

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2018 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТОМ 8

№ 2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
(Донецк, Украина)

Виноградский Борис Викторович — д.м.н.,
Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор,
Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)

Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф.,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент,
Общая больница Тампы, (Тампа, США)

Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)

Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Ойроткина Ольга Шонкоревна — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор,
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор,
Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ
им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова
(Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., профессор, академик РАН,
Институт клинической эндокринологии (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)

Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»

109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145

Тел.: (495) 777-41-17

E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна

o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145

Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров

reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

www.onebook.ru

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной
электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-2



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yury Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Melnichenko Galina Afanacievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Clinical Endocrinology (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yury Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedosseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Mazurov Alexandr
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ⓐ copyrighted material

Ⓘ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-2

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

Е.В. Резник, И.Г. Никитин

Алгоритм лечения больных с хронической
сердечной недостаточностью с низкой
фракцией выброса левого желудочка 85

Обзорные статьи

Г.М. Нуруллина, Г.И. Ахмадуллина

Костное ремоделирование в норме и при
первичном остеопорозе: значение маркеров
костного ремоделирования 100

Оригинальные статьи

*В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков,
А.Н. Шевцов*

Уровень цинка и его фракций как отражение
состояния антиоксидантной системы
при хронической обструктивной болезни
легких 111

*Е.И. Панова, А.О. Ковалева, Ю.В. Катынова,
Е.П. Говоркова*

Тревожный синдром у пациентов
с артериальной гипертензией и ожирением
и его влияние на факторы кардиоваскулярного
риска 117

*Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. Савицкий,
М.М. Шило, И.В. Берлев*

Новый способ профилактики железо-
дефицитной анемии у несовершеннолетних
беременных 123

Ю.В. Кирик

Оценка условий труда работниками здраво-
охранения государственных медицинских
организаций на Дальнем Востоке России 127

*И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Т.М. Локшанова,
А.Е. Орлов*

Клинические проявления полинейропатии
у онкологических больных на фоне химио-
терапии и возможность их фармакокоррек-
ции (результаты наблюдательной программы
ПОСЕЙДОН) 137

Разбор клинических случаев

Н.А. Кошелева, К.А. Гамаюнова РКС

Хроническая тромбоэмболическая легочная
гипертензия у молодой пациентки.
Клиническое наблюдение 146

*С.П. Лукашик, О.В. Аленикова, В.М. Цыркунов,
Я.И. Исайкина, Р.И. Кравчук*

Мониторинг морфологических эффектов ауто-
логических мезенхимальных стволовых клеток,
трансплантированных в печень при вирусном
циррозе (клиническое наблюдение) 150

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURE

E.V. Reznik, I.G. Nikitin

Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction 85

REVIEW ARTICLES

G.M. Nurullina, G.I. Akhmadullina

Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers 100

ORIGINAL ARTICLE

VI. Shevcova, A.A. Zujkova, A.N. Pashkov, A.N. Shevcov

Level of zinc and its fractions as reflection of a condition of antioxidant system at the chronic obstructive lung disease 111

E.I. Panova, A.O. Kovaleva, Y.V. Katynova, E.P. Govorkova

Anxiety syndrome in patients with arterial hypertension and obesity and its effect on cardiovascular risk factors 117

E.S. Mikhaylin, L.A. Ivanova, A.G. Savitsky,

M.M. Shilo, I.V. Berlev

New method of prevention of iron-defense anemia in pregnant teens 123

Yu.V. Kirik

Evaluation of labor conditions by public health workers in the Russian Far East 127

I.A. Zolotovskayaia, I.L. Davydkin,

T.M. Lokshanova, A.E. Orlov

Clinical signs of chemotherapy-induced neuropathy in cancer patients and pharmacotherapy correction options 137

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

N.A. Kosheleva, K.A. Gamayunova

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the young patient. Clinical observation 146

S.P. Lukashyk, O.V. Aleinikova, V.M. Tsyrukunov,

Y.I. Isaikina, R.I. Kravchuk

Monitoring of morphological effects autologous mesenchymal stem cells, transplanted in liver with virus cirrhosis (clinical observation) 150

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Е.В. Резник*^{1,2}, И.Г. Никитин¹

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения, Москва, Россия

² — Государственное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

E.V. Reznik*^{1,2}, I.G. Nikitin¹

¹ — Internal Medicine Department 2 of the Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — GBUZ "City Clinical Hospital № 12" of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Резюме

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных оказанию помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), практикующему врачу не всегда легко сориентироваться в вопросе применения лекарственных препаратов и показаний к высокотехнологичным методам лечения у этих больных. Наибольшая доказательная база в настоящее время накоплена относительно пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСННФВ), для которых характерно значительное снижение качества жизни, снижение/утрата трудоспособности, инвалидизация больных и высокая смертность. В данной статье подробно рассмотрены все основные лекарственные средства, применяемые для терапии ХСННФВ, последовательность и практические аспекты их назначения с позиций современных отечественных и международных рекомендаций. Рассмотрен вопрос о лечении больных с ХСН, рефрактерных к стандартной терапии, в том числе с помощью нового класса препаратов из группы антагонистов рецепторов неприлизина и ангиотензина, сердечной ресинхронизирующей терапии, имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и применения устройств для механической поддержки кровообращения. Публикация иллюстрирована таблицами, рисунками, схемами, что делает её доступной для понимания и запоминания изложенного материала.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, алгоритм лечения, лекарственная терапия, сердечная ресинхронизирующая терапия, АРНИ, прогноз

Для цитирования: Резник Е.В., Никитин И.Г. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 85-99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99

Abstract:

Despite a significant number of publications devoted to the care of patients with chronic heart failure (CHF), a practicing doctor is not always easy to navigate in the use of medicines and indications for high-tech methods of treatment in these patients. The largest evidence base is currently accumulated in patients with CHF with a reduced left ventricular ejection fraction (CHFrEF), which is characterized by a significant decreasing in the quality of life, decreased/lost ability to work, disability of patients and high mortality. This article details all the essential medicines used for therapy of CHFrEF, the sequence and practical aspects of their prescribing in accordance with contemporary guidelines. The issue of treating patients with CHF refractory to standard therapy, including with the help of a new class of drugs from the group of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, cardiac resynchronization therapy, implantation of cardioverter-defibrillators and application of devices for mechanical

circulatory support and heart transplantation is considered. The publication is illustrated by tables, figures, diagrams, which makes it accessible for understanding and memorizing.

Key words: *chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, treatment algorithm, drug therapy, cardiac resynchronization therapy, ARNI, prognosis*

For citation: Reznik E.V., Nikitin I.G. ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 85-99. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МПК — механическая поддержка кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ — ХСН с низкой фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) продолжает расти [1]. В мире 37 миллионов человек страдают ХСН. В Европейских странах эта патология диагностирована у 1-2,6% населения [2], в США — у 2,2% [3, 4], в Российской Федерации — у 7-10% населения [5, 6], т.е. распространенность этого заболевания в нашей стране значительно превышает таковую в Европейских странах и США.

В Европе на долю ХСН приходится 5% всех госпитализаций [7]. В США ХСН приводит к 1,023 миллиону госпитализаций ежегодно (6,5 миллионов койко-дней) [4]. В РФ среди госпитализированных больных с ССЗ ХСН является основной причиной госпитализации у 16,7%. Это заболевание является самой частой причиной стационарного лечения среди лиц старше 65 лет [5, 8]. Причем около 50% больных с ХСН повторно госпитализируется в течение 6 месяцев, 20-25% больных — в течение 30 дней после выписки из стационара [9]. 70% повторных госпитализаций связано с декомпенсацией ХСН [10].

В будущем в связи со старением популяции, увеличением распространенности кардиальных факторов риска и улучшением выживаемости больных с различной сердечно-сосудистой патологией ожидается дальнейший рост числа больных с ХСН [8]. К 2030 году прогнозируется увеличение количества больных с ХСН на 46% [4].

Стоимость лечения ХСН в США в 2012 году составила 30,7 миллиардов долларов [3]. К 2030 году ожидается ее увеличение на 127% — до 69,7 миллиардов долларов в год [3, 4].

Прогрессирование ХСН сопровождается резким снижением качества жизни, снижением/утратой трудоспособности, инвалидизацией больных и увеличением летальности. Причем потери трудоспо-

собного населения, обусловленные сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, в Европейском Союзе составляют 45 миллиардов евро в год [11].

ХСН является ведущей причиной сердечно-сосудистой летальности. Смертность при ХСН в 4-10,3 раза выше, чем в общей популяции соответствующего возраста, и сравнима, или даже превосходит, со смертностью от ряда онкологических заболеваний. Пятилетняя летальность при ХСН с момента постановки диагноза до 90-х годов составляла 60-70% больных, в последние годы отметились ее небольшое, но значимое снижение до 50% [12]. Ежегодная смертность при ХСН составляет 17,4-33% [13]: в США — 250 тысяч, в РФ — 612 тысяч человек в год [6]. Причем смертность у больных с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ, ФВ<40%) выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСнсФВ, ФВ 50 и >%) независимо от возраста, пола и этиологии ХСН [14]. Внутрибольничная летальность при ХСН составляет 2-20%. Ранняя постгоспитальная (в течение 30 дней после выписки из стационара) — 11,3% [15].

В связи с этим задачей здравоохранения является значительное улучшение качества медицинской помощи больным с ХСН. В данной лекции представлен алгоритм и практические аспекты лечения больных с ХСН, в первую очередь, с ХСНнФВ, с позиций современных отечественных и международных рекомендаций.

Цель лечения ХСН

Целями лечения пациентов с ХСН являются улучшение клинического статуса, функциональной способности и прогноза [16].

Задачи лечения ХСН

1. Уменьшение выраженности клинической симптоматики
2. Повышение переносимости физической нагрузки
3. Повышение качества жизни

- Профилактика инвалидизации
- Предотвращение прогрессирования ХСН
- Улучшение гемодинамики и перфузии органов, профилактика и обратное развитие поражения органов-мишеней
- Уменьшение частоты декомпенсаций и количества госпитализаций
- Предупреждение тромбоэмболических и других осложнений
- Увеличение продолжительности жизни, снижение смертности больных с ХСН [17].

Алгоритм лечения ХСН и ФВ

Все лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности. Первая — препараты, снижающие смертность больных с ХСН. Вторая — препараты, не влияющие на прогноз при этой патологии (рисунок 1) [17]. С учетом целей и задач лечения необходимо назначать в первую очередь препараты, доказавшие способность снижать смертность, т.е. увеличивать продолжительность жизни пациентов с ХСН.

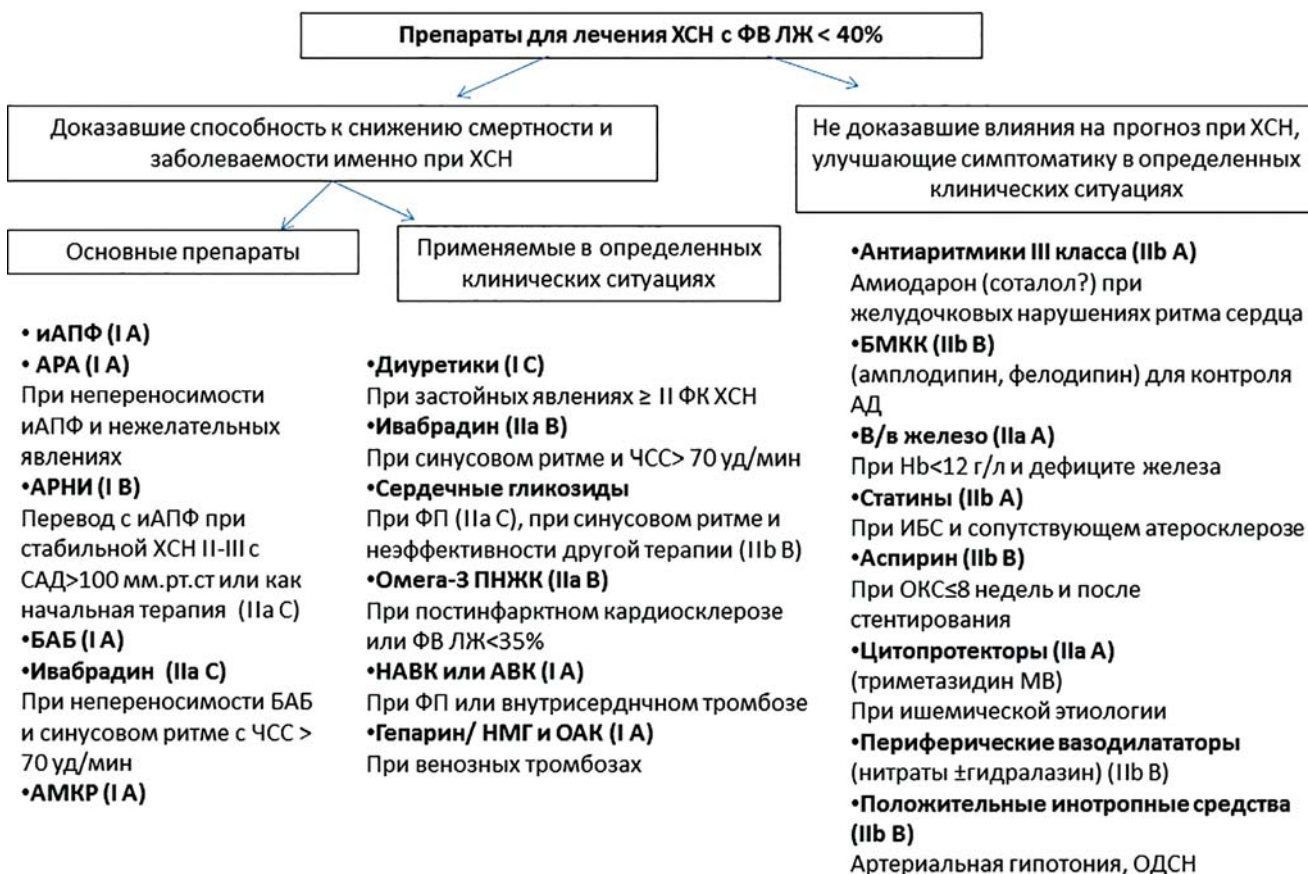


Рисунок 1. Лекарственные препараты для лечения ХСН с ФВ ЛЖ < 40% [17].

Figure 1. Drugs for treatment of CHF with LVEF < 40% [17].

Подпись к рисунку 1. В скобках указаны классы рекомендаций и уровни доказанности.

Классы рекомендаций: I — **достаточные доказательства** и/или общее мнение экспертов, что лечебное воздействие или процедура **благоприятны, полезны, эффективны** — их **необходимо назначать**; IIa — преобладают данные/мнения о полезности/эффективности (**Польза** от процедуры/лечения **превышает риск** неблагоприятных последствий, но необходимы дополнительные исследования) — их **целесообразно назначать**; IIb — полезность/эффективность менее доказаны (**Польза** от процедуры/лечения **несколько превышает или равна риску** неблагоприятных последствий, для уточнения целесообразности назначения необходимые дополнительные исследования) — их назначение можно рассмотреть при наличии показаний; III — **достаточные доказательства** и/или общее мнение экспертов, что лечебное воздействие или процедура **неполезны/неэффективны** и в ряде случаев **вредны** — **нельзя назначать**.

Уровни доказанности: A — Рекомендация основана на результатах **многочисленных рандомизированных** клинических испытаний или мета-анализов; B — Рекомендация основана на результатах **единственного рандомизированного** клинического испытания **или нескольких больших нерандомизированных** клинических испытаний; C — Рекомендация основана на **мнении специалистов** и/или малых исследований, ретроспективных исследований, данных регистров

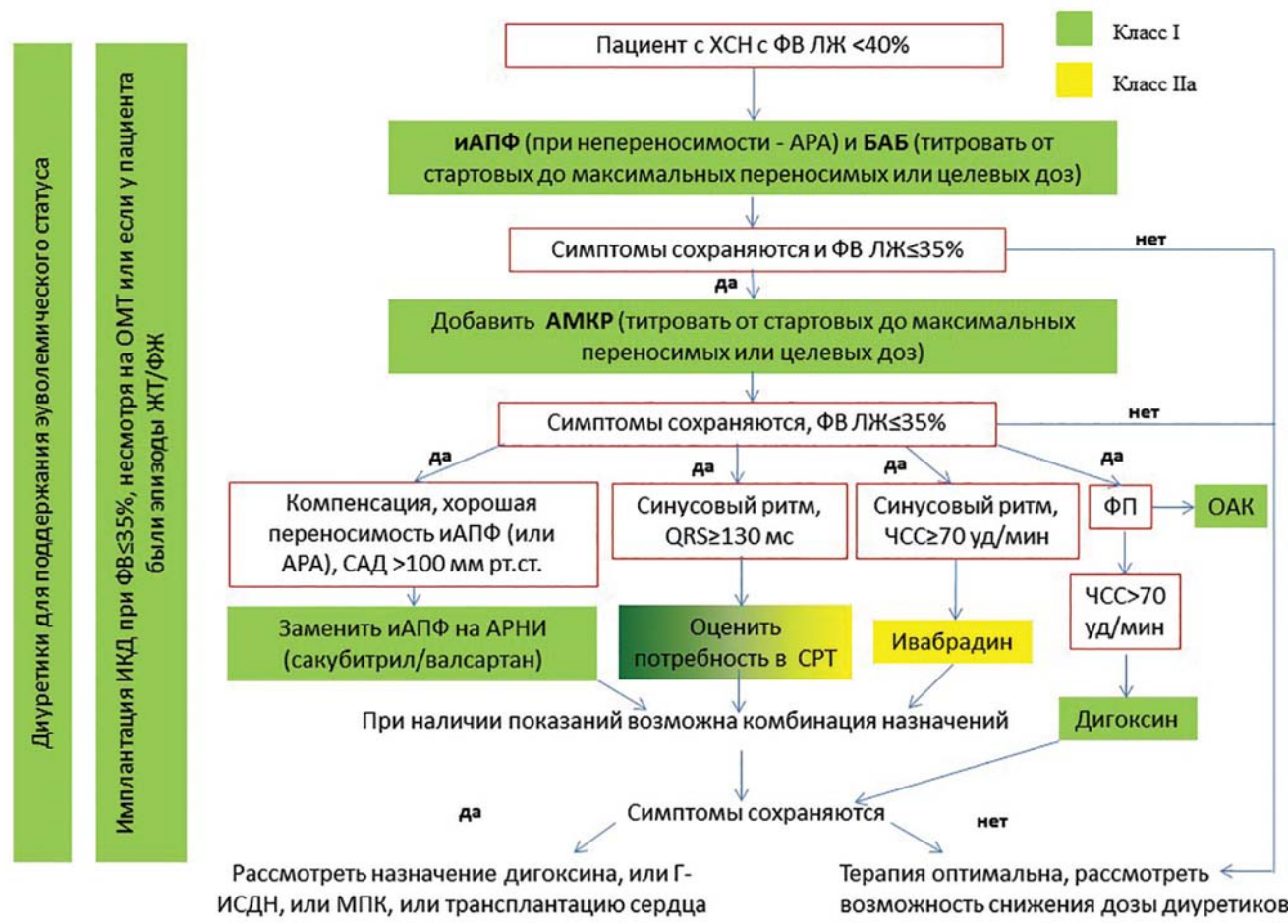


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40%) [16, 17]
Figure 2. The algorithm of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF <40%) [16, 17]

Алгоритм ведения пациентов с ХСН и ФВ представлен на рисунке 2.

нина и калия крови до целевой (оптимальной) дозы (Таблица 1).

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

Пациенту с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) необходимо назначить ингибиторы АПФ. Начинать лечение необходимо со стартовых доз и постепенно увеличивать дозу под контролем АД, уровня креати-

Ингибиторы АПФ снижают риск смерти на 44%. В связи с этим они должны применяться у всех больных ХСНнФВ для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния. Отказ от назначения иАПФ больным с низкой ФВ ЛЖ не может считаться оправданным при уровне САД >85 мм рт.ст. и ведёт к повышению риска смерти больных с ХСН (класс рекомендаций Ia,

Таблица 1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и их дозы, применяемые для лечения ХСН [16, 17]
Table 1. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and their doses used in CHF [16, 17]

ИАПФ/ACE inhibitors	Стартовая доза (мг)/Starting dose (mg)	Целевая доза (мг)/Target dose (mg)
Каптоприл/Captopril	6,25 * 3 р/сутки/t.i.d.	50 * 3 р/сутки/t.i.d.
Эналаприл/Enalapril	2,5 * 2 р/сутки/b.i.d.	10-20 * 2 р/сутки/b.i.d.
Лизиноприл/Lisinopril	2,5-5,0 * 1 р/сутки/o.d	20-35 * 1 р/сутки/o.d.
Рамиприл/Ramipril	2,5 * 1 р/сутки/o.d.	10 * 1 р/сутки/o.d.
Трандолаприл/Trandolapril	0,5 * 1 р/сутки/o.d	4 * 1 р/сутки/o.d.

Note: b.i.d. — bis in die (twice daily); o.d. — omne in die (once daily); t.i.d. — ter in die (three times a day).

уровень доказанности А). Ингибиторы АПФ пока не доказали своей способности улучшать прогноз пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ (ХСНпФВ, ФВ 40-49%). Тем не менее, в связи с улучшением функционального статуса пациентов и уменьшением частоты госпитализаций ингибиторы АПФ показаны всем пациентам с ХСНпФВ [16, 17].

Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ и АРА II:

- 1. Аллергическая реакция (ангионевротический отек, сыпь и т.п.)
- 2. Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки
- 3. Беременность
- 4. Клинически явная гипотония (систолическое АД<85 мм рт. ст.).

Антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II (АРА II, БРА)

При непереносимости ингибиторов АПФ вследствие аллергических реакций или кашля для снижения комбинации риска смерти и госпитализаций необходимо назначать АРА II (Таблица 2). Начинать лечение необходимо со стартовых доз и постепенно увеличивать дозу под контролем АД, уровня креатинина и калия крови до целевой. Противопоказания к назначению АРА II такие же, как и к ингибиторам АПФ (Таблица 2).

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β-АБ, как и ингибиторы АПФ, должны применяться у всех больных ХСНпФВ для снижения риска смерти и повторных госпитализаций, т.к. снижают смертность на 34-35%. Это доказано только для 4 β-АБ. Именно эти β-АБ должны назначаться пациентам с ХСН (Таблица 4). Больным с ХСНпФВ и ХСНсФВ

β-АБ могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС и выраженности ГЛЖ. Небиволол также способен снижать риск госпитализаций и смерти больных с СНпФВ [16, 17].

Лечение β-АБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная со стартовой дозы, которая составляет ¼ от терапевтической дозы. Дозы должны увеличиваться (титроваться) медленно (не чаще 1 раза в две недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД — 1 раз в месяц) до достижения оптимальной дозы. У каждого больного с ХСН с синусовым ритмом оптимальная дозировка β-АБ определяется снижением ЧСС до уровня <70 ударов в минуту. При снижении ЧСС на каждые 5 ударов достигается снижения риска смерти больных ХСН на 18 %. Пациентов, находящихся на лечении нереккомендованными β-АБ (чаще всего атенололом или метопролола тартратом короткого действия) необходимо переводить на рекомендованные (Таблица 3) [16, 17].

Противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов:

- 1. Бронхиальная астма. Наличие ХОБЛ не является противопоказанием к назначению β-АБ. Необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения β-АБ от их применения придется отказаться. Препаратом выбора в такой ситуации являются высокоселективные β₁-блокаторы бисопролол и небиволол.
- 2. Клинически явная брадикардия (<50 уд / мин)
- 3. Клинически явная гипотония (систолическое АД <85 мм рт.ст.)
- 4. Атриовентрикулярная блокада II и более степени
- 5. Тяжелый облитерирующий эндартериит и атеросклероз нижних конечностей.

Таблица 2. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) и их дозы, применяемые для лечения ХСН [16, 17]
Table 2. Angiotensin receptor blocker (ARB) and their doses used in CHF [16, 17]

АРА II/ARB	Стартовая доза (мг)/ Starting dose (mg)	Целевая доза (мг)/Target dose (mg)
Кандесартан/Candesartan	4-8 * 1 р/сутки/o.d.	32 * 1 р/сутки/o.d.
Валсартан/Valsartan	40 * 2 р/сутки/b.i.d.	160 * 2 р/сутки/b.i.d.
Лозартан/Losartan	50 * 1 р/сутки/o.d.	150 * 1 р/сутки/o.d.

