной медицины. По данным Центра демографии и экологии человека, ежедневно население планеты увеличивается на 250 тыс. человек, при этом самая быстрорастущая категория населения – люди в возрасте старше 65 лет. По оценкам экспертов Организации Объединенных Наций, число пожилых людей в мире с 2017 по 2050 гг. возрастет с 12% до 21%, что составит 2,1 миллиарда человек [1].

Долголетие характеризуется развитием возраст-ассоциированных дегенеративных изменений и интеркуррентным течением заболеваний, что неизбежно приводит к ограничению жизнедеятельности. С возрастом инволютивные процессы формируют так называемые гериатрические синдромы, которые являются основным объектом медико-социальных воздействий, направленных на сохранение способности к социальному функционированию и самообслуживанию среди лиц пожилого и старческого возраста [2].

На сегодняшний день в литературе описано несколько десятков гериатрических синдромов, включающих когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства, вестибулярные нарушения, синдром падений, синдром мальнутриции и многие другие. Среди множества общегериатрических синдромов особое внимание исследователей в последние годы привлекает синдром саркопении, развитие и прогрессирование которого неизбежно приводит к снижению качества жизни и ассоциировано с повышенным риском смерти. По данным Американских центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения – один из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет [2, 3].

Эволюция понятия саркопении, современная дефиниция, распространенность в популяции

Связанные с возрастом изменения мышечной ткани описаны еще в трудах Гиппократов,

но вплоть до начала 20-го столетия данная проблема оставалась малообсуждаемой. Пионерской работой в области изучения саркопении стала статья английского невролога М. Critchley, опубликованная в журнале *Lancet* в 1931 г., где возрастные изменения мышечной ткани названы автором «сенильная атрофия» [4]. Позже, в 1970 гг., под руководством N. Shock была выполнена серия работ, посвященных изучению возраст-ассоциированных изменений мышечной ткани [5]. Сам термин «саркопения» был впервые предложен в 1989 г. американским профессором I. Rosenberg на конференции по вопросам старения в Нью-Мехико для описания процесса потери скелетной мускулатуры у пожилых, а сам феномен определен автором как снижение массы и силы скелетных мышц, связанное исключительно с возрастом. Некоторыми исследователями предлагались такие термины как динапения и кратопения, которые, однако, не получили широкого распространения в клинической практике [6].

Определение саркопении и критерии ее диагностики разрабатывались под эгидой трех сообществ – Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группы по саркопении (IWGS). В 2010 г. был принят первый консенсус, определивший саркопению как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как смерть и снижение качества жизни» [3, 7]. Вместе с тем многие вопросы, касающиеся методов диагностики, пороговых значений для отдельных показателей саркопении, лечебных и превентивных вмешательств оставались открытыми, и в 2018 г. на конференции *British Geriatrics Society Autumn Meeting* был представлен документ по обновленному определению и диагностике саркопении, а сам термин определен как «синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть» [8].

Появление дефиниции саркопении явилось предпосылкой к изучению распространенности

данного феномена в популяции. Этой проблематике были посвящены многочисленные работы J. Morley, начиная с 1993 г. Показано, что примерно 5–13% людей в возрасте 60–70 лет страдают снижением мышечной массы и силы, и их число может увеличиваться до 11–50% к 80 годам [9]. Сходные данные были получены в другом эпидемиологическом исследовании конца 20-го столетия, подтвердившем представленную ранее частоту саркопении в популяции: от 8 до 40% среди всех людей старше 60 лет [10]. Разноречивость данных, полученных в ходе этих исследований, обусловлена отсутствием на тот момент времени диагностических критериев синдрома саркопении и унифицированных рекомендаций к оценке мышечной массы, силы и функции.

Наиболее фундаментальным исследованием, посвященным эпидемиологии саркопении, стал систематический обзор и мета-анализ клинических исследований – Международная инициатива по саркопении, данные которого были опубликованы в 2013 г. Главной целью инициативы явилось изучение распространенности саркопении в популяции на основании диагностического алгоритма EWGSOP 2010 г. Из более чем 1000 литературных источников, полученных на этапе поиска, было отобрано 18 крупных эпидемиологических исследований, выполненных в период 2000–2013 гг. Важным аспектом мета-анализа явилась значительная гетерогенность полученной когорты: были включены люди в возрасте от 59,2 до 85,8 лет, проживающие как самостоятельно, так и в домах престарелых, а также находящиеся в отделениях неотложной медицинской помощи. Общее число женщин и мужчин, страдающих саркопенией, составило 0–29% и 14–33% соответственно [11].