Таблица 3. Бета-адреноблокаторы и их дозы, применяемые для лечения ХСН [16, 17]
Table 3. Beta-blockers and their doses used in CHF [16, 17]

Бета-адреноблокатор/ Beta-blocker	Стартовая доза (мг)/ Starting dose (mg)	Целевая доза (мг)/Target dose (mg)
Бисопролол/Bisoprolol	1,25 * 1 р/сутки/o.d.	10 * 1 р/сутки/o.d.
Карведилол/Carvedilol	3,125 * 2 р/сутки/b.i.d.	25 * 2 р/сутки/b.i.d.
Метопролола сукцинат (CR/XL)/ Metoprolol succinate (CR/XL)	12,5-25 * 1 р/сутки/o.d.	200 * 1 р/сутки/o.d.
Небиволол/Nebivolol	1,25 * 1 р/сутки/o.d.	10 * 1 р/сутки/o.d.

При непереносимости и противопоказаниях к β -АБ у больных с ХСНнФВ с синусовым ритмом и ЧСС >70 ударов в минуту должно быть рассмотрено для снижения риска смерти и госпитализаций назначение ингибитора I_r каналов ивабрадина.

Мочегонные препараты (диуретики)

При наличии застойных явлений (отеков, влажных мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких, набухания шейных вен, гидроторакса, гидроперикарда, асцита и т.п.) больным с ХСН, помимо ингибиторов АПФ/АРА II и бета-адреноблокаторов, для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций необходимо назначение диуретиков (Рисунок 3, Таблица 4) [16, 17].

Лечение диуретиками необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis* — столько, сколько нужно. Бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и «рикошетную» задержку жидкости [16, 17].

Выделяют 2 фазы диуретической терапии при ХСН:

- 1. Активная** (при наличии застойных явлений): количество выделенной мочи должно быть на 1–1,5 литра в сутки больше количества принятой жидкости, снижение веса ~ на 1 кг в сутки. Более стремительная дегидратация приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов, «рикошетной» задержке жидкости в организме, развитию электролитных, гормональных, аритмических и тромботических осложнений. Комбинируются петлевые диуретики торасемид или фуросемид с диуретической дозой антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) 100-300 мг/сут. Торасемид имеет преимущества над фуросемидом по силе действия, степени всасываемости (удобство приёма внутрь), длительности действия (лучше переносимость, при меньшей частоте мочеиспусканий), положительному влиянию на нейрогормоны (меньше электролитных нарушений, уменьшение прогрессирования фиброза миокарда и улучшение диастолического наполнения сердца) и достоверно снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН. При тяжёлых, полостных и рефрактерных отёках возможна дополнительная механическая эвакуация жидкости из полостей (пара-, плевро- или перикардиоцентез) или изолированная ультрафильтрация [16, 17].

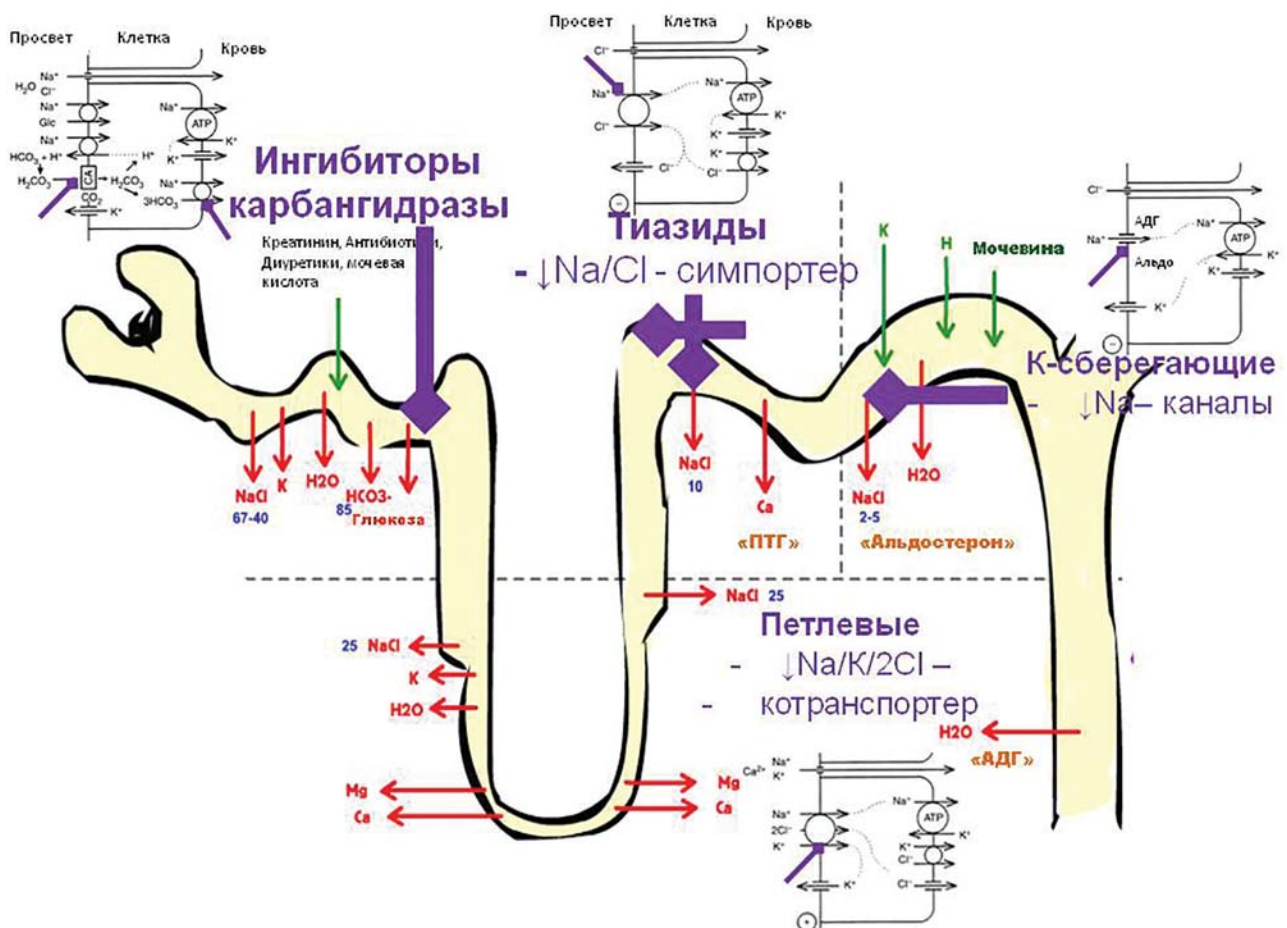


Рисунок 3. Группы диуретиков, рекомендованные для лечения ХСН, локализация и механизм их действия
Figure 3. Groups of diuretics recommended for the treatment of CHF, localization and mechanism of their action

Таблица 4. Мочегонные препараты и их дозы, применяемые для лечения ХСН [16, 17]
Table 4. Diuretics and their doses used in CHF [16, 17]

Диуретик/Diuretic	Стартовая доза (мг)/ Starting dose (mg)	Суточная доза (мг)/ Target dose (mg)		
Петлевые диуретики/Loop diuretics				
Фуросемид/Furosemide	20-40	40-240		
Буметанид/Bumetanide	0,5-1,0	1-5		
Торасемид/Toraseamide	5-10	10-20		
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики/Thiazides and non-thiazide sulfonamide				
Бендрофлуметиазид/Bendroflumethiazide	2,5	2,5-40		
Гидрохлортиазид/Hydrochlorothiazide	25	12,5-400		
Метолазон/Metolazone	2,5	2,5-40		
Индапамид/Indapamide	2,5	2,5-5		
Калий-сберегающие диуретики/Potassium-sparing diuretics				
	+иАПФ/БРА +ACE-I/ARB	- иАПФ/БРА -ACE-I/ARB	+иАПФ/БРА +ACE-I/ARB	-АПФ/БРА -ACE-I/ARB
Спиролактон/эплеренон/ Spironolactone/eplerenone	12,5-25	50	50	100-200
Амилорид/Amiloride	2,5	5	5-10	10-20
Триамтерен/Triamterene	25	50	100	200

2. Поддерживающая (для поддержания эволюмического состояния после достижения компенсации явлений ХСН): количество выделяемой жидкости должно быть на 150-200 мл в сутки больше количества потребляемой/вводимой жидкости (диурез +150-200 мл в сутки) и масса тела должна быть стабильной при ежедневном приеме мочегонных. После достижения эволюемии диуретики назначаются ежедневно в минимальных дозах, позволяющих поддерживать сбалансированный диурез. При их эпизодическом назначении (ударные дозы 1 раз в 3–4–5–7 дней) влияние на качество жизни и прогноз может быть негативным. Для поддержания оптимального кислотно-основного состояния, сохранения чувствительности к петлевым диуретикам и нормализации почечного кровотока, раз в 2 недели рекомендуются 4–5 дневные курсы ингибитора карбангидразы ацетозоламида (0,75/сут) [16, 17].

При назначении диуретиков необходимо помнить, что нельзя использовать тиазиды, если СКФ <30 мл/мин/1,73 м², за исключением некоторых случаев, когда их назначают вместе с петлевыми диуретиками для преодоления диуретикорезистентности.

Если при назначении больному с ХСН комбинации препаратов из 3 препаратов: ингибитора

АПФ/АРА II, бета-адреноблокатора и диуретика, — клиническая симптоматика ХСН (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, отеки) **отсутствует, то необходимо продолжить лечение этими препаратами!!!** В динамике можно произвести попытку снижения дозы диуретиков. При появлении после этого клинической симптоматики — вернуться к исходной дозе мочегонного [16, 17].

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР, МРА, АМР)

Если, несмотря на назначение больному с ХСНнФВ комбинации из 3 препаратов: ингибитора АПФ/АРА II, бета-адреноблокатора и диуретика, — клиническая симптоматика ХСН (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, отеки) **сохраняется, то необходимо** добавить к этой комбинации для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния **антагонист минералокортикоидных рецепторов** (антагонисты альдостерона, АМКР, Таблица 5). АМКР могут быть назначены пациентам с ХСНсФВ и с ХСНпФВ для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН [16, 17].

Таблица 5. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и их дозы, применяемые для лечения ХСН [16, 17]
Table 5. Mineralcorticoid receptor antagonists (MRA) and their doses used for the treatment of CHF [16, 17]

АМКР/MRA	Стартовая доза (мг) Starting dose (mg)	Целевая доза (мг)/Target dose (mg)
Эплеренон/Eplerenone	25 * 1 р/сутки/o.d.	50 * 1 р/сутки/o.d.
Спиронолактон/Spironolactone	25 * 4 р/сутки/o.d.	50 * 4 р/сутки/o.d.

Противопоказания к назначению АМКР:

1. СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², особенно в сочетании с другим блоком РААС, из-за риска развития дисфункции почек и гиперкалиемии.
2. Гиперкалиемия > 5,5 ммоль/л

В ситуации, когда **клиническая симптоматика ХСН** (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, отеки) **сохраняется**, несмотря на комбинацию 4 препаратов: **ингибитора АПФ/АРА II, бета-адреноблокатора, диуретика и АМКР**, — и при этом ФВ ЛЖ составляет 35% и меньше, необходимо рассмотреть 3 варианта ведения больного:

1. При хорошей переносимости иАПФ или АРА — заменить иАПФ или АРА на антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ, АРНИ).
2. При синусовом ритме и ЧСС 70 ударов в минуту или больше — добавить к комбинации из 4 препаратов ивабрадин.
3. При синусовом ритме и длительности QRS 130 мс или больше — рассмотреть вопрос о сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА И АНГИОТЕНЗИНА (АРНИ)

Если, несмотря на назначение больному с ХСНнФВ комбинации из 4 препаратов: **ингибитора АПФ/АРА II, бета-адреноблокатора, диуретика и АМКР**, — **клиническая симптоматика ХСН сохраняется**, то **необходимо заменить ингибитор АПФ/АРА II на антагонист рецепторов неприлизина и ангиотензина** (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, АРНИ).

Неприлизин — это нейтральная эндопептидаза, которая расщепляет натрийуретические пептиды, брадикинин и другие пептиды. Ингибирование не-прилизина приводит к увеличению в крови уровня натрийуретических пептидов, увеличению диуреза, натрийуреза, улучшению расслабления миокарда, снижению секреции ренина и альдостерона. В группе АРНИ в настоящее время имеется 1 препарат, который представляет собой сшитую молекулу валсартана (АРА II) и сакубитрила (ингибитора не-прилизина). Он снижает смертность на 20% лучше, чем ингибитор АПФ (эналаприл).

АРНИ рекомендуются больным с ХСНнФВ стабильного течения (без декомпенсации, назначения в/в или удвоения дозы пероральных диуретиков и с систолическим АД > 100 мм рт.ст.), при переносимости иАПФ (или АРА II). Перевод данной категории больных на АРНИ (в стартовой дозе 100 (49/51) мг × 2 раза в день не ранее, чем через 36 часов после последней дозы иАПФ (АРА), с последующей титрацией дозы до оптимальной 200 (97/103) мг × 2 раза в день) производится для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций

по поводу ХСН. Можно рассмотреть применение АРНИ у больных с ХСНнФВ стабильного течения в качестве стартовой терапии (вместо иАПФ) для снижения риска смерти и госпитализаций. Комбинация двух блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (исключая АМКР) не рекомендуется для лечения больных ХСН в связи с существенным ростом серьезных нежелательных явлений, включающих гипотонию и ухудшение функции почек [16, 17].

Тройная нейрогормональная блокада: иАПФ (при непереносимости АРА) или АРНИ (при стабильной ХСН с САД > 100 мм рт.ст.) в сочетании с БАБ и АМКР является основой терапии ХСНнФВ и суммарно на 45% снижают смертность пациентов с ХСН [16, 17].

ИВАБРАДИН

Если, несмотря на назначение больному с ХСНнФВ комбинации из 4 препаратов: **ингибитора АПФ/АРА II, бета-адреноблокатора, диуретика и АМКР**, — **клиническая симптоматика ХСН** (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, отеки) **сохраняется**, то при синусовом ритме с ЧСС >= 70 ударов в минуту **необходимо добавить к назначенной комбинации** для снижения риска смерти и повторных госпитализаций **ивабрадин**. Стартовая доза 5 мг × 2 раза в сутки, целевая — 7,5 мг × 2 раза в сутки [16, 17].

Ивабрадин замедляет ЧСС путем ингибирования If-каналов в синусовом узле, и поэтому его следует использовать только для пациентов с синусовым ритмом [16].

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (СРТ)

Если, несмотря на назначение больному с ХСНнФВ комбинации из 4 препаратов: **ингибитора АПФ/АРА II, бета-адреноблокатора, диуретика и АМКР**, — **клиническая симптоматика ХСН** (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, отеки) **сохраняется**, то при синусовом ритме с QRS >= 130 мс **необходимо рассмотреть вопрос о необходимости сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)** [16, 17].

СРТ — метод восстановления функции сердца с помощью коррекции нарушенной внутрисердечной проводимости. Простейший показатель нарушенной внутрисердечной проводимости (межжелудочковой диссинхронии) — уширенный QRS-комплекс или блокада ножек пучка Гиса на ЭКГ. Кроме того, наличие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии выявляют при помощи ультразвукового доплера и/или перфузионной сцинтиграфии миокарда синхронизированной с ЭКГ. СРТ

Таблица 6. Показания к сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с ХСН [16, 17]

Table 6. Indications for cardiac resynchronization therapy (CPT) in patients with CHF [16, 17]

Рекомендации/Recommendations	Класс/Class	Уровень/Level
СРТ рекомендуется при симптомной СН, с синусовым ритмом, QRS ≥150 мс, с БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря на ОМТ CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥150 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality	I	A
СРТ рекомендуется при симптомной СН, с синусовым ритмом, QRS ≥150 мс, без БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря на ОМТ CRT should be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥150 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality	IIa	B
СРТ рекомендуется при симптомной СН, с синусовым ритмом, QRS 130-149 мс, с БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря ОМТ CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality	I	B
СРТ рекомендуется при симптомной СН, с синусовым ритмом, QRS 130-149 мс, без БЛНПГ и ФВ ≤35%, несмотря ОМТ CRT may be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality	IIb	B
СРТ, а не ЭКС ПЖ, рекомендована пациентам с СН-нФВ независимо от ФК НУНА и ритма, имеющим показания к желудочковой ЭКС и высокую степень АВБ CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFrEF regardless of NYHA class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF	I	A
СРТ следует рассматривать у пациентов с ФВЛЖ ≤35%, СН III-IV ФК, несмотря на ОМТ, если они имеют ФП и длительность комплекса QRS ≥130 мс, при условии, что у пациента ожидается возвращение к синусовому ритму CRT should be considered for patients with LVEF ≤35% in NYHA Class III–IVd despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality, if they are in AF and have a QRS duration ≥130 msec provided a strategy to ensure bi-ventricular capture is in place or the patient is expected to return to sinus rhythm	IIa	B
СРТ следует рассмотреть у пациентов с ХСНнФВ, которые имеют обычный ЭКС или ИКД, и у которых, несмотря на ОМТ, нарастают явления СН, а также у которых имеется высокая частота ПЖ стимуляции Patients with HFrEF who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a high proportion of RV pacing may be considered for upgrade to CRT. This does not apply to patients with stable HF	IIb	B
СРТ противопоказана при QRS<130мс CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration < 130 msec	III	A

Note: LBBB — left bundle branch block; OMT — optimal medical therapy; RV — right ventricular

заключается в установке электрода в правое предсердие и бивентрикулярной стимуляции, синхронизирующей работу желудочков. Показания к СРТ приведены в таблице 6. СРТ противопоказана при QRS<130мс. Во многих случаях используются устройства, совмещающие способность к ресинхронизации и являющиеся кардиовертерами-дефибрилляторами (СРТ-Д) [16, 17].

ИМПЛАНТИРУЕМЫЙ КАРДИОВЕРТЕР-ДЕФИБРИЛЛЯТОР (ИКД)

Всем больным с ХСНнФВ, перенесшим гемодинамически значимую желудочковую тахикардию или

фибрилляцию желудочков, показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти ИКД показан при ХСНнФВ и сохранением клинической симптоматики, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение 3 месяцев, в случае, если предполагаемая продолжительность жизни с хорошим ФК составляет более одного года, и у них имеется ИБС или ДКМП. ИКД не рекомендуется в течение 40 дней после ИМ. ИКД не рекомендуется при ХСН IV ФК, за исключением кандидатов на СРТ, имплантацию УПРАЖ или трансплантацию сердца (Таблица 7) [16, 17].

Таблица 7. Рекомендации по применению имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) у пациентов с ХСН [16, 17]

Table 7. Recommendations for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in patients with CHF [16, 17]

Рекомендации/Recommendations	Класс/Class	Уровень/Level
Для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) ИКД рекомендован для снижения риска ВСС и смерти от всех причин пациентам, перенесшим гемодинамически значимую ЖТ/ФЖ при предполагаемой продолжительностью жизни с хорошим ФК >1 года Secondary prevention: An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A
Для первичной профилактики ВСС ИКД рекомендован пациентам с ХСН II-III ФК и ФВ ЛЖ≤35% при сохранении клинической симптоматики, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) в течение 3 месяцев и более, в случае, если предполагаемая продолжительность жизни с хорошим ФК составляет >1 года, и у них имеется: — ИБС Primary prevention: An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have: — Ischemical Heart Disease	I	A
— ДКМП/Dilated cardiomyopathy	I	B
ИКД не рекомендуется в течение 40 дней после ИМ, поскольку не приводит к улучшению прогноза в этот период времени ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis	III	A
ИКД не рекомендуется при тяжелой ХСН IV ФК, рефрактерной к медикаментозной терапии, за исключением кандидатов на СРТ, МПК или трансплантацию сердца ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation	III	C
Перед заменой генератора пациенты должны быть тщательно обследованы опытным кардиологом, поскольку цели лечения, потребности пациента и его клинический статус могли измениться Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed	IIa	B
У пациентов с высоким риском развития ВСС можно обсуждать использования съемных ИКД на определенный период времени, в качестве переходного момента до имплантации устройства A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device	IIb	C

Сердечные гликозиды при ХСНнФВ

Пациентам с ХСНнФВ и синусовым ритмом при сохранении клинической симптоматики, несмотря оптимальную медикаментозную терапию, включающую все описанные выше подходы, наличии нескольких эпизодов декомпенсации ХСН в течение года, низкой ФВ ЛЖ ≤25%, дилатации ЛЖ и высоко-го ФК (III–IV) при компенсации ХСН целесообразно назначение дигоксина для уменьшения риска повторных госпитализаций [16, 17].

У больных с ХСНнФВ назначение должно быть рассмотрено при тахисистолической форме фибрилляции предсердий (ФП) [16, 17]. Пероральные бета-адреноблокаторы безопасны для применения у пациентов с ХСН I-III ФК, и поэтому рекоменду-ется в качестве терапии **первой линии** для контро-ля частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) при ФП.

Следует рассмотреть применение дигоксина у паци-ентов с ХСН, если, несмотря на применение бета-адреноблокаторов, сохраняется высокая ЧЖС или в случае, когда имеется резистентность или противо-показания к бета-адреноблокаторам [16, 17].

Оптимальная частота сокращения желудочков (ЧСЖ) для пациентов с СН и ФП не установлена, но большинство данных свидетельствуют о том, что строгий контроль ЧСЖ может быть вредным. ЧЖС в покое может быть рассмотрена в диапазоне 60-100 уд./мин [16].

Назначение дигоксина должно производиться при контроле уровня препарата в крови (при concentra-ции более 1,1–1,2 нг/мл необходимо уменьшение до-зировки) как при синусовом ритме, так при ФП (оп-тимальные значения концентрации дигоксина в кро-ви <0,9 нг/мл) при отсутствии противопоказаний.

При невозможности определения концентрации дигоксина, прием препарата может быть продолжен в малых дозах (0,25–0,125мкг) в случае, если нет данных о гликозидной интоксикации (в дозе не более 0,125 мг при массе тела <60 кг (особенно у женщин), в возрасте >75 лет и при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) [16, 17].

Оральные антикоагулянты (ОАК)

Для оценки риска ТЭО и кровотечений рекомендуются шкалы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED (Приложение). ОАК (Рисунок 4, Таблица 8) должны быть назначены для снижения риска смерти и госпитализаций больным ХСН с пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП при сумме баллов по

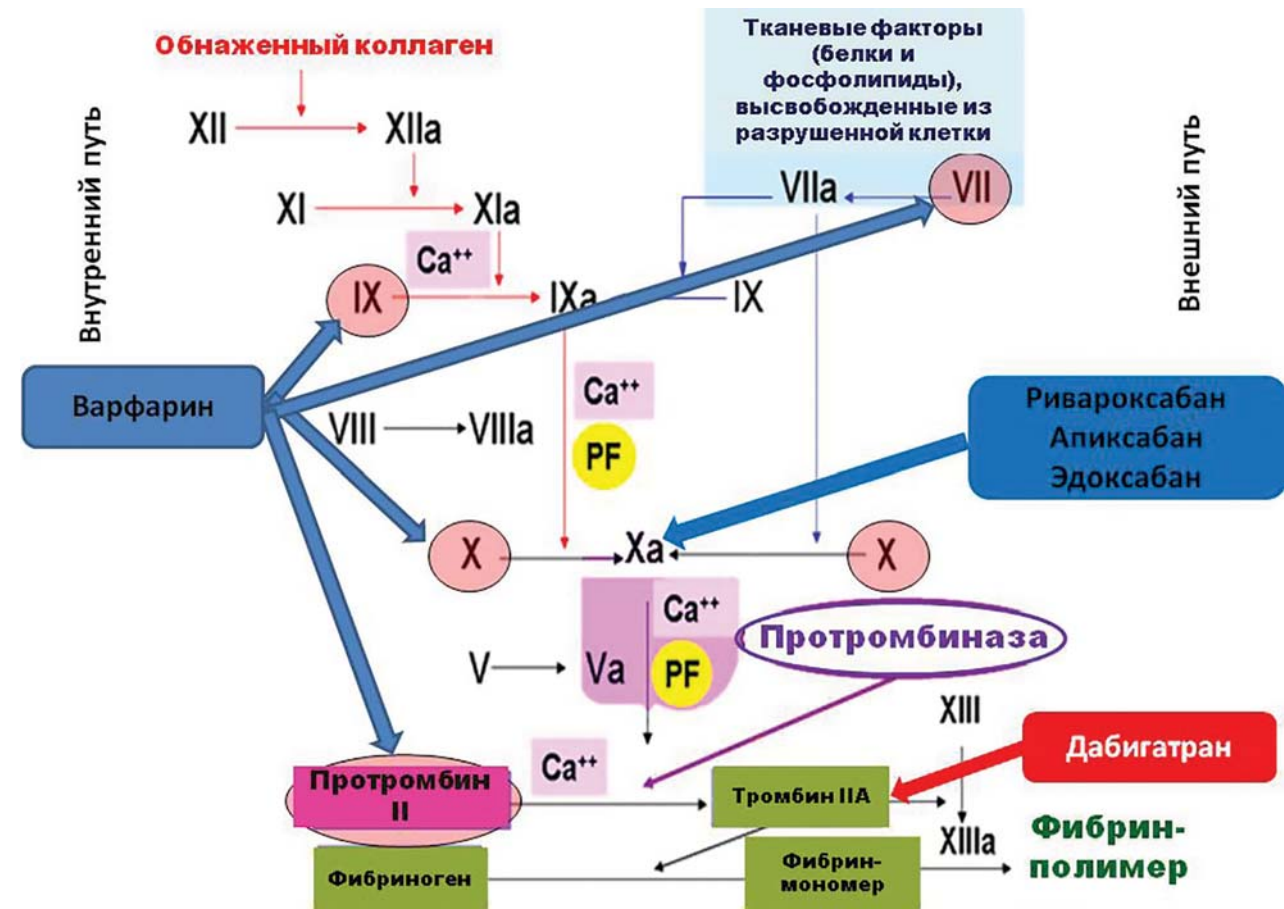


Рисунок 4. Влияние пероральных антикоагулянтов на коагуляционный гемостаз
Figure 4. Effect of oral anticoagulants on coagulation hemostasis

Таблица 8. Пероральные антикоагулянты
Table 8. Oral anticoagulants

	Антагонисты витамина К/ Vitamin K antagonist	Новые пероральные антикоагулянты — неантагонисты витамина К/Nonvitamin K antagonist (NOAC)	
Препарат/ Drugs	Варфарин/ Warfarin	Дабигатран (Прадакса)/ Dabigatran	Ривароксабан (Ксарелто)/Rivaroxaban, Апиксабан (Эликвис)/ Apixaban, Эдоксабан (Ликсиана) /Edoxaban
Механизм действия/ Effect	Блокирует синтез II, VII, IX, X факторов свертывания в печени/ Blockade of the synthesis of II, VII, IX, X coagulation factors in the liver	Ингибирует II фактор свертывания — тромбин/ Inhibition of factor II coagulation — thrombin	Антагонисты Xa фактора Antagonist Xa factor
Показания/ Indication	1. Клапанная ФП, в т.ч. при механических протезах 1. ФП при ХБП 3-4 ст (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) 1. Atrial Fibrillation in mechanical heart valves or at least moderate mitral stenosis 2. CKD 3-4 (GFR <60 ml/min/1.73 м²)		
Контроль/ Control	МНО 2-3, МП — МНО>2,5 INR 2-3, in mitral valve disease >2,5		

шкале CHA2DS2VASc ≥ 2 или внутрисердечным тромбозом. Для больных с ХСН и неклапанной ФП, которым показана антикоагулянтная терапия следует предпочесть назначение новых оральных антикоагулянтов (неантагонистов витамина К (НОАК, НАВК) вместо антагонистов витамина К (АВК), учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений, прежде всего внутримозговых. Применение НАВК противопоказано при наличии механических клапанов, митральном стенозе, СКФ < 30 мл / мин/1,73 м² [16, 17].

ГЕПАРИН

Назначение гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) сроком минимум 7 дней должно быть рассмотрено у больных ХСН и ФВ при наличии венозного тромбоза, ТЭЛА или декомпенсации, требующей соблюдения постельного режима (≥ 3 дней), для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций с последующим переводом на АВК (с контролем МНО) или НАВК [16, 17].

При наличии венозного тромбоза и ТЭЛА у больных с ХСН возможна альтернативная терапия пероральными ингибиторами Ха фактора вместо гепарина: апиксабан 10 мг×2 раза в день в течение 7 дней с последующим переводом на 5 мг×2 раза в день или ривароксабан 15 мг×2 раза в день в течение 21 дня с переводом на 20 мг×1 раз в день [16, 17].

Длительность антикоагулянтной терапии при первом эпизоде венозного тромбоза или ТЭЛА составляет до 3-х месяцев, а при повторных эпизодах должна быть более продолжительна, в этих случаях следует предпочесть НАВК. При невозможности антикоагулянтной терапии можно назначить аспирин [16, 17].

АСПИРИН

Назначение аспирина не влияет на прогноз больных с ХСН и может ослаблять действие ингибиторов АПФ и других основных средств лечения. Поэтому назначение аспирина может быть рассмотрено лишь у пациентов, перенёвших ОКС в течение последних 8 недель назад и подвергнутых процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия в течение последнего года [16, 17].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Применение периферических вазодилататоров (гидралазина и/или нитратов) может быть рассмотрено только для устранения стенокардии и при неэффективности всех остальных описанных выше методов лечения.

УСТРОЙСТВА ДЛЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ (МПК, УМП ЛЖ, УПРЛЖ)

При неэффективности всех указанных стратегий лечения ХСН может быть рассмотрен вопрос о механической поддержке кровообращения (Таблица 9, 10).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Пересадка сердца является общепринятым методом лечения терминальной стадии ХСН. Хотя контролируемые исследования не проводились, существует мнение, что трансплантация сердца — при условии соблюдения критериев отбора больных, — значительно увеличивает выживаемость пациентов, повышает толерантность к физической нагрузке, качество жизни и возвращение к работе по сравнению с традиционным лечением [16].

Основными проблемами при трансплантации сердца являются нехватка донорских сердец, последствия ограниченной эффективности метода и осложнения от иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде (к примеру, антиген-антитело опосредованное отторжение трансплантата, инфекционные осложнения, гипертензия, почечная недостаточность, малигнизация и васкулопатия коронарных артерий) [16].

Показания к трансплантации сердца [16]:

1. Конечная стадия СН, выраженная клиническая симптоматика, неблагоприятный прогноз, невозможность применения альтернативных методов лечения.
2. Мотивированные, грамотно информированные, эмоционально устойчивые.
3. Комплаентные для интенсивного лечения в постоперационном периоде.

Противопоказания к трансплантации сердца [16]:

1. Активная инфекция.
2. Тяжелое поражение периферических и/или мозговых артерий.
3. Фармакологически необратимая легочная гипертензия
4. Рак (необходима совместная работа со специалистами-онкологами для оценки риска рецидива опухоли).
5. Необратимое поражение почек (например, клиренс креатинина < 30 мл/мин).
6. Системные заболевания с вовлечением нескольких органов.
7. Другие сопутствующие заболевания с плохим прогнозом.
8. ИМТ > 35 кг/м² (рекомендуется снижение веса для достижения ИМТ < 35 кг/м²).
9. Злоупотребление алкоголем и прием наркотиков.
10. Пациенты с недостаточной социальной поддержкой.

Необходимо учитывать, что некоторые противопоказания являются временными. У пациентов с потенциально обратимой или поддающейся коррекции сопутствующей патологией, такой как ожирение, почечная

недостаточность, легочная гипертензия, следует рассматривать использование МПК, в частности УМП ЛЖ, с последующей повторной оценкой показаний и противопоказаний для трансплантации сердца [16].

Таблица 9. Термины для описания различных технологий МПК [16, 17]
Table 9. Terms describing various indications for mechanical circulatory support [16, 17]

Мост к решению (BTD)/ мост к мосту (BTV) Bridge to decision (BTD)/ Bridge to bridge (BTV)	Использование краткосрочный МПК у больных с кардиогенным шоком до стабилизации гемодинамики и восстановления перфузии органов-мишеней, исключения противопоказаний для долгосрочной МПК (повреждение головного мозга после реанимации) и рассмотрения дополнительных терапевтических возможностей, включая долгосрочную МПК или пересадку сердца Use of short-term MCS (e.g. ECLS or ECMO) in patients with cardiogenic shock until haemodynamics and end-organ perfusion are stabilized, contra-indications for long-term MCS are excluded (brain damage after resuscitation) and additional therapeutic options including long-term VAD therapy or heart transplant can be evaluated
Мост к выбору (BTC) Bridge to Candidacy (BTC)	Использование МПК улучшает функции периферических органов, что может давать право на трансплантацию тем пациентам, у которых ранее были противопоказания к данному методу лечения Use of MCS (usually LVAD) to improve end-organ function in order to make an ineligible patient eligible for heart transplantation
Мост к трансплантации (BTT) Bridge to transplantation (BTT)	Использование МПК в качестве поддержки жизни у пациентов с высоким риском смерти до процедуры трансплантации Use of MCS (LVAD or BiVAD) to keep patient alive who is otherwise at high risk of death before transplantation until a donor organ becomes available
Мост к выздоровлению (BTR) Bridge to recovery (BTR)	Использование МПК для поддержки жизни пациентов пока не восстановится функция собственного сердца Use of MCS (typically LVAD) to keep patient alive until cardiac function recovers sufficiently to remove MCS
Целевая терапия (DT) Destination therapy (DT)	Длительное применение МПК в качестве альтернативы трансплантации сердца у пациентов с терминальной стадией СН, у которых имеются противопоказания к трансплантации Long-term use of MCS (LVAD) as an alternative to transplantation in patients with end-stage HF ineligible for transplantation or long-term waiting for heart transplantation

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность, УМП ЛЖ — устройства механической поддержки левого желудочка, BTV — мост к мосту (bridge to bridge), BTC — мост к выбору (bridge to candidacy), BTD — мост к решению (bridge to decision), BTR — мост к выздоровлению (bridge to recovery), BTT — мост к трансплантации (bridge to transplantation), DT — целевая терапия (destination therapy)
Abbreviations: BiVAD — biventricular assist device; BTV — bridge to bridge; BTC — bridge to candidacy; BTD — bridge to decision; BTR — bridge to recovery; BTT — bridge to transplantation; DT — destination therapy; ECLS — extracorporeal life support; ECMO — extracorporeal membrane oxygenation; LVAD — left ventricular assist device; MCS — mechanical circulatory support; VAD — ventricular assist device.

Таблица 10. Показания к механической поддержке при ХСН [16, 17]
Table 10. Patients potentially eligible for implantation of a left ventricular assist device [16, 17]

У пациентов с тяжелой клинической симптоматикой ХСН в течение >2-х месяцев, несмотря на оптимальную лекарственную и аппаратную терапию и более чем одним из следующих условий: Patients with >2 months of severe symptoms despite optimal medical and device therapy and more than one of the following:
ФВЛЖ <25% и, если измерялось, пиковое потребление кислорода <12 мл/кг/мин LVEF <25% and, if measured, peak V _{O2} <12 mL/kg/min
≥3 госпитализаций по поводу СН в предыдущие 12 месяцев без очевидной причины ≥3 HF hospitalizations in previous 12 months without an obvious precipitating cause
Зависимость от в/в инотропной терапии Dependence on i.v. inotropic therapy
Прогрессирующая недостаточность органов-мишеней (ухудшение печеночной и/или почечной функций) из-за уменьшенной перфузии и недостаточного давления наполнения желудочков (PCWP ≥20 мм рт.ст., САД ≤80-90 мм рт.ст., или СИ ≤2 л/мин/м²) Progressive end-organ dysfunction (worsening renal and/or hepatic function) due to reduced perfusion and not to inadequate ventricular filling pressure (PCWP ≥20 mmHg and SBP ≤80–90 mmHg or CI ≤2 L/min/m²)
Отсутствие тяжелой дисфункции ПЖ при наличии тяжелой трикуспидальной регургитации Absence of severe right ventricular dysfunction together with severe tricuspid regurgitation
Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, СИ — сердечный индекс, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, PCWP — заклинивающее давление в легочных капиллярах Abbreviations: SBP — systolic blood pressure, SI — cardiac index, HF — heart failure, LVEF — left ventricular ejection fraction, PCWP — wedge pressure in pulmonary capillaries

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБНЫЕ НАВРЕДИТЬ БОЛЬНЫМ С ХСНнФВ

Кроме того, при лечении пациентов с ХСН необходимо избегать назначения препаратов, которые могут навредить этим больным (Таблица 11).

Таким образом, в настоящее время на основе данных доказательной медицины разработан четкий алгоритм ведения больных с ХСНнФВ. К сожалению, в реальной клинической практике ему редко следу-

ют в достаточной степени для получения ощутимой пользы для пациента. Кроме того, даже при грамот- но назначенной врачом терапии зачастую пациенты оказываются не приверженными к лечению и не принимают назначенные лекарственные препа- раты. Необходимо четко знать алгоритмы ведения больных с ХСН и следовать им в реальной клиниче- ской практике. Это позволит реализовать поставлен- ные цели и решить указанные задачи ведения боль- ных с ХСН.

Таблица 11. Лекарственные препараты, способные навредить больным с ХСНнФВ [16, 17]
Table 11. Treatments that may cause harm in patients with CHF_{rEF} [16, 17]

Рекомендации/Recommendation	Класс ^a Class	Уровень ^b Level
Тиазолидиндионы (глитазоны: Пиоглитазон (Актос) и Росиглитазон (Авандия) не следует применять, так как они могут привести к ухудшению СН и увеличению риска госпитализации по поводу СН Thiazolidinediones (glitazones) are not recommended in patients with CHF, as they increase the risk of CHF worsening and CHF hospitalization	III	A
Не рекомендуется назначать НПВС и ингибиторы ЦОГ-2 пациентам с СН, так как они могут привести к ухудшению СН и увеличению риска госпитализации по поводу СН Non-steroidal anti-inflammatory drug and cyclooxygenase-2 inhibitor are not recommended in patients with CHF, as they increase the risk of CHF worsening and CHF hospitalization	III	B
Не рекомендуется назначать дилтиазем или верапамил, так как они могут привести к ухудшению СН и увеличению риска госпитализации по поводу СН Diltiazem or verapamil are not recommended in patients with CHF _{rEF} , as they increase the risk of CHF worsening and CHF hospitalization	III	C
Добавление БРА (или ингибитора ренина) к комбинации иАПФ с АРМ не рекомендуется из-за риска почечной дисфункции и гиперкалиемии The addition of an ARB (or renin inhibitor) to the combination of an ACE-I and an MRA is not recommended in patients with HF, because of the increased risk of renal dysfunction and hyperkalaemia	III	C

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение. Шкала CHA₂DS₂-VASc для оценки риска ТЭО:
Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex (female)

Факторы риска		Балл
Клиника ХСН или ФВ ЛЖ≤40%		1
Артериальная гипертония		1
Возраст ≥75 лет		2
Сахарный диабет		1
Инсульт / ТИА/ тромбоз/облия в анамнезе		2
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда, атеросклероз аорты, периферических артерий)		1
Возраст 65-74 года		1
Женский пол		1
Категория риска	Сумма баллов	Тактика антитромботической терапии
Низкий	0	Нет необходимости
Средний	1	Пероральные антикоагулянты (предпочтительнее) или дезагреганты
Высокий	≥2	Пероральные антикоагулянты

Приложение. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly

Факторы риска	Балл
Артериальная гипертензия (САД>160 мм.рт.ст.)	1
Нарушение функции почек и печени (1 балл каждое)	1 или 2
Инсульт	1
Склонность к кровотечениям	1
Лабильность МНО (на фоне варфарина)	1
Возраст>65 лет	1
Лекарственные препараты (например, аспирин, НПВС) или злоупотребление алкоголем (1 балл каждое)	1 или 2
При сумме баллов ≥3 необходимо с осторожностью назначать пероральные антикоагулянты и регулярно контролировать МНО	

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Braunwald E., Heart failure. JACC Heart Fail. 2013; 1(1): 1-20.

2. McMurray J.J. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 2012; 14(8): 803-69.

3. Go A.S. et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(3): e28-e292.

4. Mozaffarian, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2014.

5. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). Сердечная недостаточность. 2006; 7(3): 3-7. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation — data of EPOCHА-CHF. Heart failure. 2006; 7(3): 3-7 [in Russian].

6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 7: 379-472. Mareev, V.Yu., F.T. Ageev, and G.P. Arutyunov, National recommendations of OSSN, RKO and RNМOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision), in Journal of Heart Failure. 2013; 7: 379-472 [in Russian].

7. Stewart S. et al. An economic analysis of specialist heart failure nurse management in the UK; can we afford not to implement it? Eur. Heart. J. 2002; 23(17): 1369-78.

8. Hunt S.A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46(6): e1-82.

9. Ross J.S. et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. Circ Heart Fail. 2010; 3(1): 97-103.

10. Giamouzis G. et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. J. Card. Fail. 2011; 17(1): 54-75.

11. Nichols M. et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur. Heart J. 2014; 35(42): 2929.

12. Резник Е.В. Особенности поражения органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2016; 500. Reznik E.V. Features of the damages of target organs in patients with chronic heart failure. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow. 2016; 500 [in Russian].

13. Maggioni A.P. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur. J. Heart Fail. 2013; 15(7): 808-17.

14. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur. Heart J. 2012; 33(14): 1750-7.

15. Hummel S.L. et al. Thirty-day outcomes in Medicare patients with heart failure at heart transplant centers. Circ. Heart Fail. 2010; 3(2): 244-52.

16. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18(8): 891-975.

17. Мареев В.Ю. et al. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности: Москва. 2016; 92. Mareev V.Yu. et al. Clinical recommendations for Chronic heart failure (CHF). Society for Heart Failure Specialists: Moscow. 2016; 92 [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 12.02.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 01.03.2018 г.

Г.М. Нуруллина*, Г.И. Ахмадуллина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ: ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

G.M. Nurullina*, G.I. Akhmadullina

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

BONE REMODELING IN NORM AND IN PRIMARY OSTEOPOROSIS: THE SIGNIFICANCE OF BONE REMODELING MARKERS

Резюме

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), что приводит к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме. Количество больных остеопорозом неуклонно увеличивается из-за старения общества. Остеопороз — чрезвычайно распространенное заболевание: в мире около 200 миллионов человек, страдающих остеопорозом, и приблизительно 8,9 миллионов переломов являются низкотравматичными. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами костей периферического скелета и тел позвонков, что приводит к высоким материальным затратам в области здравоохранения и обуславливает высокий уровень нетрудоспособности, инвалидности и смертности. Нормальный физиологический процесс костного ремоделирования кости включает в себя баланс между резорбцией кости и костным формированием. При остеопорозе этот процесс становится несбалансированным, что приводит к постепенным потерям костной массы и плотности из-за усиленной костной резорбции и / или недостаточного костного формирования. Было идентифицировано несколько сигнальных путей, лежащих в основе первичного остеопороза — это остеопротегерин/рецептор ядерного фактора В (RANK)/ RANK лиганд (RANKL), костные морфогенные белки, канонический wnt-сигнальный путь. Кроме того, в развитии патогенеза остеопороза участвуют генетические нарушения. Для выявления остеопороза ВОЗ рекомендует применение двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии, которая позволяет изучить количественные характеристики костной ткани. В настоящее время существуют различные методы оценки качественных характеристик кости (микроархитектоника, способность костной ткани быть устойчивой к перелому), однако эти методы имеют ограничения, такие как высокая стоимость и ограниченная доступность для их широкого использования. Изучение маркеров костного ремоделирования в норме и при патологии помогает косвенно оценить качество костной ткани, дает перспективы в подборе таргетной терапии и улучшения ранней диагностики остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, костное ремоделирование, маркеры костного ремоделирования

Для цитирования: Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ: ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ. Архив в внутренней медицины. 2018; 8(2): 100-110. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disease is characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissues, leading to bone fragility and low-energy fractures. The incidence of osteoporosis has risen because the life expectancy of the population has been increasing. Osteoporosis is an extremely common disease: osteoporosis affects more than 200million people worldwide and causes more than 8.9 million fractures. In Russia, among people aged 50 years and older, osteoporosis is diagnosed in 34% of women and 27% of men. The social significance of osteoporosis is determined by its consequences — fractures of the bones of the peripheral skeleton and vertebral fractures, leading to high material costs and causing a high level of disability and mortality. The normal physiological process of bone remodeling involves a balance between bone resorption and bone formation. In osteoporosis, this process becomes unbalanced, resulting in gradual losses of bone mass and density due to enhanced bone resorption and/or inadequate bone formation. Several signaling pathways underlying primary osteoporosis have been identified, such as the osteoprotegerin/ receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK)/RANK ligand(RANKL), bone morphogenetic proteins, canonical wnt-signaling pathway. In addition,

*Контакты/Contacts. E-mail: dalllila@mail.ru

genetic disorders are involved in the development of the pathogenesis of osteoporosis. To identify osteoporosis, WHO recommends the use of dual-energy X-ray absorptiometry, which allows you to study the quantitative characteristics of bone tissue. Currently, there are various methods for evaluation of the quality of bone (microarchitectonics, the ability of bone tissue to be resistant to fracture), but these methods have limitations such as high cost and limited availability for their widespread using. The study of markers of bone remodeling in norm and in pathology helps to assess the quality of bone tissue indirectly, gives prospects in the selection of targeted therapy and improvement of early diagnosis of osteoporosis.

Key words: *osteoporosis, bone remodeling, bone turnover markers*

For citation: Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. BONE REMODELING IN NORM AND IN PRIMARY OSTEOPOROSIS: THE SIGNIFICANCE OF BONE REMODELING MARKERS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 100-110. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

BMP — костный морфогенный белок, DXA — двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, CTX — С-терминальный телопептид коллагена I типа, P1NP — аминотерминальный пропептид коллагена первого типа, OPG — остеопротегерин, RANK — рецептор-активатор ядерного фактора κ B; RANKL — лиганд RANK, TRAP 5b — тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b, BME — базовая многоклеточная единица, ККР — компартмент костного ремоделирования, МПК — минеральная плотность костной ткани

Введение

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, вследствие этого, низкотравматичными переломами [4]. Количество больных остеопорозом неуклонно увеличивается из-за старения общества. В мире около 200 миллионов человек, страдающих остеопорозом, и приблизительно 8,9 миллионов переломов являются низкотравматичными [2]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами костей периферического скелета и тел позвонков, что приводит к высоким материальным затратам в области здравоохранения и обуславливает высокий уровень нетрудоспособности, инвалидности и смертности [3].

Прочность кости определяется количеством и качеством костной ткани. Золотым стандартом изучения количества является исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) с помощью двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии (DXA). Качество кости оценивается по ее микроархитектуре, наличию микроповреждений, показателям ремоделирования и способности костной ткани быть устойчивой к перелому [4]. В настоящее время существуют различные методы оценки качественных характеристик кости: трабекулярный костный индекс [5], периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения, магнитно-резонансная томография высокого разрешения [6], микрокомпьютерная томография, гистоморфометрия [7], исследование механической прочности кости с помощью микроиндентеров [8] — однако эти методы имеют ограничения, такие как высокая стоимость и ограниченная доступность для их широкого использования.

Таким образом, изучение костного ремоделирования в норме и при патологии помогает косвенно оценить качество костной ткани, дает перспективы

в подборе таргетной терапии и улучшения ранней диагностики остеопороза.

Цикл костного ремоделирования в норме

Ремоделирование кости можно поделить на 2 вида: стохастическое (вероятностное) и целевое (таргетное). Таргетное ремоделирование активируется при появлении микроповреждений в костной ткани и гибели остеоцитов [9]. Вероятностное ремоделирование регулируется рядом гормонов (паратгормон, эстрогены, СТГ, свТ4) [10].

Цикл костного ремоделирования:

Остеоциты неповрежденной кости продуцируют гликопротеид склеростин, который препятствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (прогениторных клеток), блокируя в них Wnt/ β -катенин-сигнальный путь. При появлении микроповреждений в костной ткани остеоциты передают механический сигнал (трансдукция) и химический сигнал (выделение простагландинов, факторов роста, оксида азота) покровным клеткам, выстилающим поверхность костной трабекулы. В ответ на поступающие сигналы покровные клетки отслаиваются от поверхности кости, образуя своеобразный «козырек». Клетки «козырька» с помощью щелевых контактов соединены с сетью остеоцитов, с клетками, выстилающими неактивную поверхность кости [11], с капилляром, формируя компартмент костного ремоделирования (ККР, Bone Remodeling Compartment (BRC)). ККР кровоснабжается за счет капилляров костного мозга (в губчатой кости) либо из центрального сосуда гаверсовой системы (в кортикальной кости) [12]. Предполагается, что гибель остеоцитов, выделение остеотропных факторов роста и цитокинов стимулирует ангиогенез. В то же время ангиогенные факторы VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и эндотелин регулируют активность остеокластов и остеобластов [13], принимая активное участие в передаче сигналов между сосудами и костной тканью [14]. Остеопрогениторные клетки под наведе-

сом покровных (выстилающих) клеток освобождаются от действия склеростина и под воздействием факторов роста и интерлейкина — 1 вступают в процесс дифференцировки в преостеобласты. Одними из маркеров остеобластогенеза являются факторы транскрипции Runx2 (Runt-related transcription factor 2, фактор транскрипции 2, связанный с карликовостью) и остерикс (Osterix, Osx) [15].