В 2017 г. опубликованы данные мета-анализа клинических исследований G. Shafiee и соавт., включившего 58 тысяч человек (35 клинических исследований, из них 21 – на примере азиатской популяции). Частота саркопении была проанализирована в зависимости от половой и расовой принадлежности и от применяемых методик оценки мышечной массы. Распространенность саркопении в исследуемых когортах составила 10%. Дальнейший анализ продемонстрировал, что среди европейской мужской когорты данный синдром встречался реже, чем среди азиатской, независимо от используемой методики оценки мышечной массы

(10% vs 19% для биоимпедансного анализа; 6% vs 9% для двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии). В то же время европейские женщины в большей степени были подвержены снижению мышечной массы и силы (20% vs 11% и 10% vs 6% соответственно) [12].

Таким образом, очевидно, что даже при использовании рекомендованных EWGSOP алгоритма и диагностических методик показатели распространенности саркопении в популяции характеризуются выраженной вариабельностью, обусловленной гетерогенностью возраста, половой и расовой принадлежностью исследуемых когорт, а сам феномен является многофакторным синдромом со сложным междисциплинарным патогенезом.

Истоки саркопении, морфологические аспекты старения мышечной ткани

Известно, что пик формирования мышечной ткани у мужчин и женщин приходится в среднем на 25 лет. Снижение общей массы скелетных мышц начинается с 30 лет и составляет 0,5–1% в год. После 50 лет показатель увеличивается до 1–2%, сопровождаясь также при этом уменьшением мышечной силы на 1,5–3% ежегодно. Считается, что к девятому десятилетию потери мышечной массы могут достигать 50% [13, 14].

Механизмы развития саркопении активно изучаются, и уже ясно, что универсального патогенетического пути потери мышечной массы не существует. На сегодняшний день выделен целый ряд внешних и внутренних факторов, потенциально способных влиять на состояние поперечно-полосатой мускулатуры. Среди внутренних факторов ведущую роль отводят возрастной нейро-мышечной дегенерации, снижению уровня анаболических гормонов, развитию хронического воспаления и оксидативного стресса. Среди внешних факторов наибольшее влияние на мышечную ткань оказывают дефицит потребления белков и углеводов с пищей, а также снижение физической активности вследствие наличия острых или хронических заболеваний. Роль внутренних факторов в развитии саркопении увеличивается с возрастом [2].

Иннервация мышечной ткани выполняется большим количеством моторных нейронов. Тела мотонейронов находятся в спинном мозге, тогда как аксоны в составе двигательных нервов подходят к мышце. Каждый из аксонов разветвляется на множество веточек, иннервируя отдельное мышечное волокно. Таким об-

разом, один мотонейрон иннервирует целую группу мышечных клеток (так называемая двигательная единица), которая работает как единое целое. Каждая мышца состоит из множества таких единиц, что позволяет ей сокращаться не всей массой, а частями, регулируя силу и скорость сокращения. Наибольшее количество двигательных единиц насчитывают в мелких мышцах, отвечающих за мимику и мелкую моторику.

Мышечное волокно взрослого человека не имеет способности к делению, регенерация мышечной ткани происходит за счет специальных клеток-сателлитов, располагающихся на его поверхности. При повреждении миоцита клетка-сателлит полностью проходит путь эмбрионального развития мышцы: делится и трансформируется в миобласт, миобласты сливаются друг с другом и образуют новые мышечные волокна [15].

По морфо-функциональным свойствам двигательные единицы делятся на 2 основных типа. Единицы I типа – медленные, иннервируемые мелкими мотонейронами с низким порогом активации и низкой скоростью проведения возбуждения по аксонам. Мышечные волокна таких единиц развивают небольшую силу при сокращении, но в то же время богаты миоглобином, митохондриями и АТФ, что делает их выносливыми и способными длительно выполнять работу без утомления. Мышечные единицы II типа предназначены для кратковременного, интенсивного сокращения. Аксоны мышечных волокон характеризуются высоким порогом возбуждения и быстрой скоростью проведения возбуждения по волокну. Миофибриллы двигательных единиц II типа содержат небольшое количество митохондрий, основным источником АТФ для них является гликолиз [2].

Среди анатомических проявлений саркопении отмечено, что поперечное сечение быстрых мышечных волокон с возрастом значительно уменьшается, при этом размер медленных остается неизменным. Количество же мышечных волокон обоих типов уменьшается равномерно.

Первая исследовательская работа, целью которой явилось изучение изменений мышечной ткани, связанных со старением, была выполнена J. Lexell и соавт. более 30 лет назад. Показано, что масса четырехглавой мышцы бедра у пожилых меньше на 18%, а общее количество

мышечных волокон меньше на 25% по сравнению с молодыми взрослыми [16]. В другой работе не было выявлено статистически значимой разницы в количестве мышечных волокон между пожилыми и молодыми людьми, однако поперечное сечение как отдельного миоцита, так и всей мышцы у пожилых было уменьшено [17]. Результаты электромиографического исследования мышц у пожилых больных свидетельствуют об уменьшении числа функционирующих моторных единиц, при этом потери особенно велики среди самых крупных и самых быстрых волокон (II типа) [18].