Практически все этапы остеобластогенеза связаны с активацией Wnt-сигнала: дифференцировка мезенхимальной стволовой клетки в преостеобласт, а также выживание и продолжение дифференцировки преостеобластов в остеобласты. Wnt-протеины активируют Wnt / β -катенин-сигнальный путь, запуская процессы остеобластогенеза. Wnt / β -катенин-сигнальный путь, в основном состоит из Wnt-лигандов (или винглесс-лигандов wingless-type MMTV integration site family), Fz -рецепторов (Frizzled), LRP5/6 — корецепторов (белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типов), белка Dsh (Disheveled), β -катенина, GSK-3 β (гликогенсинтазы-киназы-3 β), белка Аксина (axis inhibition protein 1 — Axin), APC (adenomatous polyposis coli, белок-супрессор), CK1 (казеинкиназы 1) и TCF / LEF (nuclear T-cell transcription factor/lymphatic enhancement factor — Т-клеточный фактор/лимфоидный фактор, усиливающий процесс связывания внутриядерных компонентов) [16]. В отсутствии лиганда Wnt в цитоплазме клетки формируется мультипротеиновый комплекс, включающий APC, CK1, Axin и GSK-3 β . Этот комплекс облегчает GSK-3 β -зависимое фосфорилирование β -катенина и его последующее убиквитинирование, что приводит к дальнейшей деградации β -катенина в протеасоме. Таким образом β -катенин не транслируется в ядро клетки и не запускает процессы остеобластогенеза. При активации канонического Wnt / β -катенин-сигнального пути (κ Wnt-СП) лиганды Wnt объединяются с Fz (Frizzled) и LRP5 / 6, образуя тройной комплекс Wnt-Fz-LRP5/6. Данный комплекс стабилизируется белками Dsh и Axin, вследствие чего на поверхности клетки формируется «рецепторный комплекс» Wnt-Fz-LRP 5/6 -Dsh-Axin. Это ингибирует GSK-3 β — фосфорилирование β -катенинов, что приводит прекращению их деградации. β -катенины проникают внутрь ядра, взаимодействует с транскрипционными факторами TCF/LEF, что приводит к активации генов-мишеней (рисунок 1).

В число этих генов-мишеней входят гены, кодирующие неколлагеновые белки костного матрикса (остеокальцин, остеоопонтин, костные морфогенетические белки — bone morphogenetic protein (BMP)), коллаген I типа, гены SP7 (кодирует фактор транскрипции Osterix) и ALPL (детерминирует щелочную фосфатазу). Также передача Wnt-сигналов стимулирует секрецию остеопротегерина (OPG) [17].

У человека описано 19 Wnt-лигандов, которые могут активировать как канонический, так и неканонический сигнальные пути. К ним относятся Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16 [18]. Антагонистами Wnt/ β -катенин-сигнального пути являются склеростин, DKK-1 (Dickkopf-related protein 1), Wnt-ингибирующий фактор 1 (ВИФ-1) [19].

BMP-2 (bone morphogenetic protein 2, костный морфогенный белок) способен стимулировать ангиогенез, усиливая секрецию фактора роста эндотелия остеобластами. BMP-2 индуцирует остеогенез через усиление активации Wnt / β -catenin —сигнального пути. В дополнение этому BMP, принадлежащие к суперсемейству белков трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ответственны за многочисленные клеточные регуляторные процессы, включая остеогенез и регуляцию образования костей [20]. BMP-лиганд связывается на поверхности клетки с серотонин-треонин-киназными рецепторами 1-го и 2-го типов (BMPR). Взаимодействие с рецепторами приводит к активации внутриклеточных сигнальных протеинов — Smad-1, -5 и -8 (9), которые транспортируются в ядро и действуют как факторы транскрипции, приводят к активации BMP-зависимых генов [21, 22]. В частности, BMPR-IA и BMPR-IB участвуют в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток [23]. BMP-2, BMP-4, BMP-7, BMP-9 и BMP-13 обычно изучаются в контексте остеобластогенеза и формирования костей [24, 25]. Примечательно, что BMP-2 стимулирует экспрессию Runx2 в остеопрогениторных клетках, а экспрессию Osx и гомеобокс-гена Dlx5 (distal-less homeobox 5 gene) — в остеобластах [26]. BMP-3 является исключением, потому что он ингибирует остеогенез [27]. BMP функционируют как аутокринные, так и паракринные факторы, и их синтез индуцируется самими BMP через механизмы локальной обратной связи [28].

Преостеобласты также выделяют макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ или macrophage colony-stimulating factor M-CSF), который взаимодействует с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), расположенных на клетках макрофагального ряда, циркулирующих в капиллярной крови, что приводит к их дифференцировке в преостеокласты. Преостеокласты экспрессируют образование RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B — рецептор-активатор ядерного фактора каппа В), а преостеобласты — RANKL. RANKL относится к семейству факторов некроза опухоли TNFSF11. Активация RANK посредством связывания RANKL индуцирует активацию транскрипционных факторов, таких как c-fos, NFAT (nuclear factor of activated T-cells, ядерный фактор активированных Т-клеток) и ядерный фактор каппа В (NF- κ B) в преостеокласте, что приводит к его диф-

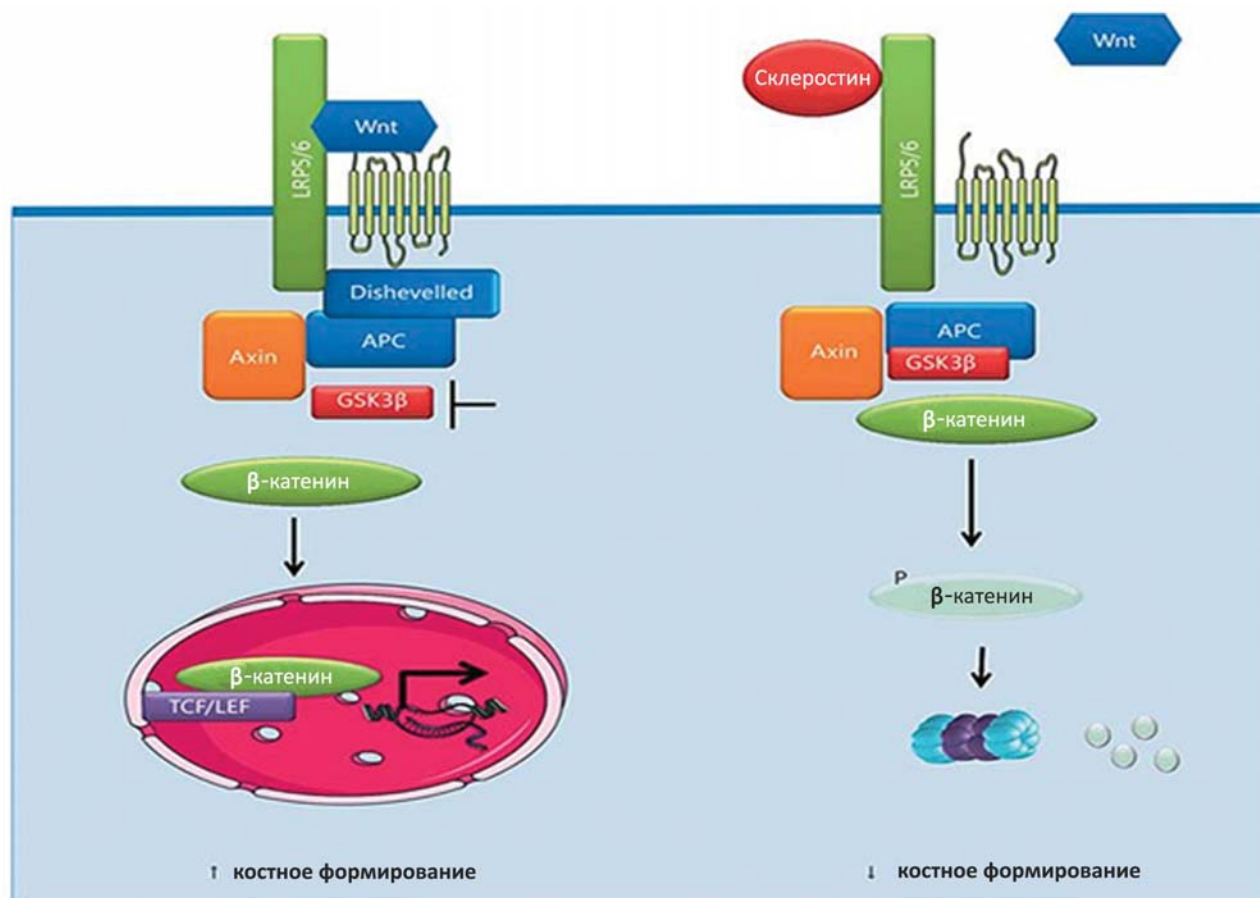


Рисунок 1. Copyright © Gerontology 2016;62:618–623 DOI: 10.1159/000446278: Описание канонического пути Wnt / β -catenin и его регуляция склеростином. Связывание Wnt с Frizzled и LRP5/6-корректором способствует образованию комплекса с Dishevelled, который дестабилизирует комплекс GSK3-Axin. Затем GSK3 ингибирует фосфорилирование β -катенина, что приводит к его внутриклеточному накоплению и его транслокации в ядро. После этого β -catenin образует комплекс с Т-клеточным фактором/лимфоидным фактором, усиливающего процесс связывания внутриядерных компонентов (TCF / LEF), что способствует образованию костей. В отсутствие Wnt, цитоплазматический комплекс, содержащий GSK3, фосфорилирует β -катенин и способствует его убиквитинированию. Склеростин индуцирует торможение неканонического пути. При связывании с LRP5 / 6 склеростин предотвращает ассоциацию рецептора LRP5 / 6-Frizzled и затем ингибирует образование кости.

Figure 1. Copyright © Gerontology 2016;62:618–623 DOI: 10.1159/000446278: Description of the canonical Wnt/ β -catenin pathway and its regulation by sclerostin. Wnt binding to Frizzled and LRP5/6 coreceptor promotes the recruitment of Dishevelled that destabilizes the GSK3-Axin complex. Then, GSK3 inhibits the phosphorylation of β -catenin, leading to its intracellular accumulation and to its translocation into the nucleus. Thereafter, β -catenin forms a complex with T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) and promotes bone formation. In the absence of Wnt, the cytoplasmic complex containing GSK3 allows the phosphorylation of β -catenin and promotes its ubiquitination. Sclerostin induces an inhibition of the non-canonical pathway. By binding to LRP5 / 6 sclerostin prevents the association LRP5/6-Frizzled receptor and then inhibits bone formation. APC = Adenomatous polyposis coli.

ференцировке в зрелый остеокласт [29, 30]. М-CSF является кофактором для RANKL / RANK, опосредуя остеокластогенез. Экспериментальные данные показали, что RANKL может стимулировать резорбцию кости у мышей, у которых отсутствует М-CSF [31]. В противоположность этому только М-CSF недостаточно для активации остеокластов. Поэтому RANKL играет решающую роль в остеокластогенезе и это является необходимым для резорбции кости [32].

Остеокласты с помощью интегринов $\alpha\upsilon\beta 3$ и белков костного матрикса (остеопонтин, костный сиало-

протеин) фиксируются на костной поверхности и начинают продукцию катепсина К, цистеинпротеазы, матриксных металлопротеиназ, ионов водорода [33]. Катепсин К представляет собой лизосомальную цистеиновую протеиназу, которая является одним из ферментов, разрушающих коллаген I типа, основной компонент (90%) костного матрикса [34]. Катепсин К является основным протеолитическим ферментом остеокластов и в связи с этим один из наиболее специфичных маркеров резорбции. В результате действия катепсина К из зоны резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты

коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых сшивок (циклических пиридинолинов (PYD) и деоксипиридинолинов (DPD)). Матриксные металлопротеиназы (MMPs) относятся к семейству цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, воздействующих на метаболизм компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Если катепсин К отщепляет N-концевой участок коллагена (NTX, Amino-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen), то MMP образует в зоне резорбции кости большие фрагменты, состоящие из двух C-телопептидов одной молекулы коллагена I типа (CTX, Carboxy-terminal cross-linked telopeptides of type 1 collagen), спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной пиридиновой сшивки между ними. Эти фрагменты, обозначенные CTX-MMP, попадают в кровоток и затем выводятся с мочой. Однако их структура нестабильна и разрушается под действием катепсина К, а также протеолитических ферментов в сосудистом русле, в результате чего в кровотоке циркулируют различные фрагменты C-телопептидов [35].

За счет действия протеолитических ферментов, ацидификации происходит образование Гаушиповой лакуны. С помощью тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b (ТРКФ — 5b, tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP) внутрь клетки осуществляется трансцеллюлярный транспорт микропузырьков, содержащих продукты деградации костного матрикса. Данный фермент синтезируют остеокласты. По уровню ТРКФ- 5b в плазме крови может оцениваться активность процессов резорбции кости [36, 37].

В ходе резорбции происходит высвобождение из костного матрикса ИФР-1 (инсулиноподобного фактора-1), ИФР-2 и ТФР-β (трансформирующего фактора роста β) [33].

Преостеобласты, полностью дифференцируясь в остеобласт, прекращают синтез на клеточной поверхности RANKL и начинают секретировать ОПГ (остеопротегерин, osteoprotegerin, OPG). OPG (TNFRSF11B) является членом семейства TNF, секретируется не только остеобластами, но и стромальными клетками костного мозга [38], Т-клетками [39]. OPG защищает скелет от чрезмерной резорбции кости, действуя как растворимый рецептор — ловушка, который может связываться с RANKL [40]. Связывание OPG и RANKL впоследствии препятствует связыванию RANKL с его рецептором RANK [38]. Сверхэкспрессия гена, кодирующего OPG, приводит к развитию высокой костной массы и снижению количества и активности остеокластов [41]. В физиологических условиях соотношение OPG/RANKL находится в равновесии и сохраняется костный гомеостаз. Коэффициент OPG/RANKL является важным фактором для определения костной

массы и скелетной целостности [42]. TNF-α, IL-1, IL-4 и IL-6 модулируют отношение RANKL / RANK путем стимулирования и усиления экспрессии RANKL на Т-клетках. Перекрестное регулирование между костными и иммунными клетки рассматривается как костная иммунологическая ниша [43].

Зрелые остеобласты заполняют резорбционную полость, вырабатывая разнообразные белки костного матрикса и коллаген I типа, в результате чего образуется органический матрикс-остеоид, который в дальнейшем минерализуется. Остеоид представлен преимущественно коллагеном I типа, который образуется из проколлагена I типа, синтезирующегося фибробластами и остеобластами. Проколлаген типа I имеет N-концевой и C-концевой пропептиды (Procollagen type 1 carboxy-terminal propeptide, PICP; Procollagen type 1 amino-terminal propeptide, PINP), которые удаляются конкретными протеазами при конверсии проколлагена в коллаген. N-концевой пропептид проколлагена I типа высвобождается в межклеточное пространство и кровоток в процессе образования коллагена I типа и встраивания его в матрикс кости, является одним из маркеров костного формирования [44].

Часть остеобластов, погружаясь в остеоид, превращается в остеоциты, другая часть дифференцируется в покровные клетки, а остальные (до 80%) подвергаются апоптозу. Клетки «козырька», составлявшие ранее тентовое покрытие зоны резорбции, возвращаются в исходное положение. Вновь образованные остеоциты восстанавливают синцитий и начинают секретировать склеростин. В результате все процессы дифференциации клеток окончательно прекращаются [45].

Ремоделирование кости происходит в базовой многоклеточной единице (БМЕ), которая представляет собой микрополость, в которой находятся остеокласты, остеобласты и остеоциты. При нормальном ремоделировании резорбированная кость полностью замещается новой в том же объеме и в той же локализации [12]. Факторы, контролирующие эти процессы — это молекулы, экскретируемые остеокластами, которые индуцируют костеобразование на уровне БМЕ либо путем привлечения остеопрогениторных клеток и остеобластов, либо стимулируя их дифференцировку и активацию.

Трансформирующий фактор роста b (TGF-b) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) высвобождаются из внеклеточного матрикса при резорбции кости, тогда как такие факторы, как кардиотрофин-1, сфингозин-4-фосфат, BMP6 и Wnt10b секретируются остеокластами [46]. EphrinB1 и ephrinB2 расположены на клеточной мембране и функционируют только локально для осуществления перехода от костной резорбции к фазе остеогенеза в БМЕ [47].

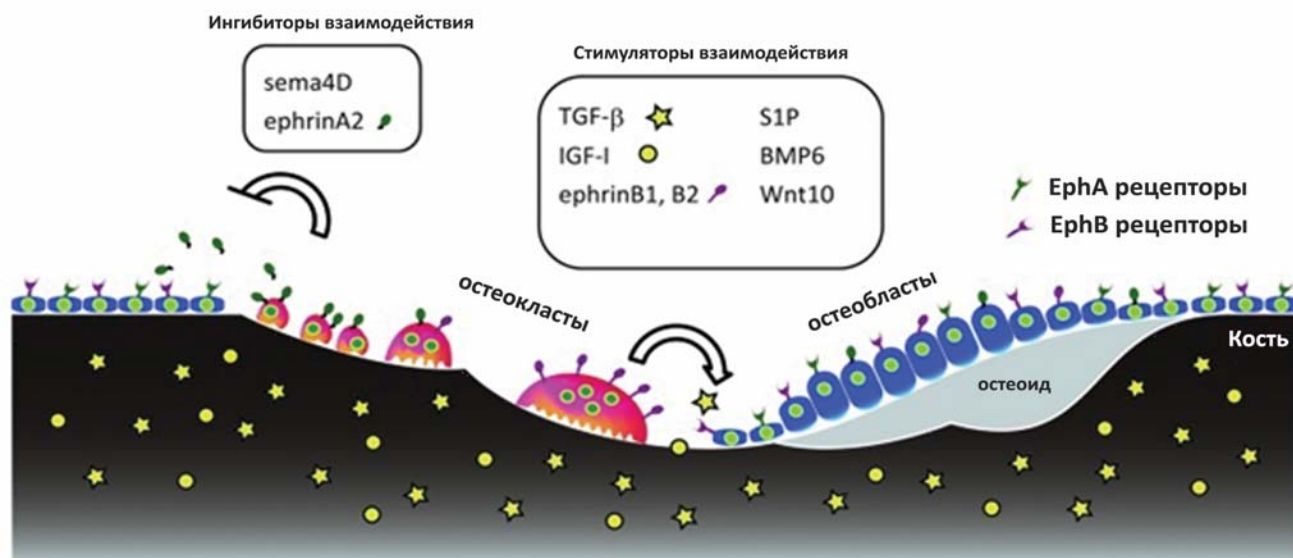


Рисунок 2. Cell Adhesion & Migration 6:2, 148–156; March/April 2012; © 2012 Landes Bioscience: Стимуляторы и ингибиторы взаимодействия остеобластов и остеокластов при ремоделировании кости. Костная матрица содержит TGF- β (желтые звезды) и IGF-I (желтые круги), которые высвобождаются при резорбции костной ткани остеокластами, чтобы стимулировать взаимодействие. Клетки в линии остеокластов (окрашены красным) продуцируют различные стимуляторы связи и ингибиторы, которые действуют на остеобласты или на их предшественники (окрашены синим).

Figure 2. Cell Adhesion & Migration 6:2, 148–156; March/April 2012; © 2012 Landes Bioscience: Coupling stimulators and inhibitors during bone remodeling. Bone matrix contains TGF- β (yellow stars) and IGF-I (yellow circles), which are released by osteoclastic bone resorption to stimulate coupling. Cells in the osteoclast lineage (red) produce various coupling stimulators and inhibitors that act on osteoblasts or their progenitors (blue).

Eph-рецепторы относятся к семейству рецепторов-тирозинкиназ, активирующихся лигандами-эфринами. И Ephs, и ephrins делятся на две группы: А и В. Как правило, EphA-рецепторы (EphA1–A8, A10) взаимодействуют с ephrinA (ephrinA1–A5), EphB-рецепторы (EphB1–B6) взаимодействуют с лигандами ephrinB (ephrinB1–B3), за некоторыми исключениями [48]. В качестве исключения EphA4 связывается с ephrinB2, ephrinB3, ephrin As. Eph-рецепторы взаимодействуют с ephrin-лигандами на поверхности клетки, инициируя двунаправленную сигнализацию: прямую через Eph-рецепторы и реверсивную через эфрин-лиганд [49]. Двунаправленная сигнализация между лигандами ephrinB2 остеобластов и рецепторами EphB4 остеокластов подавляет остеокластическую резорбцию кости и увеличивает остеобластогенез, осуществляя переход между этими двумя состояниями (рисунок 2). Паратиреоидный гормон (ПТГ) индуцирует образование ephrinB2 в остеобластах и усиливает костеобразование. В противоположность к ephrinB2, ephrinA2 действует как ингибитор костного формирования [50].

Ремоделирование в губчатых костях в среднем длится около 200 дней, резорбция продолжается 30–40 дней, период формирования — около 150 дней [51]. В кортикальном слое ремоделирование происходит быстрее и занимает около 120 дней [52].

Особенности костного ремоделирования при первичном остеопорозе

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от образа жизни, генетической предрасположенности, наличия сопутствующих заболеваний, физической активности, приема лекарственных препаратов, эндокринологического статуса, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [53].

Генетические исследования показали, что полиморфизмы Wnt10B оказывают влияние на снижение уровня костной массы и риск развития остеопороза [54]. Wnt10b, по-видимому, является модулятором регенерации кости и гомеостаза. Дефицит β -катенина приводит к остановке развития остеобластов на ранней стадии в мезенхимальных остеобластических предшественниках и нарушению созревания и минерализации остеобластов [55].

Есть доказательства, что мезенхимальные стволовые клетки у пациентов с остеопорозом имеют нарушение функции и это повреждение связано с сигнализацией BMP [56]. Однако были описаны антагонисты BMP, включая noggin (NOG) и греmlin (GREM). Сверхэкспрессия NOG, как показано

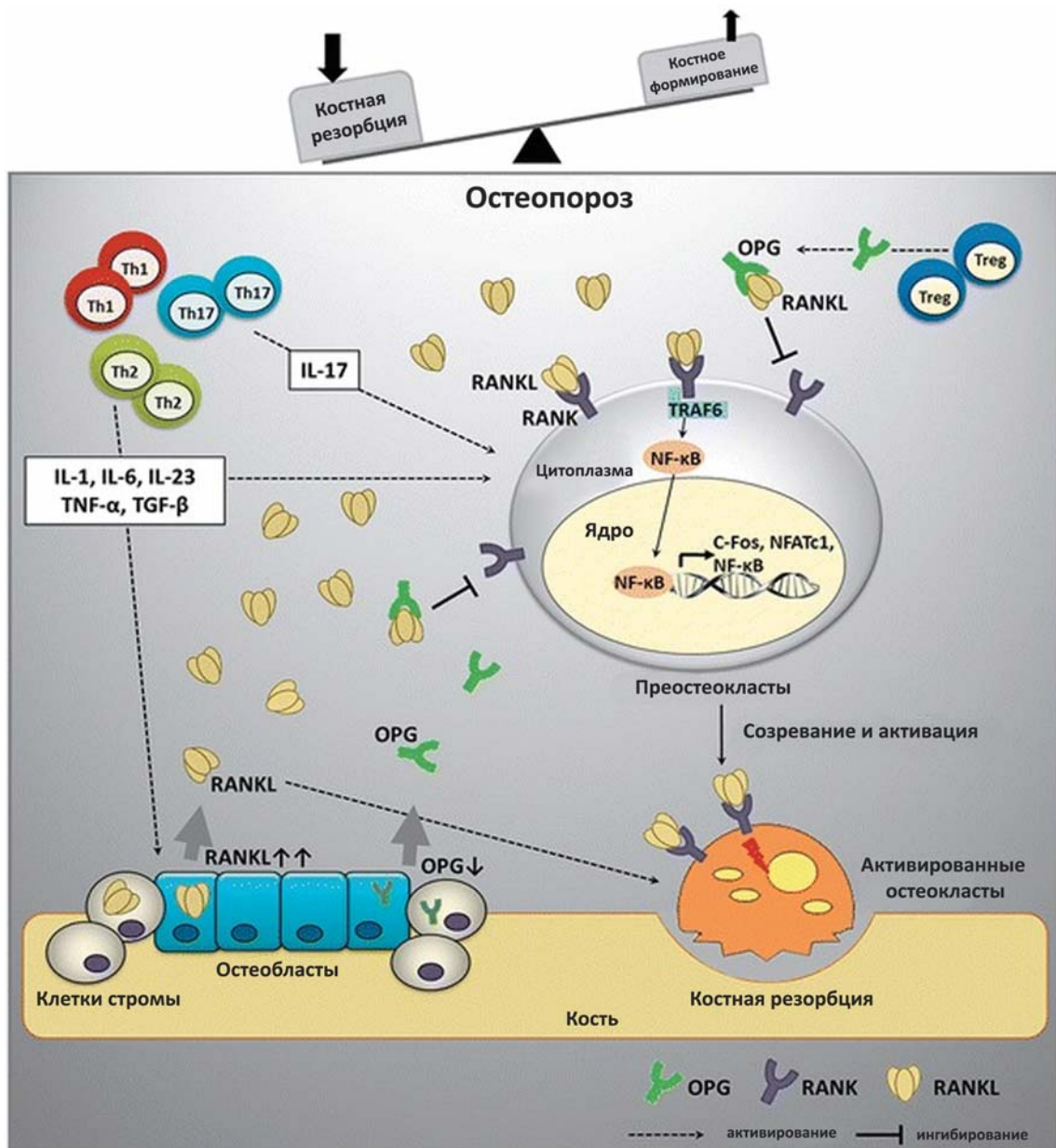


Рисунок 3. ©Copyright. Phetfong et al. *Cellular & Molecular Biology Letters* (2016) 21:12. Регуляция гомеостаза кости с помощью системы OPG / RANK / RANKL. RANKL, который секретируется активированными Т-клетками, функционирует как фактор, активирующий остеокласт при связывании с его рецептором RANK, который экспрессируется преостеокластами. Связывание RANKL-RANK стимулирует активацию нескольких факторов транскрипции в преостеокластах и инициирует несколько сигнальных путей, что приводит к дифференциации и созреванию остеокластов. OPG, который секретируется остеобластами, стромальными клетками костного мозга и Т-клетками, действует как растворимый рецептор, который может связываться с RANKL и впоследствии препятствует связыванию RANKL-RANK. В физиологических условиях соотношение OPG / RANKL находится в равновесии и сохраняет гомеостаз костей. В условиях остеопороза RANKL повышается, что связано со снижением OPG. Некоторые провоспалительные цитокины секретируются Т-хелперными клетками (Th1 / Th2 / Th17), стимулирующими и усиливающими экспрессию RANKL и опосредующими образование и активность остеокластов, что связано с увеличением резорбции кости.

Figure 3. ©Copyright. Phetfong et al. *Cellular & Molecular Biology Letters* (2016) 21:12. Bone homeostasis regulation by OPG/RANK/RANKL system. RANKL which secreted by activated T cells functions as an osteoclast-activating factor by binding to its receptor, RANK, which is expressed on preosteoclasts. RANKL-RANK binding induces the activation of several transcription factors in preosteoclasts and initiates several downstream signaling pathways that drive osteoclast differentiation and maturation. OPG which secreted by osteoblasts, bone marrow stromal cells, and T-cells acts as a soluble receptor that can bind to RANKL and subsequently prevents RANKL-RANK binding. Under physiologic conditions, OPG/RANKL is in equilibrium and preserves bone homeostasis. Under osteoporotic conditions, RANKL is upregulated, which is associated with downregulation of OPG. Several proinflammatory cytokines are secreted from T helper cells (Th1/Th2/Th17) stimulating and upregulating RANKL expression and mediating osteoclast formation and activity, which are linked to increased bone resorption.

в исследованиях трансгенных мышей, приводит к уменьшению BMD из-за повышенного ингибирования образования костей [57]. Одноклеточные нуклеотидные полиморфизмы в NOG-гене ассоциированы с фенотипами пациентов, страдающих остеопорозом [58]. GREM обнаруживается в скелете, и его избыточная экспрессия вызывает остеопению и переломы [59]. Генетические варианты GREM2 ассоциируются с минеральной плотностью костной ткани (BMD), а GREM2 считается геном, увеличивающим риск остеопороза [60].

У пациентов с дефицитом OPG наблюдается остеопороз с чрезмерным количеством остеокластов [61]. В условиях остеопороза RANKL повышается, что связано со снижением OPG [62]. Кроме того, некоторые цитокины повышаются при остеопорозе, и в частности, TNF- α , IL-1, IL-4 и IL-6 [63]. Данные литературы показали, что нарушение субпопуляций Т-клеток и их провоспалительных цитокинов связаны с развитием остеопороза. На уровне костной ткани Th1 и Th2 — клетки влияют на образование и активность остеокластов опосредованно через секретируемые ими цитокины, включая RANKL [64]. Кроме того, Th17-клетки, особая линия провоспалительных Т-хелперов, была недавно определена как потенциальная субпопуляция Т-клеток, которая играет роль в разрушении кости [65]. Было обнаружено, что увеличение числа Th17-клеток происходит при многих костных заболеваниях и особенно при остеопорозе. Th17-клетки продуцируют IL-17, одной из функций которого является опосредованное влияние на дифференцировку остеокластов [66]. Показательно, что Th17-хелперы также продуцируют RANKL, что напрямую способствует потере кости [65]. Кроме того, популяция Th17 в костном мозге и периферической крови находится в большом количестве при постменопаузальном остеопорозе [67]. В совокупности Th1 / Th2 / Th17-клетки и их цитокины могут играть ключевую роль как сильные проостеокластогенные медиаторы, лежащие в основе патогенеза развития остеопороза (рисунок 3).

Маркеры костного ремоделирования

Маркеры костного обмена (bone turnover markers (BTMs)) можно измерить в крови или в моче, и они отражают метаболическую активность остеобластов или остеокластов соответственно. Маркеры костного ремоделирования не являются специфическими для определенного заболевания.

Маркеры костного обмена включают маркеры костного формирования, резорбции кости и регуляторы костного обмена. Костный метаболизм изучается с помощью определения ферментов, белков и побочных продуктов во время процесса ремоделирования кости [68].

Маркерами формирования кости являются ферменты остеобластов или побочные продукты активных остеобластов, продуцирующиеся во время различных фаз их развития. Маркеры костного образования включают общую щелочную фосфатазу (ALP), костно-специфическую щелочную фосфатазу (BALP), остеокальцин (OC), N-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) и C-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1CP). P1NP имеет несколько функциональных преимуществ — он имеет низкую внутрииндивидуальную вариабельность и относительно стабилен в сыворотке при комнатной температуре, является маркером выбора. P1NP высвобождается в трехмерной структуре, но быстро расщепляется на мономерные формы во время термической деградации.

Маркеры костной резорбции — гидроксипролин (HYP), гидроксизин (HYL), деоксипиридинолин (DPD), пиридинолин (PYD), костный сиалопротейин (BSP), остеопонтин (OP), тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (TRAP 5b), карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX или β -CrossLaps), аминокс-терминальный телопептид коллагена 1 типа (NTX) и катепсин К (CTSK). Большинство маркеров костной резорбции являются продуктами деградации костного коллагена (HYP, HYL, DPD, PYD, CTX, NTX), ферментами остеокластов (TRAP 5b, CTSK). Ранние исследования костного метаболизма основывались на определении мочевых DPD и PYD, заключались в сборе мочи в течение 24 часов, что было громоздким и трудоемким, приводило к неточностям в их исследовании. В настоящее время стали доступны плазменные маркеры костной резорбции, изучение которых более предпочтительно, маркером выбора является CTX.

Регуляторами костного обмена являются лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), остеопротегерин (OPG), диккопф-1 (DKK-1) и склеростин (SCL). DKK-1 и SCL вырабатываются остеоцитами и ингибируют wnt-сигнал. Исследования последнего десятилетия доказывают, что остеоциты играют ключевую роль в регуляции костного обмена благодаря способности обнаруживать изменения в костной морфологии, в особенности микротрещин за счет механорецепторов. Они регулируют костный обмен за счет прямого контакта с другими костными клетками и за счет продукции различных факторов, таких как диккопф-1 (DKK-1) и склеростин (SCL), белок матрикса дентина 1 (dentin matrix protein 1 (DMP1)), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)) [44] (рисунок 4).

За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в идентификации и оценке специфических маркеров костного обмена для их использования в клинических испытаниях лекарственных

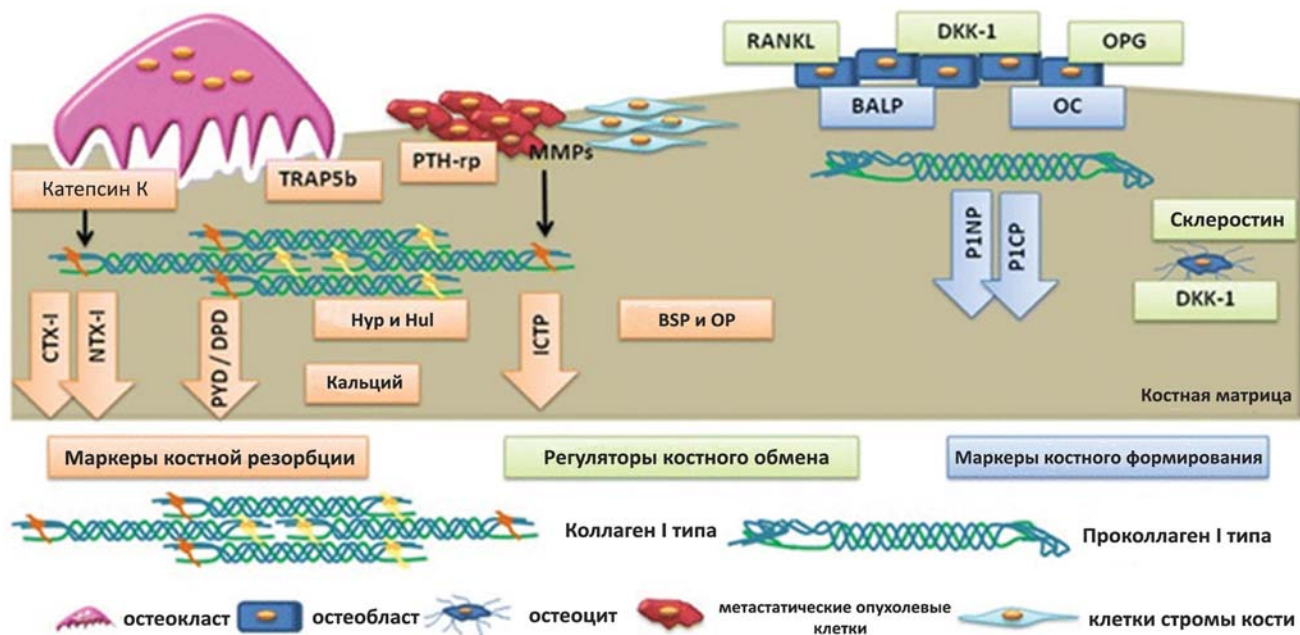


Рисунок 4. Copyright © 2015, Nature Publishing Group. Биохимические биомаркеры костного обмена. Синие прямоугольники/стрелки представляют собой маркеры формирования кости: костно-специфическая щелочная фосфатаза (BALP); остеокальцин (OC); пропептиды коллагена I типа (P1NP и P1CP). Оранжевые прямоугольники/стрелки представляют маркеры резорбции кости: пиридинолин (PYD); дезоксипиридинолин (DPD); C-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-1); N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTX-1); гидроксипролин (HYP); гидроксизимин (HYL); костный сиалопротеин (BSP); остеопонтин (OP); тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (TRAP 5b); катепсин К (CTSK). Зеленые прямоугольники представляют собой регуляторы костного оборота: лиганд рецептора-активатора лиганда NF-κB (RANKL), остеопротегерин (OPG), диккопф-1 (DKK-1) и склеростин.

Figure 4. Copyright © 2015, Nature Publishing Group. Biochemical biomarkers of bone turnover. Blue boxes/arrows represent bone formation markers: bone-specific alkaline phosphatase (BALP); osteocalcin (OC); propeptides of type I procollagen (P1NP and P1CP). Orange boxes/arrows represent bone resorption markers: pyridinoline (PYD); deoxypyridoline (DPD); carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen (CTX-1); amino-terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen (NTX-1); hydroxyproline (HYP); hydroxylysine (HYL); bone sialoprotein (BSP); osteopontin (OP); tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b); cathepsin K (CTSK). Green boxes represent regulators of bone turnover: receptor activator of NF-κB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), dickkopf-1 (DKK-1) and sclerostin.

средств и мониторинга консервативной терапии остеопороза. Использование маркеров костного обмена обычно не рекомендуется для выбора лиц, подверженных риску переломов, частично из-за их степени изменчивости. Однако исследование маркера резорбции CTX рекомендуется до начала антирезорбтивного лечения, например, бисфосфонатов или деносуема, и может быть проведено повторно через 3-6 месяцев для того, чтобы проверить эффективность лечения и приверженность пациента к терапии. Аналогично маркер костного формирования образования P1NP может использоваться для мониторинга анаболической терапии. Исследование маркеров костного ремоделирования также может быть полезно при мониторинге во время лекарственных «каникул» и для принятия решения о том, когда следует возобновить терапию [69].

Рекомендуется рассмотреть инициацию терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопе-

нией при уровне маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референтного интервала [3]. Следовательно, комбинация исследования МПК с помощью DXA и костных маркеров имеет большой потенциал для улучшения ранней диагностики лиц с высоким риском развития остеопороза.

Заключение

Нормальный физиологический процесс костного ремоделирования кости включает в себя баланс между резорбцией кости и костным формированием. При остеопорозе этот процесс становится несбалансированным, что приводит к постепенным потерям костной массы и плотности из-за усиленной костной резорбции и/или недостаточного костного формирования. Было идентифицировано несколько сигнальных путей, лежащих в основе первичного остеопороза — это остеопротегерин/рецептор ядерного фактора B (RANK)/ RANK лиганд (RANKL),

костные морфогенные белки, канонический wnt-сигнальный путь. Генетические полиморфизмы Wnt10B, NOG-гена, GREM2 оказывают влияние на снижение уровня костной массы и риск развития остеопороза. Нарушение субпопуляций Т-клеток и их провоспалительных цитокинов связаны с развитием остеопороза.

В настоящее время исследование маркеров костного ремоделирования позволяет неинвазивно изучать функцию остеобластов, остеокластов, остеоцитов в норме и при первичном остеопорозе; дает возможность провести раннюю оценку эффективности проводимого антиостеопоротического лечения, выделить лиц с высоким риском развития остеопороза в комбинации с измерением МПК, в будущем дает перспективы в подборе таргетной терапии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Kanis J.A., on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008
- Pisani P, Renna MD, Conversano F et al. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016; 7: 171.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е. и др. Остеопороз. Клинические рекомендации. 2016; 104 с.
I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, J.E. Belaya et al. Osteoporosis. Clinical recommendations. 2016; 104 p. [in Russian].
- Kuo T.R., Chen C.H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017; 5: 18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4.
- Harvey N.C., Gluer C.C., Binkley N. et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015; 78: 216–224.
- Patsch J.M., Burghardt A.J., Kazakia G. et al. Noninvasive imaging of bone microarchitecture. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1240: 77–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.
- Gomes C.C., Freitas D.Q., Medeiros Araújo A.M. et al. Effect of Alendronate on Bone Microarchitecture in Irradiated Rats With Osteoporosis: Micro-CT and Histomorphometric Analysis. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2017. pii: S0278-2391(17)31439-8. doi: 10.1016/j.joms.2017.11.019.
- Arnold M., Zhao S., Ma S. et al. Microindentation — a tool for measuring cortical bone stiffness? A systematic review. *Bone Joint Res*. 2017; 6(9): 542–549. doi: 10.1302/2046-3758.69.BJR-2016-0317.R2.
- Cardoso L., Herman B.C., Verborgt O. et al. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J. Bone Mineral Res. J Bone Miner Res*. 2009; 24(4): 597–605. doi: 10.1359/jbmr.081210.
- Остеопороз. Диагностика и лечение. / под ред. Дейла Стоувэлла; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М: ГЭОТАР — Медиа. 2015; 288 с. Edited by Dale Stowewall; trans. with English. Ed.O. Lesnyak. Osteoporosis. Diagnosis and treatment. M: GEOTAR — Media. 2015; 288 p. [in Russian].
- Marotti G., Ferretti M., Mufli M.A. et al. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface on rabbit tibiae. *Bone*. 1992; 13: 363–368.
- Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(4): 219–227. doi: 10.1007/s11154-010-9153-1.
- Brandi M.L., Collin-Osdoby P. Vascular biology and the skeleton. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(2): 183–192. doi: 10.1359/JBMR.050917
- Velette C.J., von Schroeder H.P. Endothelin-1 down-regulates the expression of vascular endothelial growth factor-A associated with osteoprogenitor proliferation and differentiation. *Bone*. 2004; 34(2): 288–296. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.009
- Lian J.B., Stein G.S., Javed A. et al. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7(1-2): 1–16. doi: 10.1007/s11154-006-9001-5.
- Wang Z.M., Luo J.Q., Xu L.Y. et al. Harnessing low-density lipoprotein receptor protein 6 (LRP6) genetic variation and Wnt signaling for innovative diagnostics in complex diseases. *Pharmacogenomics J*. 2017. doi: 10.1038/tpj.2017.28.
- Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии. 2015; 2: 15–19.
Maylyan E.A.. Multifactority of etiopathogenesis of osteoporosis and the role of genes of the canonical WNT-signaling pathway. Osteoporosis and osteopathy. 2015; 2: 15–19 [in Russian].
- Беляя Ж.Е. WNT-сигнальный путь в исследованиях костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2016; 1: 13–14.
Belaya J.E.. WNT-signaling pathway in studies of bone. Osteoporosis and osteopathy. 2016; 1: 13–14 [in Russian].
- Гребенникова Т.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. Вестник РАМН. 2015; 70 (5): 541–548. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440.
Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Epigenetic aspects of osteoporosis. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (5): 541–548. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440 [in Russian].
- Cheng H., Jiang W., Phillips F.M. et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J. Bone Joint Surg. Am*. 2003; 85-A: 1544–52.
- Böttcher Y., Unbehauen H., Klötting N. et al. Adipose tissue expression and genetic variants of the bone morphogenetic protein receptor 1A gene (BMPRI1A) are associated with human obesity. *Diabetes*. 2009; 58(9): 2119–2128. doi: 10.2337/db08-1458
- Hayashi H., Ishisaki A., Suzuki M. et al. BMP-2 augments FGF-induced differentiation of PC12 cells through upregulation of FGF receptor-1 expression. *J Cell Sci*. 2001; 114(Pt 7): 1387–95.
- Chen D., Ji X., Harris M.A., Feng J.Q. et al. Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J Cell Biol*. 1998; 142: 295–305.
- Knight M.N., Hankenson K.D. Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2: 306–316. doi: 10.1089/wound.2012.0420
- Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int. J. Biol. Sci*. 2012; 8: 272–88. doi: 10.7150/ijbs.2929.
- Jeong H.M., Jin Y.H., Kim Y.J. et al. Akt phosphorylates and regulates the function of Dlx5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 409: 681–6.
- Daluiski A., Engstrand T., Bahamonde ME. et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet*. 2001; 27: 84–8.
- Haasters F., Docheva D., Gassner C. et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014; 452: 118–23. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.055.
- Takayanagi H., Kim S., Koga T. et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*. 2002; 3: 889–901.
- Asagiri M., Sato K., Usami T. et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. *J Exp Med*. 2005; 202: 1261–1269. doi: 10.1084/jem.20051150

31. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29: 155–92. doi: 10.1210/er.2007-0014.
32. Hodge J.M., Collier F.M., Pavlos N.J. et al. M-CSF potently augments RANKL-induced resorption activation in mature human osteoclasts. *PLoS One.* 2011; 6:e21462. doi: 10.1371/journal.pone.0021462.
33. Martin T.J., Gooi J.H., Sims N.F. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(1): 73–88.
34. Hou W.S., Li Z., Gordon R.E. et al. Cathepsin k is a critical protease in synovial fibroblast-mediated collagen degradation. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(6): 2167–2177. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63068-4.
35. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 148: 203–303. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001.
36. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 Suppl 3:S131–9. doi: 10.2215/CJN.04151206.
37. Teitelbaum S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am. J. Pathol.* 2007; 170(2): 427–435. doi: 10.2353/ajpath.2007.060834.
38. Boyce B.F., Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep.* 2007; 5: 98–104.
39. Zaiss M.M., Sarter K., Hess A. et al. Increased bone density and resistance to ovariectomy-induced bone loss in FoxP3-transgenic mice based on impaired osteoclast differentiation. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8): 2328–38. doi: 10.1002/art.27535.
40. Min H., Morony S., Sarosi I. et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J. Exp. Med.* 2000; 192(4): 463–474.
41. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89: 309–19.
42. Rogers A., Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(11): 6323–6331. doi: 10.1210/jc.2005-0794
43. Yuan F.L., Li X., Lu W.G. et al. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39(1): 771–774. doi: 10.1007/s11033-011-0797-z.
44. Kuo T.R., Chen C.H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark. Res.* 2017; 5: 18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4.
45. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. *Нефрология.* 2015; 19(1): 8–17.
Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. Bone tissue function and structure in normal and pathological condition. *Message II. Nephrology.* 2015; 19(1): 8–17 [in Russian].
46. Henriksen K., Neutzsky-Wulff A.V., Bonewald L.F. et al. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone.* 2009; 44(6): 1026–33. doi: 10.1016/j.bone.2009.03.671.
47. Zhao C., Irie N., Takada Y., Shimoda K. et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Metab.* 2006; 4(2): 111–21. doi: 10.1016/j.cmet.2006.05.012.
48. Pitulescu M.E., Adams R.H. Eph/ephrin molecules—a hub for signaling and endocytosis. *Genes Dev.* 2010; 24(22): 2480–92. doi: 10.1101/gad.1973910.
49. Davy A., Soriano P. Ephrin signaling in vivo: look both ways. *Dev Dyn.* 2005; 232(1): 1–10. doi: 10.1002/dvdy.20200.
50. Matsuo K., Otaki N. Bone cell interactions through Eph/ephrin Bone modeling, remodeling and associated diseases. *Cell Adh Migr.* 2012; 6(2): 148–56. doi: 10.4161/cam.20888.
51. Eriksen E.F., Gundersen H.J., Melsen F. et al. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1984; 5: 243–252.
52. Agerbaek M.O., Eriksen E.F., Kragstrup J. et al. A reconstruction of the remodelling cycle in normal human cortical iliac bone. *Bone Miner.* 1991; 12: 101–12.
53. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б. и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение Москва, 2010, Клинические рекомендации (Второе издание, переработанное и дополненное).
Evstigneeva L.P., Solodovnikov A.G., Ershova O.B. et al. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment Moscow, 2010, Clinical recommendations (Second edition, revised and supplemented) [in Russian].
54. Perez-Castrillon J.L., Olmos J.M., Nan D.N. et al. Polymorphisms of the WNT10B gene, bone mineral density, and fractures in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2009; 85(2): 113–118. doi: 10.1007/s00223-009-9256-4.
55. Chen J., Long F. Beta-catenin promotes bone formation and suppresses bone resorption in postnatal growing mice. *J. Bone Miner. Res.* 2013 May; 28(5):1160–9. doi: 10.1002/jbmr.1834.
56. Haasters F., Docheva D., Gassner C. et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 452(1): 118–23. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.055.
57. Devlin R.D., Du Z., Pereira R.C., Kimble R.B. et al. Skeletal overexpression of noggin results in osteopenia and reduced bone formation. *Endocrinology.* 2003; 144(5): 1972–8. doi: 10.1210/en.2002-220918
58. Moffett S.P., Dillon K.A., Yerges L.M. et al. Identification and association analysis of single nucleotide polymorphisms in the human noggin (NOC) gene and osteoporosis phenotypes. *Bone.* 2009; 44(5): 999–1002. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.024.
59. Gazzero E, Pereira R.C., Jorgetti V. et al. Skeletal overexpression of gremlin impairs bone formation and causes osteopenia. *Endocrinology.* 2005; 146(2): 655–665. doi: 10.1210/en.2004-0766.
60. Cheung C., Lau K.S., Sham P.C., Tan K.C., Kung A.W. Genetic variants in GREM2 are associated with bone mineral density in a southern Chinese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Sep; 98(9): E1557–1561. doi: 10.1210/jc.2013-1983.
61. Mizuno A., Amizuka N., Irie K. et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 247: 610–5.
62. Mainini G., Incoronato M., Urso L. et al. Serum osteoprotegerin correlates with age and bone mass in postmenopausal, but not in fertile age women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011; 38(4): 355–9.
63. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF-alpha. *Calcif Tissue Int.* 1999; 64: 1–7.
64. Yuan F.L., Li X., Lu W.G. et al. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39(1): 771–4. doi: 10.1007/s11033-011-0797-z.
65. Sato K., Suematsu A., Okamoto K. et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.* 2006; 203(12): 2673–82. doi: 10.1084/jem.20061775.
66. Tyagi A.M., Srivastava K., Mansoori M.N. et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44552. doi: 10.1371/journal.pone.0044552.
67. Zhao R. Immune regulation of bone loss by Th17 cells in oestrogen-deficient osteoporosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013 Nov; 43(11): 1195–202. doi: 10.1111/eci.12158.
68. Eastell R., Hannon R.A. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67(2): 157–62. doi: 10.1017/S002966510800699X.
69. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P. et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med.* 2013 Aug 29; 11: 201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.