Показано, что количество двигательных нейронов в спинном мозге уменьшается вполтину после преодоления человеком возрастного порога в 60 лет по сравнению с молодым возрастом, что сопровождается уменьшением количества вентральных корешков и нарушением иннервации мышечной ткани. Имеется мнение, что данный процесс является основной причиной снижения мышечной массы при саркопении. С другой стороны, возрастная редукция мышечных волокон также сопровождается их денервацией и компенсаторным перераспределением работы на выжившие миоциты, которые способны трансформироваться соответственно типу иннервирующей их моторной единицы [19]. Справедливо полагать, что ускоренная гибель быстрых моторных единиц обусловлена в том числе и их преобразованием в медленные.

Существует еще один морфологический аспект изменений в мышечной ткани при саркопении, связанный с инфильтрацией ее жировой и соединительной тканью. Включения липидов появляются также внутри мышечного волокна, образуясь из сателлитных клеток, которые под влиянием таких факторов, как гиподинамия и высокое содержание глюкозы, могут трансформироваться в адипоциты [20]. Известно, что не только миоциты, но и нейро-мышечные синапсы претерпевают дегенеративные изменения. Со старением уменьшается как площадь синаптических мембран, так и количество постсинаптических складок, что приводит к снижению мышечного ответа на стимул. Изменения на клеточном уровне характеризуются уменьшением числа митохондрий в нервных клетках и признаками их дегенерации (набухание, образование мегамитохондрий), что повышает уровень окислительного стресса и приводит к уменьшению числа синаптических везикул [21, 22].

Патофизиологические аспекты саркопении, влияние гормонального статуса и провоспалительных цитокинов на мышечную ткань

Согласно современным представлениям, мышечная ткань выступает в качестве одного из наиболее значимых эндокринных органов человека, поскольку вырабатывает большое количество биологически активных веществ и цитокинов. Последние являются клеточными регуляторами роста и распада и поддерживают функцию мышечных митохондрий.

Одним из анаболических в отношении мышечной ткани гормонов является гормон роста – соматотропин, роль которого в патогенезе многих заболеваний у взрослых продолжает активно изучаться. Известно, что снижение синтеза гормона роста ведет к ослаблению секреции и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [23].

Циркулирующий ИФР-1 играет важную роль в мышечном метаболизме, регулируя синтез белка путем активации сигнального пути Akt/mTOR и секрецию гормона роста через механизм отрицательной обратной связи [22]. Тем не менее попытки лечения пожилых пациентов с саркопенией инъекциями гормона роста не привели к статистически значимому увеличению мышечной силы. В то же время S. Giovannini и соавт. продемонстрировали, что системное введение ИФР-1 увеличивает скорость восстановления функции скелетных мышц после острой травмы [24].

Тестостерон является мощным митохондриальным протектором, а при его возрастном дефиците развивается митохондриальная дисфункция клеток Лейдига, что рассматривается в качестве одного из ключевых молекулярных механизмов возрастного гипогонадизма, распространенность которого среди мужчин в возрасте старше 60 лет достигает 20%, а после 80 лет возрастает до 50% [10, 25]. Более низкие концентрации тестостерона ассоциированы со снижением как массы, так и силы скелетных мышц. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании G. Wittert и соавт., включившем 69 пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона, показано, что прием 80 мг перорального тестостерона каждые 12 часов в течение 12 месяцев приводит к увеличению аппендикулярной массы тела на 2% при одновременном уменьшении массы жировой ткани [26].

Аналогичная тенденция прослеживается и у женщин в постменопаузе. Существует положительная связь между снижением мышечной массы и уровнем эстрогенов [27]. Кроме того, эстроген может оказывать прямое анаболическое влияние на мышечное волокно, поскольку клеточные мембраны скелетных мышц содержат бета-эстрогеновые рецепторы [28].

Низкий уровень половых гормонов достоверно связан с ожирением и инсулинорезистентностью посредством механизмов саркопении (дефицит количества и качества скелетных мышц), поскольку утилизация глюкозы происходит главным образом в мышечной ткани. Показано, что стимуляция эндогенной секреции тестостерона хорионическим гонадотропином человека улучшает чувствительность к инсулину уже в течение 48 часов [29]. Скорость потери мышечной ткани среди пожилых, страдающих сахарным диабетом, составляет около 300 г ежегодно, в то время как среди людей, диабетом не страдающих, данный показатель не превышает 200 г [30].

Старение связано со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ6), интерлейкин-1 (ИЛ1) и С-реактивный белок (СРБ). Эпидемиологическое исследование R. Stowe и соавт., включившее 1411 человек в возрасте от 25 до 91 года, выявило, что концентрация ИЛ6 и ФНО- α у пожилых выше в 2,4 и 2 раза соответственно по сравнению с молодыми здоровыми взрослыми [31]. Повышение уровня ИЛ6 трехкратно увеличивает риск снижения более 40% мышечной силы в течение 3 лет динамического наблюдения [32].

Крупное обсервационное исследование, целью которого явилась оценка связи уровня СРБ и саркопении, выполнено в 2018 г. С.-Н. Park и соавт. на примере корейской популяции. Исследуемая когорта включила 238 тысяч участников. Результаты исследования продемонстрировали положительную корреляцию концентрации СРБ с саркопенией. Наиболее сильная связь была выявлена среди женщин младше 60 лет, имеющих избыточную массу тела [33].

Поведенческие факторы, такие как статус питания и снижение физической активности, являются важными, но в то же время потенциально обратимыми причинами развития саркопении. Старение характеризуется снижением аппетита, что обусловлено нарушением вкусовых и обонятельных ощущений, заболеваниями желудочно-

но-кишечного тракта, развитием деменции и депрессивных состояний. Снижение потребления пищи, и в частности потребления белка, также способствует атрофии мышц [2].

Первичная и вторичная саркопении, фенотипические варианты

В настоящее время термин саркопении получил более широкое толкование и перестал рассматриваться как сугубо гериатрический синдром. В зависимости от причины выделяют первичную и вторичную саркопению. Саркопении рассматривается как первичная (или возраст-ассоциированная) в том случае, когда исключены другие причины, кроме старения организма. Вторичная саркопении обусловлена особенностями образа жизни, питания, а также часто является последствием острых и хронических заболеваний.

Недавние исследования продемонстрировали высокую распространенность данного феномена среди больных с паранеопластическими процессами (15–50%), заболеваниями печени (30–45%) и пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии (60–70%) [36, 37]. Показано, что за 10 суток нахождения в реанимации больной теряет около 17% массы мышц бедра, а уже после 6 недель соблюдения постельного режима наблюдается снижение силы в нижних конечностях на 20%. Величина потери мышечной массы имеет прямую связь с развитием полиорганных нарушений. Так, при потере от 5% до 10% массы мышц отмечается нарушение работы одного органа, от 10% до 20% – двух или трех органов, а свыше 20% – четырех и более органов [36]. Показатели массы и функции скелетных мышц являются важными в плане прогнозирования летальности среди больных со злокачественными опухолями, в том числе после оперативных вмешательств. Концепция саркопении активно изучается при кардиоваскулярной патологии, заболеваниях легких и почек [37, 38, 39].

Чрезвычайно важно понимать, что саркопении – не индифферентное состояние. У пожилых людей сочетание саркопении и таких критериев, как потеря веса, нарушения равновесия, когнитивные нарушения, снижение слуха и зрения, обозначают термином «старческая астения» (frailty syndrome). Тем не менее, не у всех пациентов с саркопенией выявляется старческая астения, а только у 50%, то есть саркопении является неотъемлемой частью старческой астении [2].

В последнее время большинство исследователей склонны выделять определенные фенотипы саркопении, поскольку в клинической практике довольно часто встречается снижение мышечной массы в сочетании с другими нарушениями состава тела – сниженной костной массой (сарко-остеопороз или остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение), либо и тем, и другим (остеосаркопеническое ожирение) [7].

Сочетание саркопении и остеопороза представляет собой опасный дуэт, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [7]. Установлены многочисленные эндокринные факторы, влияющие одновременно как на мышечную, так и на костную ткань. Среди них наибольшая роль отводится витамину D, гормону роста, ИФР-1 и тестостерону. На состояние данных тканей влияют эстрогены, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, инсулин, лептин и адипонектин [40].

Доказано, что снижение обезжиренной массы ассоциировано с узкими костями и малой толщиной кортикального слоя кости, при этом увеличение мышечной силы приводит к усилению периостальной оппозиции путем стимулирующего воздействия на механорецепторы остеоцитов [41].

Тем не менее, несмотря на общие факторы риска и механизмы потери, процессы старения мышечной и костной тканей с возрастом гетерохронны и точно не изучены. Доказано, что снижение массы скелетных мышц и их функции ассоциировано с низкими показателями минеральной плотности костной ткани, повышенным риском падений, ухудшением качества жизни, функциональных возможностей и, соответственно, ростом летальности пациентов [42]. В работе I. Lee и соавт. установлены достоверно более низкие показатели массы тела, индекса массы тела, аппендикулярной обезжиренной массы и индекса аппендикулярной обезжиренной массы у женщин пожилого возраста с остеопорозом по сравнению с женщинами с показателями МПК в пределах возрастной нормы и остеопенией [43].