Статья получена/Article received 15.01.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
26.02.2018 г.

В.И. Шевцова*, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, А.Н. Шевцов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Воронеж, Россия

УРОВЕНЬ ЦИНКА И ЕГО ФРАКЦИЙ КАК ОТРАЖЕНИЕ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

V.I. Shevcova*, A.A. Zujkova, A.N. Pashkov, A.N. Shevcov

Burdenko Voronezh State Medical University, Department of polyclinic therapy and general medical practice, Voronezh, Russia

LEVEL OF ZINC AND ITS FRACTIONS AS REFLECTION OF A CONDITION OF ANTIOXIDANT SYSTEM AT THE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Резюме

Цель. Оценить возможность использования цинка и его фракций как показателя, отражающего состояние антиоксидантной системы у больных ХОБЛ и лиц из групп риска. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с ХОБЛ, а также курящие и некурящие здоровые люди. Всем принявшим участие в исследовании была проведена спирометрия с определением показателя $ОФВ_1$ и последующим расчетом $ОФВ_1\%$ от должного, определены исследуемые показатели. С учетом важности занимаемой роли при формировании ХОБЛ оксидативного стресса были определены уровень активности основного фермента антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы; уровень цинка и его фракций как основного компонента фермента, а также альбумина как основного транспортера метаболически активного цинка. Введен показатель «доля связанной фракции цинка» для определения изменений во фракциях цинка. **Результаты.** Определено, что у курящих пациентов с минимальными нарушениями функции внешнего дыхания изменения показателей аналогичны таковым у пациентов с ХОБЛ. Также выявлены статистически значимые отличия в уровне исследуемых показателей у некурящих пациентов. С использованием корреляционного анализа Спирмена определены достоверные высокие корреляционные связи между $ОФВ_1\%$ от должного и уровнем активности супероксиддисмутазы, а также между уровнем активности супероксиддисмутазы и общим уровнем цинка, а также цинком связанным, что подтверждает гипотезу о возможности использования уровня цинка и его фракций в качестве показателя, отражающего состояние антиоксидантной системы у курящих лиц при скрининговых исследованиях.

Ключевые слова: антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, цинк, пулы цинка, курение, скрининг, спирометрия

Для цитирования: Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Шевцов А.Н. УРОВЕНЬ ЦИНКА И ЕГО ФРАКЦИЙ КАК ОТРАЖЕНИЕ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 111-116. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-111-116

Abstract

Objective. To estimate a possibility of use of zinc and its fractions as the indicator reflecting a condition of antioxidant system at sick HOBL and persons from risk groups. **Materials and methods.** Patients with COPD, smokers and non-smoking healthy people have participated in a research. Everything participated in a research has carried out spirometry with definition of an indicator of FEV_1 and the subsequent calculation of $FEV_1\%$ of due. Taking into account importance of the occupied role when forming COPD of an oxidative stress have been determined the level of activity of the main enzyme of antitoxikidantny protection — superoxide dismutases; level of zinc and its fractions as main component of enzyme and also albumine as main transporter of metabolic active zinc. The indicator "a share of the related fraction of zinc" for definition of changes in fractions of zinc is entered.

*Контакты/Contacts. E-mail: shevVI17@yandex.ru

Results of the study. It is defined that at the smoking patients with the minimum malfunction of external breath of change of indicators are similar to that at patients with COPD. Statistically significant differences in the level of the studied indicators at non-smoking patients are also revealed. With use of the correlation analysis of Spirmen reliable high correlation communications between $FEV_1\%$ from due and activity level superoxide dismutases and also between activity level superoxide dismutases and the general level of zinc and also zinc connected are defined that confirms a hypothesis of a possibility of use of level of zinc and its fractions as the indicator reflecting a condition of antioxidant system at the smoking persons at screening researches.

Key words: *antioxidant system, superoxide dismutase, zinc, zinc pools, smoking, screening, spirometry*

For citation: Shevcova V.I., Zujkova A.A., Pashkov A.N., Shevcov A.N. LEVEL OF ZINC AND ITS FRACTIONS AS REFLECTION OF A CONDITION OF ANTIOXIDANT SYSTEM AT THE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 111-116. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-111-116

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-111-116

СОД — супероксиддисмутаза, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

В новых рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) приведено новое определение нозологии, причем внимание рабочей группы GOLD сфокусировано на факторах риска развития этого заболевания, в частности курении. Курящие люди образуют группу риска по развитию ХОБЛ и требуют изучения патофизиологических изменений, характерных для этой патологии [1].

Оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ. Большое количество веществ, обладающих свободнорадикальным потенциалом, имеется в сигаретном дыме, а также образуется при активации воспалительных клеток [2, 3]. Известно, что процессы пероксидации участвуют в процессе спазмирования гладкомышечных клеток бронхов и сгущении бронхиального секрета, что приводит к утяжелению течения заболевания [4].

Эффекты оксидативного стресса разнообразны: происходит инактивация антипротеиназ, инициируется эндотелиальная дисфункция, происходит ремоделирование сосудов, фиброз [5].

Каталаза, супероксиддисмутаза, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, витамин Е относятся к веществам, контролирующим процессы пероксидации. При ХОБЛ их уровень падает, что некоторые исследователи объясняют истощением антиоксидантной защиты при длительно протекающем окислительном стрессе [6, 7].

Представляет клинический интерес тот факт, что нарушения свободно-радикального окисления наличествуют у курильщиков в доклиническую стадию [6-8].

Супероксиддисмутаза (СОД), являясь одним из компонентов антирадикальной защиты, является цинксодержащим ферментом [9]. Установлено, что дефицит цинка ухудшает синтез СОД, что приводит к увеличению выраженности оксидативного стресса [10].

В связи с этим, целью нашего исследования явилось определение уровня цинка, его фракций, уровня активности супероксиддисмутазы у больных ХОБЛ, а также курящих и некурящих здоровых лиц. В задачи исследования входило определение уровня активности СОД, альбумина, общего уровня цинка и его фракций у исследуемых лиц и определение корреляционных связей между исследуемыми показателями.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8», ООО «Медицинский центр профессиональной патологии». В исследовании после заполнения информированного согласия приняли участие 30 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ, без сопутствующей патологии, 20 мужчин и 10 женщин (средний возраст $55,8 \pm 6,78$ лет), госпитализированных в декабре 2016 — январе 2017 г., а также 90 здоровых людей, прошедших периодический медицинский осмотр: 48 мужчин и 42 женщин (средний возраст $43,7 \pm 7,17$ лет). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Данные спирометрии пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ получены с использованием спирометра «Диамант».

Здоровые пациенты заполняли специально разработанную анкету для определения статуса курения. Далее активные курильщики вносили данные о количестве ежедневно выкуриваемых сигарет и продолжительности курения для расчета индекса курильщика. Те, кто в настоящее время не курил, отвечали на вопросы о курении в прошлом, а также о факте пассивного курения на улице, работе или дома. Также запрашивалось наличие хронической патологии

(имеющие хронические заболевания исключались из исследования для верификации влияния курения на определяемые параметры). Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью портативного спирометра Спиротест УСПЦ-1 (производства Россия) с определением показателя $ОФВ_1$ и последующим расчетом показателей $ОФВ_1\%$ от должного. Всем пациентам производился забор крови.

Измерение общего уровня цинка калориметрическим методом на приборе RAL Clima MC-45 с использованием наборов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн». В опытной пробе к 1,0 мл монореагента добавляли 0,05 мл сыворотки крови, в калибровочной пробе — 0,05 мл калибратора и в холостой пробе — 0,05 мл бидистиллированной воды. Далее фотометрировали при длине волны равной 560 нм и производили расчет по следующей формуле:

$$C = A_{оп}/A_{кал} \times 30,6 \text{ [мкмоль/л]}$$

Для измерения связанного цинка производилось осаждение белков трихлоруксусной кислотой, затем центрифугирование и измерение содержания цинка по описанной выше методике.

Измерение уровня альбумина также производилось с использованием наборов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн».

Определение уровня активности СОД производилось на приборе Spekol Carl Zeiss Ena с хемилуминисцентной приставкой. К 2,7 мл буфера добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина 3 мкл сыворотки крови (3 мкл дистиллированной воды в контроле).

Расчет производился по формуле:

$$\% \text{ гашения} = 100 - \text{опыт} \times 100 / \text{контроль}$$

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statisti-

са 6.0 и использованием Н-критерия Краскела–Уоллиса, поскольку необходимо было сравнить четыре независимые выборки. Н-критерий Краскела–Уоллиса — это обобщение критерия Манна–Уитни на случай для более двух независимых выборок. Критерий не требует предположения о нормальности распределения. Нулевая гипотеза H_0 — между выборками существуют лишь случайные различия. Альтернативная гипотеза H_1 — между выборками существуют неслучайные различия по уровню исследуемого признака. Отличия между группами считались достоверными при $p \leq 0,05$. Также был использован корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (r). Коэффициент r интерпретировался следующим образом: очень слабая корреляционная связь ($0 < r \leq 0,3$); слабая корреляционная связь ($0,3 < r \leq 0,5$); средняя корреляционная связь ($0,5 < r \leq 0,7$); высокая корреляционная связь ($0,7 < r \leq 0,9$); очень высокая корреляционная связь ($0,9 < r \leq 1$).

Результаты исследования и их обсуждение

После анализа анкетных данных и результатов спирометрии (табл. 1) все исследуемые были разделены на 4 группы: 1 — курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ ($N=35$, средний возраст $55,8 \pm 6,78$ лет), 2 — курящие с минимальными нарушениями ФВД ($ОФВ_1\%$ от должного в пределах от 80 до 70%) ($N=25$, средний возраст $45,6 \pm 5,79$ лет), 3 — курящие с сохранной ФВД ($N=30$, средний возраст $41,8 \pm 7,97$ лет), 4 — курящие пассивно ($N=30$, средний возраст $42,4 \pm 9,31$ лет).

При проведении профилактического медицинского осмотра у 5 курящих пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, выявлено снижение показателя $ОФВ_1\%$ от должного менее 70%. Ввиду этого, данные пациенты были отнесены к группе 1 (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ).

Таблица 1. Результаты спирометрии лиц, принявших участие в исследовании
Table 1. Results of spirometry of the persons who have participated in a research

	Статистические показатели/ Statistics	ОФВ ₁ (л)/ FEV ₁ (l)	ОФВ ₁ % от должного/ FEV ₁ % from due (%)
1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	$M \pm m$ мин-макс/min-max	$1,68 \pm 0,61$ 0,91-3,20	$48,6 \pm 10,5$ 33,0-69,0
2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)/ 2 group (smokers with the minimal spirometry violations)	$M \pm m$ мин-макс/min-max	$2,99 \pm 0,45$ 2,04-3,59	$74,3 \pm 3,0$ 71,0-79,0
3 группа (курящие с сохранной ФВД)/ 3 group (smokers with normal spirometry)	$M \pm m$ мин-макс/min-max	$3,01 \pm 0,63$ 2,10-4,42	$84,8 \pm 3,6$ 80,0-96,0
4 группа (курящие пассивно)/ 4 group (the passive smokers)	$M \pm m$ мин-макс/min-max	$2,85 \pm 0,57$ 82,0-95,0	$88,2 \pm 3,1$ 82,0-95,0

Таблица 2. Уровни активности супероксиддисмутазы и альбумина в крови у исследуемых из разных групп наблюдения (мкМ)

Table 2. Activity levels superoxide dismutases and albumine in blood at investigated from different groups (mcM)

		1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	4 группа (курящие пассивно)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)
СОД/ Superoxide dismutase	M±σ	36,02±2,77	39,85±1,63	43,47±5,06	52,66±2,71*
	min-max	32,0-45,6	36,8-43,7	37,4-55,6	48,9-57,9
Альбумин/ Albumin	M±σ	32,57±2,87	37,77±3,40	42,02±4,57	47,88±1,94**
	min-max	32,6-27,6	33,6-43,7	33,4-49,6	42,9-51,9

Примечания: * — различия уровня СОД в исследуемых группах значимы при $p=0,004$; ** — различия уровня альбумина в исследуемых группах значимы при $p=0,004$ / **Note:** * — differences of the SOD level in the studied groups are significant at $p=0,004$; ** — differences of the albumin level in the studied groups are significant at $p=0,004$

На первом этапе у исследуемых лиц были определены уровни активности супероксиддисмутазы как основного фермента антиоксидантной защиты и альбумина как основного переносчика метаболически активной фракции цинка, способной принять участие в синтезе ферментов при необходимости (табл. 2).

Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса для нескольких независимых групп. Выявлены статистические различия в уровне активности супероксиддисмутазы ($N=91,5898$, при $p=0,01$) и альбумина ($N=90,812$, при $p=0,01$) в различных группах.

Уровень активности СОД лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) достоверно выше, чем в остальных группах, в связи с активными патофизиологическими изменениями с участием фермента. При этом уровень активности СОД у курящих лиц (группа 2 — курящие с минимальными нарушениями ФВД и 3 — курящие с сохранной ФВД) достоверно не отличается. Также обращает на себя внимание тот факт, что уровень активности СОД у некурящих из 4 группы (курящие пассивно) значимо ниже, чем у курящих (2 и 3 группы). Выявленные закономерности можно интерпретировать как активацию антиоксидантной защиты с участием СОД.

При анализе содержания альбумина в крови исследуемых лиц выявлены следующие различия: уровень альбумина у здоровых курящих пациентов из 2 и 3 группы (курящие с минимальными нарушениями ФВД и 3 курящие с сохранной ФВД) достоверно выше, чем у лиц 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ), что можно интерпретировать как активацию транспорта метаболически активного цинка для удовлетворения потребности в микроэлементах для синтеза ферментов, которые обуславливают патогенетические изменения в дыхательных путях.

С целью подтверждения значимости полученных показателей для патофизиологических реакций при формировании ХОБЛ выполнен корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициентов ранговой корреляции.

Для верификации значимости изменений показателя «активность СОД» при формировании обструкции дыхательных путей, сопровождающейся изменением функции внешнего дыхания, была исследована зависимость показателя «активность СОД» и ОФВ₁% от должного (рис. 1). Выявлена достоверная высокая положительная корреляционная связь ($r=0,80$, при $p=0,01$).

В ходе корреляционного анализа получено следующее уравнение:

$$\text{ОФВ}_1\% = -11,0021 + 1,9585 \times \text{СОД} \quad (r=0,80, \text{ при } p=0,01),$$

где ОФВ₁% от должного — объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должного, СОД — активность супероксиддисмутазы

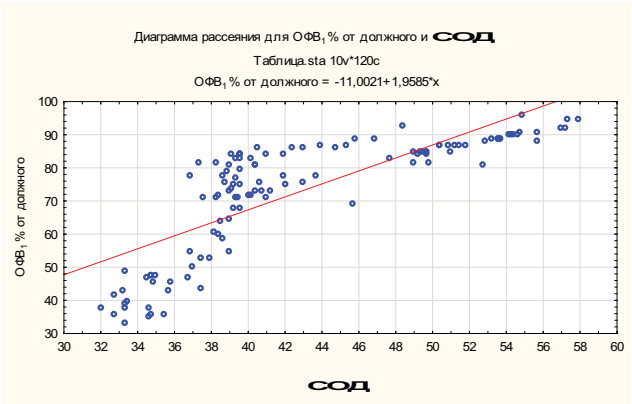


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния для ОФВ₁% от должного и СОД
Figure 1. The chart of dispersion for FEV₁% from due and superoxide dismutase

Выявленные закономерности подтверждают роль СОД в формировании патогенетических изменений в дыхательных путях больных ХОБЛ.

На следующем этапе был проанализирован уровень цинка и его фракций. Также был определен показатель «доля связанной фракции цинка» для верификации изменений в пулах цинка, а именно перехода части свободного пула в пул связанного (метаболически активного, необходимого для синтеза цинксо-держающих ферментов) (табл. 3).

При статистической обработке полученных результатов выявлены достоверные различия исследуемых показателей в группах (H=92,322, при $p=0,01$ для общего цинка, H=90,355, при $p=0,01$ — для связанной фракции, H=99,748, при $p=0,01$ — для свободной фракции, H=104,523, при $p=0,01$ — для доля связанной фракции цинка), причем общий уровень цинка снижается, а показатель «доля связанной фракции цинка» возрастает в группах параллельно снижению показателя ОФВ₁% от должного ($r>85\%$, при $p<0,05$) (рис. 2, 3).

Таблица 3. Уровень цинка и его фракций в крови у исследуемых из разных групп наблюдения (мкМ)
Table 3. Level of zinc and its fractions in blood at investigated from different groups (mcM)

		1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)	4 группа (курящие пассивно)/ 1 group (the smoking patients with the diagnosis of COPD)
Общий уровень цинка/ General level of zinc	M±σ	11,60±2,62	15,54±1,52	17,50±2,54	22,49±2,17*
	min-max	6,98-18,20	12,30-17,90	13,60-23,40	19,10-27,00
Связанная фракция цинка/ Related fraction of zinc	M±σ	10,73±2,35	14,14±1,37	15,65±2,14	19,74±1,63**
	min-max	6,50-16,63	11,17-16,20	12,28-20,60	17,25-23,27
Свободная фракция цинка/ Free fraction of zinc	M±σ	0,87±0,28	1,40±0,15	1,86±0,46	2,75±0,56***
	min-max	0,48-1,57	1,11-1,70	1,32-3,23	1,85-3,73
Доля связанной фракции цинка/ Share of the related fraction of zinc	M±σ	92,6±0,7	91,0±0,2	89,5±1,2	87,9±1,3****
	min-max	91,4-93,7	90,5-91,4	86,0-90,5	86,2-90,3

Примечания: * — различия общего уровня цинка в исследуемых группах значимы при $p=0,001$; ** — различия уровня связанного цинка в исследуемых группах значимы при $p=0,001$, *** — различия уровня свободного цинка в исследуемых группах значимы при $p=0,001$, **** — различия доли связанной фракции цинка в исследуемых группах значимы при $p=0,001$;
Note: * — differences general level of zinc are significant at $p=0,001$; ** — differences related fraction of zinc are significant at $p=0,001$, *** — differences free fraction of zinc are significant at $p=0,001$, **** — differences share of the related fraction of zinc are significant at $p=0,001$

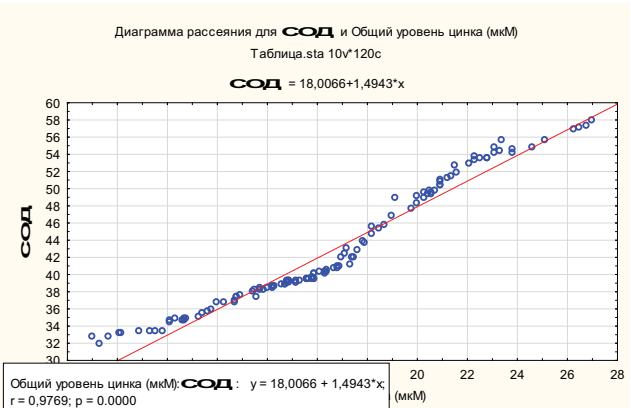


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния для общего уровня цинка и СОД
Figure 2. The chart of dispersion for the general level of zinc and superoxide dismutase

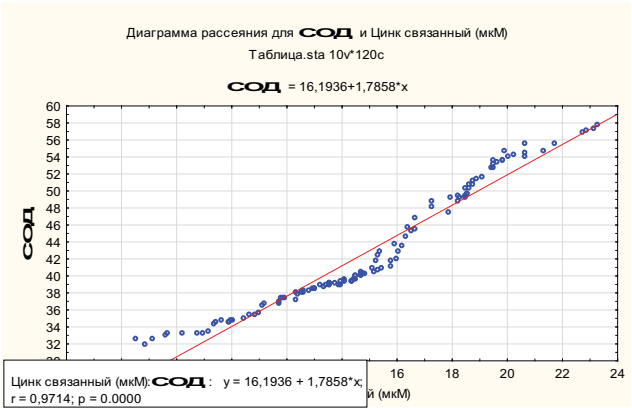


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния для связанного цинка и СОД
Figure 3. The chart of dispersion for the related zinc and superoxide dismutase

При выполнении корреляционного анализа Спирмена с расчетом коэффициентов ранговой корреляции получены следующие корреляционные уравнения:

$$\text{SOD} = 18,0066 + 1,4943 \times \text{Zn}_{\text{общий}} \\ (\text{r}=0,98, \text{ при } \rho=0,01),$$

$$\text{SOD} = 16,1936 + 1,7858 \times \text{Zn}_{\text{связанный}} \\ (\text{r}=0,97, \text{ при } \rho=0,01)$$

Выявленные в нашем исследовании достоверные различия в уровне активности супероксиддисмутазы, цинка и его пулов, а также введенного в исследовании параметра «доля связанной фракции цинка» и высокие достоверные корреляционные связи между исследуемыми показателями делают возможным использование уровня цинка и его фракций в качестве показателя, отражающего состояние антиоксидантной системы лиц из групп риска по развитию ХОБЛ.

Выводы:

1. В ходе исследования выявлены достоверные статистически значимые различия в уровне активности супероксиддисмутазы, альбумина, а также общем уровне цинка и его пулов.
2. Определены корреляционные уравнения с участием исследуемых показателей и показателя ОФВ₁% от должного ($r > 85\%$, при $\rho < 0,05$), что свидетельствует о значимости исследуемых параметров в патогенезе ХОБЛ.
3. Уровень цинка и его фракций может быть использован в качестве показателя, отражающего состояние антиоксидантной системы у курящих лиц при скрининговых исследованиях.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2017
2. Петрова И.В., Аль-Табиб М.М., Фархутдинов Р.Р. Изменение процессов свободнорадикального окисления под действием табачного дыма in vitro и in vivo. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 6(8): 165-167.
Petrova I.V., Al'-Tabib M.M., Farhutdinov R.R. Change of processes of free radical oxidation under the influence of tobacco in vitro and in Vivo. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013; 6(8): 165-167 [in Russian].
3. Григорьева Н.Ю. Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Григорьева Н.Ю. Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. ХОБЛ: новое о патогенетических механизмах. Современные технологии в медицине. 2011; 1: 112-116.
Grigor'eva N.Ju. Kuznecov A.N., Sharabrin E.G. COPD — new about pathogenetic mechanisms. Sovremennye tehnologii v medicine. 2011; 1: 112-116 [in Russian].
4. Кокосов А.Н., ред. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб; 2002; 286 с.
Kokosov A.N., ed. Chronic bronchitis and obstructive pulmonary disease. SPb; 2002; 286 p. [in Russian].
5. Вознесенский Н.В.. Антиоксидантные свойства и клиническая эффективность флуимуцила (N-ацетилцистеина) при ХОБЛ. Практическая пульмонология. 2004; 3:39-41.
Voznesenskij N.V. Antioxidatic properties and clinical performance of Fluimucilum (N-Acetylcysteine) at COPD. Prakticheskaja pul'monologija. 2004; 3: 39-41 [in Russian].
6. Макарова Е.В., Вахламов В.А., Варварина Г.Н.. Особенности корреляционных связей между параметрами функции внешнего дыхания и состоянием системы антиоксиданты-оксиданты у молодых курильщиков. Медицинский альманах. 2015; 2(37):145-148.
Makarova E.V., Vahlamov V.A., Varvarina G.N.. Features of correlation communications between parameters of function of external breath and a condition of system antioxidants-oxidizers at young smokers. Medicinskij al'manah. 2015; 2(37): 145-148 [in Russian].
7. Мирсаева Г.Х., Камаева Э.Р., Камиллов Ф.Х. Состояние перекисного окисления липидов в тромбоцитах и антиоксидантный статус у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени тяжести заболевания. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 3(8): 49-52.
Mirsaeva G.H., Kamaeva E.R., Kamilov F.H. Condition of peroxide oxidation of lipids in platelets and the antioxidant status at patients with a chronic obstructive lung disease depending on severity of a disease. Medicinskij vestnik bashkortostana. 2013; 3(8): 49-52 [in Russian].
8. Макарова Е.В., Вахламов В.А., Шония М.Л.. Выявление предикторов развития воспалительного процесса в бронхах начинающих курильщиков. Клиническая медицина. 2015; 3 (7): 77-83.
Makarova E.V., Vahlamov V.A., Shonija M.L.. Identification of predictors of development of inflammatory process in bronchial tubes of the beginning smokers. Klinicheskaja medicina. 2015; 3 (7): 77-83 [in Russian].
9. Prasad A.S. Zinc is an oxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. Frontiers in nutrition. 2014; 1(14): 1-10.
10. Ranasinghe P. Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-anlysis. Nutrition & Metabolism. 2015; 16.