Согласно последним данным, взаимосвязи костно-мышечной системы осуществляют посредством большого количества медиаторов, которые в перспективе могут стать потенциальными биомаркерами и мишенями для таргетной терапии. Активно изучаются эффекты миостатина, выработка которого усиливает-

ся при иммобилизации, инфекциях, травме и других патологических состояниях. Миостатин подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, реализуя тем самым антиостеогенное действие. В настоящее время ведутся экспериментальные и клинические исследования по использованию ингибиторов миостатина в лечении саркопении и остеопороза [44].

Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение – наиболее прогностически опасные метаболические нарушения, ассоциированные с высоким уровнем коморбидности и смертности. Установлено, что больные с саркопеническим ожирением имеют повышенный риск развития кардоваскулярной патологии и сердечной недостаточности (23% и 42% соответственно) [45]. Имеются данные о многократном повышении риска метаболического синдрома, артериальной гипертензии и дислипидемии у пациентов, имеющих саркопеническое ожирение [46]. Так, J. Atkins и соавт. на примере 4252 британских мужчин в возрасте 60–79 лет продемонстрировали, что саркопеническое ожирение достоверно связано с увеличением общего риска смерти по меньшей мере в два раза, в том числе и от сердечно-сосудистых причин [47].

Саркопения и ожирение образуют своего рода порочный круг: саркопения приводит к снижению физической активности и, как следствие, – к увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению [7].

Способы выявления саркопении, эволюция диагностических подходов

До недавнего времени для диагностики саркопении общепринятым в большинстве стран являлся один набор диагностических критериев – EWGSOP 2010 г., согласно которому выявление саркопении основывается на определении трех параметров: мышечной массы, мышечной силы и мышечной функции. Диагноз саркопении считался достоверным при наличии снижения массы скелетной мускулатуры в сочетании по меньшей мере с одним из двух вышеперечисленных критериев, при этом наличие всех трех критериев говорит о тяжелой саркопении, а только одного – о пресаркопении. У лиц моложе 65 лет применение рассматриваемого алгоритма предполагалось при наличии следующих факто-

ров риска: ограничение передвижения в пределах квартиры; неспособность встать из положения сидя без посторонней помощи; недостаточная масса тела; немотивированная потеря массы тела $>5\%$ от исходной; 2 и более падений за последний год; а также такие группы больных, как выписавшиеся из стационара после лечения, предполагавшего постельный или полупостельный режим; имеющие тяжелую соматическую патологию или синдром гипомобильности [2, 8].

Вместе с тем за последнее десятилетие изучены многие аспекты эпидемиологии и патофизиологии саркопении, в связи с чем стали очевидны недостатки имеющегося алгоритма. Так, определение количественных и качественных характеристик мышечной ткани используется в большей степени в клинических исследованиях и ограничено для применения в рутинной практике. Кроме того, многие исследователи полагают, что развитие саркопении связано не только со старением организма, но и с особенностями фенотипа, поэтому саркопения является самостоятельным заболеванием мышечной ткани. Все вышеперечисленное обусловило необходимость создания универсальных скрининговых методов для упрощения диагностики саркопении практикующими клиницистами, в связи с чем в 2018 г. проведена ревизия критериев (EWGSOP2). Обновленный набор диагностических критериев EWGSOP2 схематично разделен на 4 этапа: Find-Assess-Confirm-Severity (FACS). Представленные методики подтвердили надежность и прогностическую значимость в клинических исследованиях за период последнего десятилетия [8].

На первом этапе экспертами EWGSOP рекомендуется выявление случаев заболевания. В качестве скрининга предложен опросник SARC-F, состоящий из 5 пунктов. Ответы основаны на восприятии пациентом своих ограничений в мышечной силе, скорости ходьбы и подъеме со стула и по лестнице, оценку нарушений равновесия (случаи падений). Диагностически значимым считается результат ≥ 4 балла.

Опросник был валидизирован в нескольких больших когортных исследованиях: Балтиморском продольном исследовании старения (BLSA) [48] и Национальном обследовании здоровья и питания (NHANES) [49], в которых продемонстрировал высокую надежность не только в выявлении саркопении, но и в прогнозировании таких неблагоприятных исходов, как потеря независимости, снижение силы хва-

та кисти и скорости ходьбы, риск госпитализаций. Таким образом, для клиницистов SARC-F является простым и надежным инструментом для скрининга саркопении. В настоящее время реализуется проект по валидации SARC-F на разных языках мира.

В качестве альтернативы практикующие врачи могут предпочесть более формальное выявление саркопении, например, скрининг-тест S. Ishii, основанный на трех переменных: возраст, сила сжатия кисти и окружность голени [50].

Как уже было отмечено, термин «саркопения» отражает количество и качество скелетной мускулатуры. Обновленная дефиниция саркопении EWGSOP2 предполагает использование показателей измерения мышечной силы как ведущего параметра саркопении. Диагноз считается достоверным при наличии снижения мышечной силы в сочетании с одним из двух признаков (снижение количества или функции скелетной мускулатуры). Обнаружение всех трех критериев говорит о тяжелой саркопении. В связи с этим положением построены и способы оценки данных показателей.

Наиболее доступным и дешевым методом оценки мышечной силы является кистевая динамометрия. Показано, что данный показатель имеет сильную корреляционную связь с силой мышц нижних конечностей и площадью поперечного сечения мышц голени, определенной по данным компьютерной томографии [51]. Из-за своей доступности данный метод рекомендован для повседневного использования в рутинной практике.

Тем не менее, несмотря на все преимущества, кистевая динамометрия имеет ограничения. Результаты могут искажаться при наличии у пациента состояний, ограничивающих движения кисти (артрит суставов кистей, последствия перенесенного инсульта).

Сила мышц нижних конечностей и мышц, поддерживающих позвоночник, рассматривается исследователями как основной фактор, лимитирующий способность больного к перемещению в пространстве и поддержанию равновесия. В то же время инструментальное измерение силы мышц бедра и мышц, выпрямляющих спину, требует применения сложных и дорогостоящих приспособлений, в связи с чем является весьма затруднительным в клинической практике и используется обычно только в научных исследованиях. В качестве альтернативы дорогостоящим методикам в рутинной практике выступают простые диагностические тесты, требующие изме-

трического сокращения мышц бедра, в частности вариации теста «встань со стула». В качестве диагностического параметра выступает время, необходимое больному, чтобы встать со стула 5 раз без помощи рук, или количество аналогичных подъемов в течение 30 с. Данные тесты демонстрируют высокую надежность даже после поправки на рост и индекс массы тела [2].

В некоторых клинических исследованиях для измерения мышечного статуса используют характеристики силы дыхательной мускулатуры (СДМ), изученность вклада которой в развитие саркопении весьма ограничена. Положение дыхательной мускулатуры в концепции саркопении несколько обособленно, прежде всего потому, что функциональные легочные тесты чаще выполняются больным с хронической патологией легких. Тем не менее, выявлена корреляционная связь между СДМ и силой сжатия кисти, силой нижних конечностей и дистанцией теста 6-минутной ходьбы [52], что, вероятно, обусловлено необходимостью преодоления эластических свойств грудной клетки при пиковом усилии выдоха, в котором участвуют двигательные единицы II типа. Исследования, изучающие связь СДМ с саркопенией, ограничены, поэтому использование данного показателя в качестве диагностического критерия в настоящее время не рассматривается.

Для исследования состава тела и оценки качественных характеристик мышечной ткани наибольшей информативностью обладает компьютерная и магнитно-резонансная томография. В ходе этих исследований оценивают площадь поясничных мышц аксиального среза на уровне 3-го поясничного позвонка (L3) с дальнейшим определением скелетно-мышечного индекса (СМИ, площадь поясничных мышц/рост²). Важным преимуществом данной методики является возможность визуализации качественного состава скелетной мускулатуры, в частности, степени жировой инфильтрации и количества соединительной ткани в мышцах.

Показано, что снижение мышечной массы на уровне L3 имеет сильную корреляцию со снижением общей массы скелетной мускулатуры. Для определенной группы больных (находящихся в интенсивной терапии, страдающих циррозом печени и злокачественными новообразованиями) низкий показатель СМИ является предиктором летального исхода [8]. В то же время применение компьютерной томографии ограничено в широкой клинической практике, что обусловле-

но значительной лучевой нагрузкой и необходимостью использования дорогостоящего оборудования и программного обеспечения.

В качестве альтернативных методов используются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и биоимпедансный анализ, позволяющие с достаточной точностью оценить количественные характеристики мышечной, жировой и костной ткани. В то же время очевидно, что количество мышечной ткани напрямую связано с размером тела: люди с более высоким ростом и большим весом имеют большую массу скелетной мускулатуры. В этой связи некоторые исследователи считают, что для каждой конкретной исследуемой когорты необходимо создание отдельных референсных интервалов [8]. Кроме того, показатели, полученные данными методами, могут зависеть от степени гидратации пациента, и такие состояния, как периферические отеки и лимфостаз, могут привести к искажению результата [8]. Тем не менее DXA и биоимпедансный анализ обладают рядом преимуществ для использования в рутинной клинической практике: низкая лучевая нагрузка, быстрое получение результата, низкая стоимость.

Использование УЗИ мышечной ткани не является общепринятым методом, однако может оказаться полезным для обследования лежачих и маломобильных больных.