A

Статья получена/Article received 21.12.2017 г.
Принята к публикации/Adopted for publication 05.02.2018 г.

Е.И. Панова¹, А.О. Ковалева*¹, Ю.В. Катынова², Е.П. Говоркова²¹ — Кафедра эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород, Россия² — ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Нижегородской области», Нижний Новгород, Россия

ТРЕВОЖНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

E.I. Panova¹, A.O. Kovaleva*¹, Y.V. Katynova², E.P. Govorkova²¹ — Department of Endocrinology and Internal Diseases of State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia² — Hospital of «The health care of the Ministry of internal Affairs of Russia Nizhny Novgorod region», Nizhny Novgorod, Russia

ANXIETY SYNDROME IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY AND ITS EFFECT ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Резюме

Цель исследования: выявить распространенность тревожного синдрома у молодых мужчин (трудоспособного возраста) с артериальной гипертензией (АГ), сравнить его частоту в зависимости от наличия и отсутствия ожирения (ОЖ), а также проследить связь его наличия с показателями ремоделирования миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии и с особенностями пищевого поведения. **Материалы и методы:** в обследование вошли 80 пациентов с АГ, госпитализированных в связи с ухудшением течения заболевания, а также для планового обследования. В зависимости от индекса массы тела все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: 1 — с ожирением, 2 — контроль. Все исследуемые прошли анкетирование опросниками с целью выявления личностной и ситуационной тревожности, а также различных типов нарушения пищевого поведения. **Результаты и обсуждения:** в ходе проведенного исследования было установлено, что наличие ОЖ у пациентов с АГ ассоциируется с включением таких патологических механизмов, как тревожность, которые в свою очередь ведут к прогрессированию миокардиальной патологии, в частности ремоделированию миокарда. Существенно, что сам тревожный синдром при ОЖ напрямую ассоциирован с ограничительным и экстернальным типом нарушения пищевого поведения. **Заключение:** своевременное выявление высокого уровня тревожности, а также отклонений в пищевом поведении при ОЖ путем тестирования пациентов открывает перспективы оптимизации лечения с использованием не только медикаментозных факторов, но и психокорректирующих воздействий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, тревожность, нарушение пищевого поведения

Для цитирования: Панова Е.И., Ковалева А.О., Катынова Ю.В., Говоркова Е.П. ТРЕВОЖНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 117-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-117-122

Abstract

Purpose of the study: The aim of the study was to reveal the prevalence of anxiety syndrome in young men (working age) with arterial hypertension (AH), to compare its frequency depending on the presence and absence of obesity (OB), and also to trace its connection with the parameters of left ventricular myocardial remodeling according to echocardiography and with eating behavior. **Materials and methods:** The examination included 80 patients with AH hospitalized in connection with the deterioration of the course of the disease, as well as for routine examination. Depending on body mass index, all examined patients were divided into 2 groups: 1- with obesity, 2-control. All examinees were questionnaires with questionnaires to identify personal and situational anxiety, as well as various types of eating disorders. **Results and discussion:** In the course of the study, it was found that the presence of coolant in patients with AH is associated with the inclusion of pathological mechanisms such as anxiety, which in turn lead to the progression of myocardial pathology, in particular myocardial remodeling. It is significant that the anxiety syndrome in OB is directly associated with the restrictive and external type of eating disorders. **Conclusion:** timely detection of a high level of anxiety, as well as abnormalities

in nutritional behavior with OB by testing patients opens up prospects for optimizing treatment using not only medicament factors, but also psychocorrecting effects.

Key words: *arterial hypertension, obesity, anxiety, eating disorders*

For citation: Panova E.I., Kovaleva A.O., Katynova Y.V., Govorkova E.P. ANXIETY SYNDROME IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY AND ITS EFFECT ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 117-122. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-117-122

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-117-122

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛТ — личностная тревожность, ОБ — окружность бедер, ОЖ — ожирение, ОТ — окружность талии, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — ситуационная тревожность, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

При наличии артериальной гипертензии (АГ) прогноз пациентов в существенной мере определяется состоянием органов-мишеней, в первую очередь наличием и степенью выраженности гипертрофии миокарда как проявления гипертонического сердца [4]. Так, известно, что АГ является причиной развития фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, прогностически неблагоприятного синдрома, в 80% случаев приводит к гипертрофии левого желудочка, что существенно сказывается на качестве жизни больных [2]. В свою очередь известно, что АГ зачастую сочетается с ожирением, преимущественно абдоминального типа. Представление о связи избытка жировой ткани с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) было сформировано еще более 50 лет назад. Известный клиницист Е.М. Тареев в 1948 г. писал: «Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза — холестерином, мочевой кислотой...» [3]. В то же время в последние годы все активнее обсуждается вопрос о значимости психоэмоциональных аспектов как независимого фактора риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Наиболее значимыми из них являются: депрессия, тревога, индивидуально-личностные черты, социальная изоляция и стресс. В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что тревога увеличивает заболеваемость и смертность от АГ и ишемической болезни сердца, а также осложняет их течение и ухудшает прогноз [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Существенное значение тревожного расстройства в кардиологии подтверждено результатами проспективного 32-летнего исследования, проведенного в США Центром по контролю и профилактике заболеваний [10], которое показало, что при повышении тревожности растет вероятность фатального инфаркта миокарда в 1,9 раза, внезапной смерти — в 4,5 раза.

Параллельно с этим многочисленные социально-эпидемиологические исследования (по данным

ГНИЦ профилактической медицины) показали колоссальный рост психологического стресса. Так, около 70% людей живет в условиях стресса среднего и высокого уровня [11].

В этой связи особое внимание уделяется изучению роли тревоги в развитии АГ. Известно, что АГ — одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которыми страдают, в частности, 25–35% населения России. С одной стороны, опубликованы результаты крупных исследований, демонстрирующие взаимосвязь между симптомами тревоги или депрессии и развитием АГ, с другой — АГ рассматривается как психосоматическое заболевание [12]. В то же время многие авторы указывают на повышенную тревожность, как один из факторов риска развития пищевой аддикции и, как следствие, избыточной массы тела и ожирения [13, 14, 15].

Цель исследования — выявить распространенность тревожного синдрома у молодых мужчин (трудоспособного возраста) с артериальной гипертензией (АГ), сравнить его частоту в зависимости от наличия и отсутствия ожирения (ОЖ), а также проследить связь его наличия с показателями ремоделирования миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и с особенностями пищевого поведения.

Материалы и методы

В обследование вошли 80 пациентов с АГ в возрасте от 34 до 58 лет (средний возраст — 49 [44;54] лет), госпитализированных в связи с ухудшением течения заболевания, а также для планового обследования. Обследование пациентов включило тщательный анализ антропометрических параметров (рост, масса тела, расчет индекса массы тела — ИМТ, измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) с расчетом коэффициента талия-бедро). Для оценки психоэмоционального статуса пациентов было проведено анкетирование, подобранное совместно с ведущими специалистами-психологами центра психодиагностики на базе госпиталя МСЧ МВД России по Нижегородской области. С целью выявления наличия тревожного синдрома все больные прошли

письменный опрос с использованием шкалы личностной и ситуационной тревожности Спилберга-Ханина, а также шкалы Бека для исключения наличия депрессии. Для определения наличия и вида нарушения пищевого поведения использовался голландский опросник пищевого поведения DEBQ. Дополнительные исследования включили эхокардиографию (ЭхоКГ) с расчетом стандартных параметров, суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft) с использованием непараметрических методов: параметры описательной статистики (полученные данные представлены в виде медиан и 25 и 75 перцентилей Ме [25;75]); для суждения о значимости различий между двумя несвязанными выборками использовали критерий Манн-Уитни, анализ корреляционных взаимоотношений осуществлялся с помощью критерия Спирмена. В качестве вероятности ошибки применялась величина $p < 0,05$.

Перед включением в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

В зависимости от ИМТ все обследованные пациенты были разделены на 2 группы:

- 1 (основная) лица с ожирением (ОЖ) — ИМТ ≥ 30 кг/м², 42 человека,
- 2 (контроль) ИМТ < 30 кг/м² — 38 человек.

Сравнительный анализ показателей тревожности в группах пациентов с АГ показал значимо большую выраженность ее у больных с ОЖ (таблица 1).

При сравнении основной и контрольной групп по наличию и уровню депрессии с использованием шкалы Бека было выявлено, что пациенты с ожирением не отличались наличием депрессии, напротив, показатели шкалы депрессии у них были более благоприятными в сравнении с таковыми у лиц с нормальной массой тела (у пациентов с ожирением 4,5 [2;10,5] балла, у пациентов с нормальной массой тела 9 [0;15] балла, $p = 0,32$).

Наличие ОЖ у наших пациентов сопровождалось более выраженными признаками ремоделирования миокарда (таблица 2).

Данная особенность, что вполне логично, корреспондировала с особенностями профиля АД, оцененного в ходе суточного мониторирования (СМАД), продемонстрировавшего значимую разницу в виде более высоких показателей АД у лиц с ОЖ (таблица 3).

В то же время наличие существенной (не в пользу пациентов с ОЖ) разницы в уровне тревожности диктует целесообразность вопроса: есть ли связь уровня тревожности показателями ЭхоКГ, свидетельствующими о ремоделировании миокарда? Для ответа на данный вопрос мы провели корреляционный анализ степени выраженности ЛТ и СТ с показателями ЭхоКГ в группах пациентов с наличием и отсутствием ОЖ (таблица 4).

Как видно из приведенной таблицы, наличие тревожного синдрома у пациентов с ОЖ значимо коррелировало с показателями ЭхоКГ, свидетельствующими о наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — ТМЖП, ММ, в то время как у больных с нормальной массой тела (при проведении аналогичного анализа) такой корреляции не выявлено.

Таким образом, тревожный синдром, значительно чаще выявляемый у больных с АГ, протекающей на фоне ожирения, коррелирует с показателями ремоделирования ЛЖ.

При анализе причин столь высокого уровня тревожности в группе пациентов с АГ и ожирением было обращено пристальное внимание на нарушение пищевого поведения, которое, как известно, является пусковым механизмом развития и прогрессирования ОЖ. Нами было установлено, что доминирующими типами нарушения пищевого поведения в обеих группах являются ограничительное и экстернальное. Наличие и вид нарушения пищевого поведения оценивался путем анкетирования с использованием опросника DEBQ. Для ответа на вопрос: «Существует ли взаимосвязь между уровнем тревожности и нарушением пищевого поведения?» — нами был проведен корреляционный анализ (таблица 5). Эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения в связи с его редкой встречаемостью в расчет не принимался.

Как видно из таблицы между личностной тревожностью и нарушениями пищевого поведения установлена прямая корреляционная связь.

В то же время по результатам корреляции Спирмена в группе пациентов с АГ и нормальной массой тела взаимосвязи между тревожностью и нарушением пищевого поведения не отмечалось (таблица 6).

На основании проведенного исследования можно заключить, что наличие ОЖ у пациентов с АГ ассоциируется с включением дополнительных, помимо известных гормонально-метаболических и гемодинамических, патологических механизмов, ведущих к прогрессированию миокардиальной патологии, в частности, тревожности, связь которой с ремоделированием миокарда выявило наше исследование; существенно, что тревожный синдром при ОЖ

Таблица 1. Сравнение пациентов с ожирением и нормальной массой тела по выраженности тревожности
Table 1. Comparisons of patients with obesity and normal body weight according to the severity of anxiety

Показатель/ Characteristic	1 группа (с ожирением)/ group 1(with obesity) N=42	2 группа (без ожирения)/ group 2 (normal body weight) N=38	P
Ситуационная тревожность (СТ), баллы/ Situational anxiety (SA), scores	39.5[36;42]	36[28;38]	0,0028
Личностная тревожность (ЛТ), баллы/ Personal anxiety (PA), scores	39[36;43.5]	33.5[29;36]	0,000008

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей ЭХОКГ у пациентов с АГ при наличии и отсутствии ОЖ
Table 2. Comparative characteristics of indices of ECHOCG in patients with hypertension in the presence and absence of coolant:

Данные/ Characteristic	1 группа (с ожирением)/ group 1 (with obesity) N=42	2 группа (без ожирения)/ group 2 (normal body weight) N=38	ρ
Фракция выброса/Ejection fraction, %	62[56;65]	65[59;66]	0,09
Толщина стенки левого предсердия, мм/ Left atrium, mm	40[38;45]	36[34;44]	0,0002
Толщина стенки правого предсердия, мм/ Right atrium, mm	32[28;38]	31[28;38]	0,96
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм/Terminal diastolic size, mm	50[48;53.5]	50[47;52]	0,51
Конечный систолический размер левого желудочка, мм/Terminal systolic size, mm	33[31;38]	33[30;36]	0,3
Толщина стенки правого желудочка, мм/ Right ventricle, mm	30[23;30]	25[23;28]	0,04
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл/Terminal diastolic volume, ml	119[110;155]	122.5[113;137]	0,97
Конечный систолический объем левого желудочка, мл/Terminal systolic volume, ml	45.5[41.5;78]	40.5[35;50]	0,08
Толщина межжелудочковой перегородки, мм/Thickness of interventricular septum, mm	14[12.5;15]	11[11;13]	0,000004
Толщина задней стенки левого желудочка, мм/Thickness of the posterior wall of the left ventricle, mm	13[11.5;14.5]	11[10;12]	0,00003
Масса миокарда, г/Myocardial mass, g	279[233;329]	195[180;228]	0,00001
Индекс массы миокарда/ Myocardial mass index	121[112;128]	99.5[91;116]	0,00008

Таблица 3. Сравнение показателей суточного мониторирования АД у пациентов с ожирением и нормальной
массой тела
Table 3. Comparison of indicators of daily monitoring of AD in patients with obesity and normal body weight

Данные/ Characteristic	Пациенты с ожирением/ with obesity N=42	Пациенты без ожирения/ normal body weight N=38	p-level
Среднее дневное САД/Mean day SBP	131[126;145]	128[119;136]	0,045227
Среднее пульсовое АД/Average pulse BP	46[41;51]	42[38;45]	0,027034
Максимальное дневное САД/ Maximum SBP day	163.5[151;180.5]	152[142;165]	0,024400
Максимальное ночное САД/ Maximum SBP Night	133[123;144]	100[87;103]	0,049362
Максимальное суточное САД/ Maximum SBP twenty-four hours	164[151;181]	11.5[9;15.5]	0,036122
Вариабельность дневного ДАД/ Variability of DBP day	10[8;12]	31[23;39]	0,064068
Вариабельность ночного ДАД/ Variability of SBP night	10[8;11]	13[9;24]	0,005733

Таблица 4. Корреляция ЛТ и СТ с показателями ЭхоКГ у больных с ОЖ

Table 4. Correlation of PA and SA with indicators of Echocardiography in patients with the coolant

Связь показателей/Communication indicators	Spearman	p-level
СТ & ФВ/SA & Ejection fraction	0,146654	0,342143
СТ & ЛП/SA & Left atrium	-0,034260	0,825267
СТ & ПП/SA & right atrium	0,117759	0,457648
СТ & ЛЖ (КДР)/SA& Terminal diastolic size	-0,032788	0,834665
СТ & ЛЖ (КСР)/SA& Terminal systolic size	-0,019137	0,904252
СТ & ПЖ/SA & Right ventricle	-0,147244	0,352092
СТ & КДО/SA & Terminal diastolic volume	0,003433	0,986169
СТ & КСО/SA & Terminal systolic volume	-0,002759	0,989104
СТ & ТМЖП/SA & Thickness of interventricular septum	0,101104	0,518859
СТ & ТЗСЛЖ/SA & Thickness of the posterior wall of the left ventricle	0,112443	0,472823
СТ & ММ/SA & Myocardial mass	-0,108641	0,493436
СТ & ИММ/SA & Myocardial mass index	-0,019942	0,900245
ЛТ & ФВ/PA & Ejection fraction	0,062631	0,686297
ЛТ & ЛП/PA & Left atrium	0,280526	0,065116
ЛТ & ПП/PA & right atrium	0,205761	0,191118
ЛТ & ЛЖ (КДР)/PA & Terminal diastolic size	0,259936	0,092305
ЛТ & ЛЖ (КСР)/PA& Terminal systolic size	0,203187	0,196851
ЛТ & ПЖ/PA & Right ventricle	0,093394	0,556342
ЛТ & КДО/PA & Terminal diastolic volume	0,298297	0,123118
ЛТ & КСО/PA & Terminal systolic volume	0,237637	0,232649
ЛТ &ТМЖП/PA & Thickness of interventricular septum	0,356764	0,018855
ЛТ & ТЗСЛЖ/PA & Thickness of the posterior wall of the left ventricle	0,217646	0,160911
ЛТ & ММ/PA & Myocardial mass	0,379165	0,013273
ЛТ & ИММ/PA & Myocardial mass index	0,256466	0,101113

Примечание: ФВ — фракция выброса, ЛП — толщина стенки левого предсердия, ПП — толщина стенки правого предсердия, ЛЖ (КДР) — конечный диастолический размер левого желудочка, ЛЖ (КСР) — конечный систолический размер левого желудочка, ПЖ — толщина стенки правого желудочка, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО — конечный систолический объем левого желудочка, ТМЖП -толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ММ — масса миокарда, ИММ — индекс массы миокарда

Таблица 5. Корреляция уровня тревожности с различными типами нарушений пищевого поведения у пациентов с АГ и ожирением

Table 5. Correlation of anxiety level with different types of eating disorders in patients with arterial hypertension and obesity

Тип тревожности/ Type of anxiety	Тип нарушения пищевого поведения/ Type of disorder	Spearman	p-level
СТ/SA	Ограничительное/Restrictive	0,110367	0,475723
СТ/SA	Экстернальное/External	0,048511	0,757386
ЛТ/PA	Ограничительное/Restrictive	0,245634	0,010801
ЛТ/PA	Экстернальное/External	0,340439	0,025495

Таблица 6. Корреляция уровня тревожности с различными типами нарушений пищевого поведения с пациентов с АГ и нормальной массой тела

Table 6. Correlation of the level of anxiety with various types of eating disorders from patients with AH and normal body weight

Тип тревожности/ Type of anxiety	Тип нарушения пищевого поведения/ Type of disorder	Spearman	p-level
СТ/SA	Ограничительное/Restrictive	0,226461	0,197781
СТ/SA	Экстернальное/External	0,115263	0,516258
ЛТ/PA	Ограничительное/Restrictive	0,111605	0,529750
ЛТ/PA	Экстернальное/External	0,106006	0,550719

ассоциирован напрямую с отклонениями в пищевом поведении, такими как ограничительный и экстернальный тип. Остается неясным вопрос о первичности данных нарушений: являются ли нарушения пищевого поведения первичными, ведущими к тревожности или, напротив, тревожность провоцирует аномалии пищевого поведения.

С практической точки зрения важно своевременно выявлять данные нарушения и проводить адекватную коррекцию не только АД, но и психоэмоционального статуса, что, возможно, позволит повысить эффективность лечения.

Выводы

1. Больные с АГ, протекающей на фоне ОЖ, отличаются повышенной тревожностью в сравнении с пациентами с нормальной массой тела.
2. Наличие личностной и ситуационной тревожности у пациентов с ожирением коррелируют с признаками гипертрофии левого желудочка.
3. Выявлена связь тревожного синдрома у пациентов с ОЖ с нарушениями пищевого поведения по ограничительному и экстернальному типам.
4. Своевременное выявление данных особенностей при ОЖ путем тестирования пациентов открывает перспективы оптимизации лечения с использованием не только медикаментозных факторов (гипотензивных препаратов) но и психокорректирующих воздействий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике М. 2007; 20-21.
Mamedov M.N., Chepurina N.A. Total cardiovascular risk: from theory to practice M. 2007; 20-21 [in Russian].
2. Cardiovascular disease risk factors. Canadian Medical Association. Supplement to CMAJ 2000; 162 (9 Suppl).
3. Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Галанова А.С., Авшалумов А.С., Шилов А.М. Ожирение и артериальная гипертония. Лечащий врач. 2008; 2: 35-45.
Sinitsina E.N., Markovskiy V.B., Galanova A.S., Avshalumov A.S., Shilov A.M. Obesity and arterial hypertension. Therapist. 2008; 2: 35-45 [in Russian].
4. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции. Лечащий врач. 2017; 3: 20-27.
Nikolskaya I.N., Guseva I.A., Bliznevskaya E.V., Tretyakova T.V. The role of anxiety disorders in hypertensive disease and the possibility of their correction. Therapist. 2017; 3: 20-27 [in Russian].
5. Кириченко А.А. Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система. Лечащий врач. 2002; 12: 58-61
Kirichenko A.A. Depression, anxiety and cardiovascular system. Therapist. 2002; 12: 58-61 [in Russian].
6. Володина О.В. Частота встречаемости тревожных симптомов у мужчин с ИБС (по данным кардиологического отделения). Российский психиатрический журнал. 2004; 6: 4-7
Volodina O.V. The incidence of anxiety symptoms in men with ischemic heart disease (according to the cardiology department). Russian Psychiatric Journal. 2004; 6: 4-7 [in Russian].
7. Licht C.M., Geus de E.J. Association between anxiety disorder and heart rate variability. Psychosomatic Medicine. 2009; 71: 508-518.
8. Rymaszewska J., Kiejna A. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. Eur Psychiatry. 2003; 18(4): 155-160.
9. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. American Heart Association. 1999..
10. Sonas B.S., Franks P., Ingram D.D. Are symptoms of anxiety and depression risk factor for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Arch. Fam. Vtd. 1997; 6: 43-90.
11. Судаков К.В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертония. М.: ВНИИМИ. 1976; 70 с.
Sudakov K.V. Emotional stress and arterial hypertension. Moscow: VNIIMI. 1976; 70 p. [in Russian].
12. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Wess S.T. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation. 1994; 90, 5: 2225-2229.
13. Бобровский А.В., Ротов А.В., Медведев М.А., Гаврилов М.А., Берестнева О.Г., Муратова Е.А. Прогнозирование эффективности психокоррекционных методик снижения избыточного веса. Сибирский психологический журнал. 1998; 7: 82-83.
Bobrovsky A.V., Rotov A.V., Medvedev M.A., Gavrilov M.A., Berestneva O.G., Muratova E.A. Forecasting the effectiveness of psycho-correction techniques to reduce excess weight. Siberian Psychological Journal. 1998; 7: 82-83 [in Russian].
14. Гордиенко А.В., Ротов А.В., Берестнева О.Г., Гаврилов М.А.. Особенности психологической адаптации у лиц с избыточной массой тела. Материалы Всероссийской конф. с международным участием, посв. 150-летию И.П. Павлова. СПбГМУ. 1999; с. 270.
Gordienko A.V., Rotov A.V., Berestneva O.G., Gavrilov M.A. Features of psychological adaptation in persons with excessive body weight. Materials of the All-Russian Conf. with international participation, cons. 150 anniversary of I.P. Pavlova. SPbGMU. 1999; p. 270 [in Russian].
15. Ротов А.В., Медведев М.А., Гаврилов М.А. Философские концепции самосознания личности. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 1998; 1-2: 72-77.
Rotov A.V., Medvedev M.A. Gavrilov M.A. Philosophical concepts of self-consciousness of personality. Siberian Herald of Psychiatry and Narcology. 1998; 1-2: 72-77 [in Russian].