Физическое функционирование (ФФ) является многомерной концепцией, определяющей не только объективно измеренные показатели физической работоспособности, но и состояние центральной и периферической нервной системы (способность поддерживать равновесие). Наиболее полную характеристику ФФ можно получить, используя короткую батарею тестов физической активности (Short Physical Performance Battery, SPPB), включающую измерение времени, затраченного на прохождение 4 м, пятикратное вставание со стула и возможность больного удерживать равновесие в течение 10 с. SPPB является надежным инструментом для оценки функционального статуса скелетной мускулатуры, но вместе с тем имеет ряд ограничений для практикующих врачей. Выполнение набора тестов требует не менее 10 мин; кроме того, применение SPPB ограничено у больных, страдающих деменцией, выраженными нарушениями равновесия, тяжелой кардиоваскулярной патологией [8].

Измерение скорости ходьбы является быстрым, безопасным и высоконадежным маркером нарушения ФФ, подходящим для исполь-

зования в клинической практике. Наиболее часто используют время прохождения больным 4 м, при этом снижение скорости ходьбы $<0,8$ м/с является критерием тяжелой саркопении [2]. Скорость походки и выносливость можно также оценить, используя 400-метровый тест ходьбы. Показано, что данные показатели являются предикторами неблагоприятных исходов, таких как инвалидизация, когнитивный дефицит, падения и смертность [53].

Заключение

Таким образом, по современным представлениям, снижение массы, силы и функции ске-

летной мускулатуры – мультифакториальное состояние, являющееся не только закономерным исходом физиологического старения, но и важным компонентом множества патологических состояний.

Саркопения является причиной ухудшения клинического состояния больных и негативно сказывается на качестве жизни. Несомненную важность имеет негативный медико-социальный эффект саркопении. В этой связи изучение клинических и патоморфологических аспектов этой проблемы представляется перспективным направлением современной медицины.

Литература / References:

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Ageing 2017 – Highlights (ST/ESA/SER.A/397)* 2017. Available at: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf.
2. Лесняк О.М., Беляя Ж.Е., Баранова И.А. *Остеопороз: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Lesnjak OM, Belaja Zhe, Baranova IA. *Osteoporoz: guidelines for doctors*. M.: GEOTAR-MediaPubl; 2016. (In Russ.).]
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034
4. Critchley M. The neurology of old age. *Lancet*. 1931;217:1331-1337.
5. Shock NW. Physiologic aspects of aging. *J Am Diet Assoc*. 1970;56(6):491-496.
6. Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Amer J Clin Nutr*. 1989;50:1231-1233.
7. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016;10(3):10-14. [Shostak NA, Muradyantz AA, Kondrashov AA. Sarcopenia and Overlapping Syndromes: Their Value in Clinical Practice. *Klinitsist ("The Clinician")*. 2016;10(3):10-14. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
9. Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *Aging Male*. 2005; 8:135-140. DOI: 10.1080/13685530500277232
10. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:708-712.
11. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-59. DOI: 10.1093/ageing/afu115
12. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21. DOI 10.1186/s40200-017-0302-x
13. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755-763. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
14. Roubenoff R. Sarcopenia effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58A:1012-1017. DOI: 10.1093/gerona/58.11.m1012
15. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008;9(4):213-228. DOI: 10.1007/s10522-008-9131-0
16. Lexell J, Henriksson-Larsen K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve*. 1983;6(8):588-595. DOI: 10.1002/mus.880060809
17. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB, van Loon LJ. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol*. 2013;48:492-498. DOI: 10.1016/j.exger.2013.02.012
18. Korhonen MT, Cristea A, Alén M, Häkkinen K, Sipilä S, Merro A, Viitasalo JT, Larsson L, Suominen H. Aging, muscle fiber type, and contractile function in sprint-trained athletes. *J Appl Physiol*. 2006;101(3):906-17. DOI: 10.1152/japplphysiol.00299.2006
19. de Waard MC, van der Pluijm I, Zuiderveen Borgesius N, Comley LH, Haasdijk ED, Rijkse Y, Ridwan Y, Zondag G, Hoeijmakers JH, Elgersma Y, Gillingwater TH, Jaarsma D. Age-related motor neuron degeneration in DNA repair-deficient Ercc1 mice. *Acta Neuropathol*. 2010;120(4):461-475. DOI: 10.1007/s00401-010-0715-9
20. Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:235-241. DOI: 10.1097/01.mol.0000319118.44995.9a

21. García ML, Fernández A, Solas MT. Mitochondria, motor neurons and aging. *J Neurol Sci.* 2013;330(1-2):18-26. DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.019
22. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuro-muscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:208. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00208
23. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Саркопения: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(27):56-65. [Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Vorslov LO, Tishova YuA. Sarcopenia: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Picture, Diagnostics, Treatment. *Jeftektivnaja farmakoterapija.* 2015;(27):56-65. (In Russ.).]
24. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(10):593-601. DOI: 10.1016/j.mad.2008.08.001
25. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, Tripathy D, Yialamas M, Groop L, Elahi D, Hayes FJ. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1636-1642. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1636
26. Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(7):618-625. DOI: 10.1093/gerona/58.7.m618
27. Van geel TA, Geusens PP, Winkens B, Sels JP, Dinant GJ. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):681-687. DOI: 10.1530/EJE-08-0702
28. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ.* 2008;32(2):120-126. DOI: 10.1152/advan.90111.2008
29. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2636-2641. DOI: 10.1210/jc.2004-2190
30. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(1):3-19. DOI: 10.1002/jcsm.12238
31. Stowe RP, Peek MK, Cutchin MP, Goodwin JS. Plasma cytokine levels in a population-based study: relation to age and ethnicity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:429-433. DOI: 10.1093/gerona/glp198
32. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119(6):526.e9-17. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.049
33. Park CH, Do JG, Lee YT, Yoon KJ. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: a two-center study in South Korea. *BMJ Open.* 2018;8:e021232. DOI:10.1136/bmjopen-2017-021232
34. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(1):40-48. DOI: 10.1177/0884533615622537
35. Kizilarslanoglu MC, Kuyumcu ME, Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth.* 2016;30(5):884-890. DOI: 10.1007/s00540-016-2211-4
36. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, Velloso C, Seymour J, Agle CC, Selby A, Limb M, Edwards LM, Smith K, Rowleson A, Rennie MJ, Moxham J, Harridge SD, Hart N, Montgomery HE. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591-1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481
37. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;57:58-67. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.030
38. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN, Landi F. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(7):615-624. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004
39. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon.* 2016;26;8(3):e37443. DOI: 10.5812/numonthly.37443
40. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. *J Bone Metab.* 2014;21(1):29-40. DOI: 10.11005/jbm.2014.21.1.29
41. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Marocolo M, Barbosa-Neto O, da Mota GR. Low appendicular muscle mass is correlated with femoral neck bone mineral density loss in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:225. DOI:10.1186/1471-2474-12-225
42. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010; 5:217-228. DOI: 10.2147/CIA.S11473
43. Lee I, Ha C, Kang H. Association of sarcopenia and physical activity with femur bone mineral density in elderly women. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2016;20(1):23-28. DOI:10.20463/jenb.2016.03.20.1.8
44. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep.* 2016;5:826. DOI: 10.1038/bonekey.2016.48
45. Velarde MC. Mitochondrial and sex steroid hormone crosstalk during aging. *Longev Healthspan.* 2014;3(1):2. DOI 10.1186/2046-2395-3-2
46. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1054-1060. DOI: 10.3904/kjim.2016.193
47. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:253-260. DOI: 10.1111/jgs.12652
48. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *JEJ Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28-36. DOI: 10.1002/jcsm.12048
49. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(3):247-252. DOI:10.1016/j.jamda.2014.11.013
50. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, Obuchi SP, Ishikawa-Takata K, Hirano H, Kawai H, Tsuji T, Iijima K. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(Suppl 1):93-101. DOI:doi: 10.1111/ggi.12197
51. Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RG, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *Can Med Assoc J.* 2010;182(5):429-435. DOI:10.1503/cmaj.091278
52. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31:3-10.
53. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, Brach JS, Tykavsky FA, Satterfield S, Bauer DC, Rubin SM, Visser M, Pahor M; Health, Aging and Body Composition Study. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):251-259. DOI:10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x

Сведения об авторах

Григорьева Инесса Игоревна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: сбор данных для статьи, сортировка результатов поиска, написание части статьи.

ORCID: 0000-0003-2855-4358

Раскина Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: формулировка идеи, составление плана обзора литературы, окончательное редактирование рукописи.

ORCID: 0000-0002-5804-4298

Летаева Марина Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: анализ данных, написание части статьи.

ORCID: 0000-0003-3907-7120

Малышенко Ольга Степановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: редактирование рукописи.

ORCID: 0000-0001-8272-3736

Аверкиева Юлия Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: структурирование материала, написание части статьи.

ORCID: 0000-0001-8020-4545

Масенко Владислава Леонидовна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, г. Кемерово, Россия).

Вклад в статью: оформление рукописи, написание части статьи.

ORCID: 0000-0003-3970-4294

Коков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (б-р Сосновы, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).

Вклад в статью: подбор и изучение литературных данных, написание части статьи.

ORCID: 0000-0002-7573-0636

Статья поступила: 14.10.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Inessa I. Grigorieva, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2855-4358

Prof. Tatiana A. Raskina, MD, DSc, Head of the Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5804-4298

Dr. Marina V. Letaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3907-7120

Dr. Olga S. Malysenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8272-3736

Dr. Yuliya V. Averkina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8020-4545

Dr. Vladislava V. Masenko, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of X-ray and Tomographic Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3970-4294

Dr. Alexander N. Kokov, MD, PhD, Head of the Laboratory of X-ray and Tomographic Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7573-0636

Received: 14.10.2019г.

Accepted: 29.11.2019г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.