А

Статья получена/Article received 29.01.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
13.02.2018 г.

Е.С. Михайлин^{*1,2}, Л.А. Иванова^{1,2}, А.Г. Савицкий¹,
М.М. Шило¹, И.В. Берлев¹

¹ — Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² — Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, Россия

НОВЫЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ БЕРЕМЕННЫХ

E.S. Mikhaylin^{*1,2}, L.A. Ivanova^{1,2}, A.G. Savitsky¹,
M.M. Shilo¹, I.V. Berlev¹

¹ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² — Maternity hospital № 10, St. Petersburg, Russia

NEW METHOD OF PREVENTION OF IRON- DEFENSE ANEMIA IN PREGNANT TEENS

Резюме

В работе представлена оценка эффективности предложенного авторами способа профилактики железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных. На I этапе ретроспективно были проанализированы 593 истории родов (1 группа — несовершеннолетние 13-15 лет (n=49), 2 группа — несовершеннолетние 16-17 лет (n=434), 3 группа — женщины среднего репродуктивного возраста (n=110)). На II этапе проводилось проспективное изучение частоты и структуры анемии беременных (1 группа — несовершеннолетние 13-15 лет (n=17), 2 группа — несовершеннолетние 16-17 лет (n=127), 3 группа — женщины среднего репродуктивного возраста (n=110)). На III этапе несовершеннолетние беременные были разделены на две группы: в 1 (основной) группе (n=144) проводилась профилактика железодефицитной анемии согласно предлагаемому нами способу; во 2 группе (группа сравнения) проводилась традиционная терапия препаратами железа при появлении клинико-лабораторных признаков анемии. Суть предложенного способа заключается в том, что несовершеннолетнюю беременную, не дожидаясь лабораторных признаков анемии, обследуют на содержание ферритина в венозной крови, и при его величине ниже 35 нг/мл назначают пероральные железосодержащие препараты в общепринятых профилактических дозах сроком на 3 месяца, и если через три месяца содержание ферритина в венозной крови повторно ниже 35 нг/мл — прием железосодержащих препаратов продолжают еще 3 месяца. Применение предложенного способа способствовало достоверному снижению частоты анемии беременных у несовершеннолетних в 1,5 раза. Предложенный способ профилактики железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных способствует снижению частоты и степени тяжести анемии у данной сложной категории пациенток.

Ключевые слова: анемия беременных, железодефицитная анемия, ферритин, беременность у несовершеннолетних

Для цитирования: Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Шило М.М., Берлев И.В. НОВЫЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ БЕРЕМЕННЫХ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 123-126. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-123-126

Abstract

The paper presents an assessment of the effectiveness of the method proposed by the authors for the prevention of iron deficiency anemia in minor pregnant women. In the first stage, 593 histories of childbirth were retrospectively analyzed (group 1 — minors 13-15 years (n = 49), 2 group — minors 16-17 (n = 434), 3rd group — middle reproductive age (n = 110)). In the second stage, a prospective study of the frequency and structure of anemia of pregnant women was carried out (group 1 — minors aged 13-15 years (n = 17), group 2 — minors 16-17 (n = 127), 3rd group — women of middle reproductive age (n = 110)). At the III stage, minor pregnant women were divided into two groups: in 1 (main) group (n = 144), iron deficiency anemia was prevented according to the method we proposed; in the 2nd group (comparison group) traditional therapy with iron preparations was carried out at the appearance of signs of anemia. The essence of the proposed method is that an minor pregnant woman, without waiting for laboratory signs of anemia, is examined for ferritin in venous blood, and at a value below 35 ng/ml, oral iron preparations are prescribed in conventional preventive doses for a period of 3 months, and if through three months the content of ferritin in the venous blood is again below 35 ng/ml — the intake of iron-containing preparations continues for another 3 months. The use of the proposed method contributed to a significant decrease in the incidence

*Контакты/Contacts. E-mail:

of anemia in minor pregnant women. The proposed method of preventing iron deficiency anemia in minor pregnant women helps to reduce the frequency and severity of anemia in this complex category of patients.

Key words: *anemia of pregnant women, iron deficiency anemia, ferritin, pregnancy in minors*

For citation: Mikhaylin E.S., Ivanova L.A., Savitsky A.G., Shilo M.M., Berlev I.V. NEW METHOD OF PREVENTION OF IRON-DEFENSE ANEMIA IN PREGNANT TEENS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 123-126. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-123-126

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-123-126

Введение

Частота анемии беременных у несовершеннолетних превышает таковую у женщин среднего репродуктивного возраста и достигает, по данным литературы, 30-40% [4]. Считается, что основной причиной возникновения анемии у несовершеннолетних является недостаточность питания [2]. Несмотря на то, что недостаточное питание, как правило, связано с низким социально-экономическим уровнем жизни, частота анемии у несовершеннолетних не имеет тенденции к снижению как в развивающихся, так и в высокоразвитых странах [3]. Анемия сопровождается дистрофическими процессами в миометрии и в плаценте, что приводит к ее гипоплазии и снижению уровня гормонов [4]. Показано, что анемия во время беременности ассоциирована с различными осложнениями беременности (преэклампсия, плацентарные нарушения, гипотрофия плода), родов (преждевременные роды, слабость родовой деятельности, гипотонические кровотечения) и послеродового периода (гнойно-септические осложнения) [5, 6]. Общеизвестным способом лечения анемии беременных является назначение пероральных препаратов железа при наличии клинических и лабораторных признаков анемии. При наличии анемии тяжелой степени проводится терапия препаратами железа для внутривенного введения (при подтвержденном железодефицитном характере анемии).

Отмечена важная роль субклинических форм железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных, так как появлению клинико-лабораторных признаков анемии предшествует истощение запасов железа в организме [1]. Несвоевременное выявление и лечение подобных форм у несовершеннолетних беременных чревато тяжелыми осложнениями, декомпенсация которых у несовершеннолетних всегда наступает внезапно.

Предлагаемый нами способ направлен на профилактику железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных, не дожидаясь клинико-лабораторных признаков анемии, что позволяет избежать дистрофических процессов в плаценте, плацентарной недостаточности и гипотрофии плода, а соответственно преждевременных родов и рождения маловесных детей с низкой оценкой по шкале Апгар.

Целью данной работы было оценить эффективность нового способа профилактики железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных.

Материалы и методы

На I этапе ретроспективно были проанализированы 593 истории родов (1 группа — несовершеннолетние 13-15 лет (n=49), 2 группа — несовершеннолетние 16-17 лет (n=434), 3 группа — женщины среднего репродуктивного возраста (n=110)).

На II этапе проводилось проспективное изучение частоты и структуры анемии беременных (1 группа — несовершеннолетние 13-15 лет (n=17), 2 группа — несовершеннолетние 16-17 лет (n=127), 3 группа — женщины среднего репродуктивного возраста (n=110)).

На III этапе несовершеннолетние беременные были разделены на две группы: в 1 (основной) группе (n=144) проводилась профилактика железодефицитной анемии согласно предлагаемому нами способу; во 2 группе (группа сравнения) проводилась традиционная терапия препаратами железа при появлении клинико-лабораторных признаков анемии.

Суть предлагаемого нами способа профилактики заключается в следующем: при постановке на учет по беременности, все несовершеннолетние беременные обследуются на содержание ферритина в венозной крови. При величине ферритина в венозной крови ниже 35 нг/мл (при нормальных показателях содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита) назначаются пероральные железосодержащие препараты (применяли железа протеин сукциниллат + кальция фолилат) в профилактических дозах (согласно официальной инструкции к препарату) сроком на 3 месяца. Через три месяца выполняется контрольный анализ на содержание ферритина в венозной крови, и при величине ферритина в венозной крови ниже 35 нг/мл (при нормальных показателях содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита) прием пероральных железосодержащих препаратов в профилактических дозах (согласно инструкции) продолжается еще 3 месяца. Получен патент на изобретение «Способ

профилактики железодефицитной анемии у несовершеннoлетних беременных женщин» (Патент РФ № 2616264 от 13.04.2017 г.) [7].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы STATISTICA v.7.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США).

Результаты исследования

На I этапе настоящего исследования обнаружено, что частота хронической анемии, существовавшей до беременности, у несовершеннoлетних 13-15 лет составила 2 (2,0%), у несовершеннoлетних 16-17 лет — 19 (4,3%), у женщин среднего репродуктивного возраста — 4 (3,6%) ($p>0,05$).

Анемия беременных встречалась у несовершеннoлетних 13-15 лет в 2,0 раза чаще (16 — 32,7%) ($p<0,05$), а у несовершеннoлетних 16-17 лет — в 1,8 раза чаще (129 — 29,7%) ($p<0,01$), чем у женщин среднего репродуктивного возраста (18 — 16,4%).

При этом анемия легкой степени встречалась у несовершеннoлетних 13-15 лет в 2,1 раза чаще (12 — 24,5%) ($p<0,01$), а у несовершеннoлетних 16-17 лет — в 2,2 раза чаще (112 — 25,8%) ($p<0,01$), чем у женщин среднего репродуктивного возраста (13 — 11,8%).

Таблица 1. Структура анемии беременных, абс. (%).
Table 1. Structure of anemia of pregnant women, abs. (%).

Анемия/Anemia	Группы/Groups		
	13-15 лет/13-15 age n=17	16-17 лет/16-17 age n=127	Женщины среднего репродуктивного возраста/ Women of middle reproductive age n=110
Анемия беременных, из них/ Anemia of pregnant women:	4 (23,5)	28 (22,0)	18 (16,4)
– железодефицитная анемия/ Iron-deficiency anemia	4 (23,5)	25 (19,7)	16 (14,5)
– В ₁₂ -дефицитная анемия/ B ₁₂ -deficiency anemia	0	1 (0,8)	1 (0,9)
– прочие/Others	0	2 (1,6)	1 (0,9)

Примечание/note: * — $p_{2,3}<0,1$.

Таблица 2. Оценка эффективности нового способа профилактики анемии у несовершеннoлетних беременных, абс. (%).
Table 2. Evaluation of the effectiveness of a new method of preventing anemia in minor pregnant women, abs. (%).

Анемия/Anemia	Группы/Groups	
	Основная группа/ Main group n=144	Группа сравнения/ Comparison group n=339
Анемия беременных/Anemia of pregnant women:	32 (22,2)	113 (33,3)*
– легкой степени/Light degree	29 (20,1)	95 (28,0)*
– средней степени/Medium degree	3 (2,1)	10 (2,9)
– тяжелой степени/Severe degree	0	8 (2,4)*

Примечание/note: * — $p<0,05$.

Анемия средней степени встречалась у несовершеннoлетних 13-15 лет в 1,1 раза чаще (2 — 4,1%) ($p>0,05$), а у несовершеннoлетних 16-17 лет — в 1,4 раза реже (11 — 5,2%) ($p>0,05$), чем у женщин среднего репродуктивного возраста (4 — 3,6%).

Отмечена тенденция ($p<0,01$) к повышению частоты анемии тяжелой степени у несовершеннoлетних 13-15 лет (2 — 4,1%), по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста (1 — 0,9%). Частота анемии тяжелой степени у несовершеннoлетних 16-17 лет составила 6 (1,4%).

Результаты изучения частоты и структуры анемии беременных на II (проспективном) этапе настоящего исследования представлены в таблице 1.

Анемии беременных у несовершеннoлетних 13-15 лет встречалась в 1,4 раза чаще ($p>0,05$), а у несовершеннoлетних 16-17 лет — в 1,3 раза чаще ($p<0,1$), чем у женщин среднего репродуктивного возраста. Около 90% от общей частоты анемии беременных во всех группах составляла железодефицитная анемия.

Оценка эффективности предлагаемого нами способа профилактики железодефицитной анемии представлена в таблице 2.

Анемия беременных выявлялась в 1,5 раза реже ($p<0,05$) у несовершеннoлетних, которым прово-

дилась профилактика анемии согласно предложенному нами способу. Следует отметить отсутствие анемии тяжелой степени в этой группе.

Обсуждение результатов

Как показали результаты нашего исследования, анемия беременных у несовершеннолетних встречалась достоверно чаще, чем у женщин среднего репродуктивного возраста, что согласуется с литературными данными [8, 9, 10]. Вероятно, в организме несовершеннолетней беременной, которая сама еще растет, потребность в железе во время беременности возрастает в значительно большей степени, чем в организме женщины среднего репродуктивного возраста, поскольку несовершеннолетней требуется железо и на ее собственный рост, чего нет у женщин среднего репродуктивного возраста, и на рост и развитие плода. Поэтому мы полагаем, что одним из ключевых принципов ведения беременности у несовершеннолетних является профилактика возникновения анемии. Притом речь идет именно об анемии, как об осложнении беременности, а не о хронической анемии, существовавшей до беременности.

Следует отметить что, снижение частоты и степени тяжести анемии у беременных, профилактика анемии у которых проводилась согласно предложенному нами способу, произошло за счет снижения частоты железодефицитной анемии, составляющей, по нашим данным, более 90% случаев от общей частоты анемии беременных. Частота других вариантов анемии беременных (в частности B_{12} -дефицитной анемии), по всей видимости, не изменилась.

Заключение

Предложенный способ профилактики железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных способствует снижению частоты и степени тяжести анемии у данной сложной категории пациенток.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Гуркин Ю.А., Суслопаров Л.А. Основы ювенильного акушерства. СПб.; Фолиант. 2005; 352 с.
Gurkin Yu.A., Susloparov L.A. Fundamentals of juvenile obstetrics. St. Petersburg.: Folio. 2005; 352 p. [in Russian].
2. Hertrampf E., Olivares M., Letelier A. Situacion de la nutricion de hierro en la embarazada adolescente al inicio de la gestation. Revista Medica de Chile. 1994; 122(12): 1372-1377.
3. Klerman L.V. Adolescent pregnancy and parenting: controversies of the past and lessons for the future. Journal of Adolescent Health. 1993; 14(7): 553-561.
4. Joshi M., Gumashta R. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls — an effective nutritional measure for the management of iron deficiency anaemia. Glob. J. Health Sci. 2013; 5, (3): 188-194.
5. Миров И.М., Усачева О.А., Шевлякова Т.В. Беременность и роды у юных женщин. Актуальные вопросы здоровья населения центра России: сборник научных трудов РязГМУ. Рязань. 2002; 2: 59-63.
Mirov I.M., Usacheva O.A., Shevlyakova T.V. Actual issues of public health in the center of Russia: a collection of scientific papers of the RyzhGUMU. Ryazan. 2002; 2: 59-63. [in Russian].
6. Шадчнева Е.В. Особенности течения беременности и родов у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2006; 20 с.
Shadchneva E.V. Features of the course of pregnancy and childbirth in adolescents: avtoref. dis. ... cand. med. sciences. M. 2006; 20 p. [in Russian].
7. Способ профилактики железодефицитной анемии у несовершеннолетних беременных женщин: патент РФ № 2616264 / Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. Савицкий, П.Н. Кротин, И.В. Берлев, заявка № 2016111426 от 28.03.2016, опубл. 13.04.17, Бюл. № 11.
A method for preventing iron deficiency anemia in minor pregnant women: RF patent No. 2616264 / E.S. Mikhaylin, L.A. Ivanova, A.G. Savitsky, P.N. Krotin, I.V. Berlev, application number 2016111426 dated March 28, 2016, publ. 13.04.17, Bul. № 11. [in Russian].
8. Брюхина Е.В. Беременность и роды у девочек-подростков. Предупреждение осложнений, реабилитация: автореф. дисс. ... д-ра мед. Наук. Челябинск. 1997; 40 с.
Bryukhina E.V. Pregnancy and childbirth in adolescent girls. Prevention of complications, rehabilitation: avtoref. diss. ... doc. med. sciences. Chelyabinsk. 1997; 40 p. [in Russian].
9. Ларюшева Т.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н. Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подросткового и оптимального биологического возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; LXV (1): 34-42.
Laryusheva T.M., Istomina N.G., Baranov A.N. Comparative characteristics of clinical indicators of pregnancy and childbirth in adolescent women and women of optimal biological age. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; LXV (1): 34-42. [in Russian].
10. Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И. и др. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1, (2): 18—24.
Barinov S.V., Shamina I.V., Tirskeya Yu.I. et al. The course of pregnancy and outcomes of childbirth in the age aspect. Fundamental and clinical medicine. 2016; 1, (2): 18-24. [in Russian].

A

Статья получена/Article received 19.02.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
26.02.2018 г.

Ю.В. Кирик*

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, Хабаровск, Россия

ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКАМИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ

Yu.V. Kirik*

Far Eastern State Medical University, department of Public Health and Health Organization, Khabarovsk, Russia

EVALUATION OF LABOR CONDITIONS BY PUBLIC HEALTH WORKERS IN THE RUSSIAN FAR EAST

Резюме

Целью исследования является анализ условий и организации труда работников здравоохранения государственных медицинских организаций на Дальнем Востоке России, по данным медико-социологического опроса. **Материалы и методы.** Методом исследования выбран анкетный опрос. В социологическом опросе приняли участие 835 человек. Для сбора социологической информации отобраны три группы респондентов: 1) руководители высшего и среднего звена, 2) заведующие структурными подразделениями; 3) врачи, различных клинических специальностей, входящие в резерв управленческих кадров. Сбор статистических данных поведился в 2015-2017 годах. Статистический анализ данных проводили с помощью следующих статистических методов: вычисление относительных величин, вычисление средних величин, расчет однофакторного дисперсионного анализа. **Результаты исследования.** Согласно полученным результатам все группы респондентов считают, что в настоящее время отрасль здравоохранения России развита удовлетворительно. Участники опроса довольно низко оценивают текущее состояние ресурсов государственных учреждений здравоохранения. По результатам опроса работники здравоохранения дают неудовлетворительную оценку техническому состоянию зданий медицинских организаций, обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом. Среди предложенных мотивационных факторов трудовой деятельности, работники сферы здравоохранения сходятся во мнении и дают удовлетворительную оценку таким факторам как дисциплина труда, объем работы, соблюдение техники безопасности на рабочем месте, стабильность рабочего места и межличностные отношения с коллегами. Мнения медицинских работников не совпадают при оценке таких факторов как заработная плата, техническое обеспечение рабочего места, объем документооборота, возможность профессионального развития, самореализация и карьерный рост. Руководители высшего и среднего звена оценивают перечисленные факторы как удовлетворительные, врачи дают оценку «неудовлетворительно». Заведующие структурными подразделениями оценивают факторы технического обеспечения рабочего места, размер заработной платы и объем документооборота неудовлетворительно, возможность профессионального развития, самореализации и карьерного роста удовлетворительно. **Заключение.** На основании субъективного мнения работников здравоохранения результаты исследования позволили выявить ряд экономических и организационных аспектов условий труда в государственных учреждениях здравоохранения, которые требуют научно-практического обоснования в деятельности здравоохранения и принятия управленческих решений, влияющих на развитие отрасли.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, государственные медицинские организации, работники здравоохранения, условия труда, удовлетворенность

Для цитирования: Кирик Ю.В. ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКАМИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 127-136. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-127-136

Abstract

The aim of the study is to analyze the conditions and organization of work of public health workers of state medical organizations in the Far East of Russia according to a medical and sociological survey. **Materials and methods.** A questionnaire survey was chosen. There are 835 people took part in the poll. To gather social information, three groups of respondents were selected: 1) senior and middle managers, 2) heads of structural units; 3) doctors, various clinical specialties, included in the reserve of management personnel. The collection of statistical data was conducted in 2015-2017. Statistical analysis of the data was carried out using the methods of calculating relative values, calculating the average values, and ANOVA. **Results.** According to the obtained results, all groups of respondents believe that present healthcare industry in Russia is developed satisfactorily.

*Контакты/Contacts. E-mail: swan_look@mail.ru

Participants in the survey estimate the current state of resources of public health institutions rather low. According to the survey results, health workers give an unsatisfactory assessment of the technical condition of the buildings of medical organizations, of the provision of doctors and middle medical personnel. Among the proposed motivational factors of labor activity, healthcare workers and give a satisfactory assessment of such factors as: the discipline of work, the amount of work, the safety in the workplace, the stability of the workplace and interpersonal relations with colleagues. Opinion of medical workers does not coincide in the assessment of factors: wages, technical support of the workplace, the volume of document circulation, the opportunity for professional development, self-realization and career growth. Senior and middle managers assess these factors as «satisfactory», doctors give an assessment of «unsatisfactory». Heads of structural subdivisions assess the factors of technical support for the workplace, the size of wages and volume of document circulation is «unsatisfactory», the opportunity for professional development, self-realization and career growth as «satisfactory». **Conclusion.** Based on the subjective opinion of health workers, the results of the study made it possible to identify a number of economic and organizational aspects of working conditions in public health institutions that require scientific and practical justification in health care and management decisions affecting the development of the industry.

Key words: Far Eastern Federal District, state medical organizations, health workers, working conditions, satisfaction

For citation: Kirik Yu.V. EVALUATION OF LABOR CONDITIONS BY PUBLIC HEALTH WORKERS IN THE RUSSIAN FAR EAST. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 127-136. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-127-136

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-127-136

Введение

Создание эффективной системы здравоохранения, с высоким уровнем получения результатов и низкими финансовыми издержками, в современном мире является трудноразрешимой важнейшей задачей для большинства стран мира. В динамичном и быстро меняющемся мире создаваемые модели медицинского обслуживания населения в странах мирового сообщества быстро устаревают. В России в условиях капиталистического развития страны длительное время ведутся поиски эффективной модели развития системы здравоохранения и осуществляются преобразования государственных медицинских организаций.

Одним из важных аспектов изучения проблем системы здравоохранения является соответствие оказания медицинской помощи имеющимся потребностям населения. Ранее нами проведены медико-социологические исследования, посвященные изучению удовлетворенности населения Дальнего Востока России медицинской помощью на всех этапах ее оказания. Согласно полученным результатам население считает, что медицинская помощь на территории проживания является малодоступной. Основными причинами граждане называют низкую обеспеченность учреждений здравоохранения медицинскими кадрами, недостаточное количество и изношенность оборудования, устаревшие основные фонды [4, 5]. Полученные результаты предыдущих исследований стали предпосылками для проведения более глубокого анализа и изучения субъективного мнения не только самого населения о состоянии и развитии современного здравоохранения, тех, кто пользуется медицинской помощью, но и медицинских работников, оказывающих эти медицинские услуги.

Научные изыскания, посвященные проблеме положения человека в сфере труда, и подвергающие научному рассмотрению объективные и субъективные измерители, формирующие отношение человека к труду, ведутся в мире длительный период времени.

Исторический и современный обзор зарубежной и российской литературы показывает, что анализом этой проблемы занимались ученые разных отраслей — инженеры, экономисты, социологи, психологи, физиологи [3, 6-9, 11, 13-21, 23-24].

В последние два десятка лет эмпирические познания показателей отношения к труду и удовлетворенности работой индивидов ориентированы на отдельные виды трудовой деятельности. Научных публикаций и трудов, посвященных субъективной оценке условий труда медицинских работников, как в зарубежной, так и в российской литературе [1-2, 10, 12, 22] недостаточно, и они не носят комплексного характера.

Цель исследования — анализ условий и организации труда работников здравоохранения государственных медицинских организаций на Дальнем Востоке России, по данным медико-социологического опроса.

Материалы и методы

Объектом исследования работы выбраны руководители и врачи-специалисты государственных медицинских организаций всех уровней системы медицинской помощи. Для сбора социологической информации отобраны три группы респондентов:

- 1) главные врачи и заместители главных врачей (по медицинской части, клинично-экспертной работе, организационно-методической работе);
- 2) заведующие структурными подразделениями;
- 3) врачи различных клинических специальностей, входящие в резерв управленческих кадров.

Исследование проводилось в период с 2015 по 2017 годы. Обследование и регистрация единиц наблюдения осуществлялась с использованием выборочного метода наблюдения. Организация извлечения единиц отбора из генеральной совокупности

проводилась в порядке простой случайной выборки и серийной (гнездовой) выборки. В состав совокупности единиц наблюдения вошли респонденты со всех субъектов Дальнего Востока России.

В социологическом опросе приняли участие 835 человек. На основе статистического анализа и расчета ошибок проведена оценка репрезентативности. Количество респондентов, включенных в исследование, составило 10% от генеральной совокупности, отклонение в выборочной совокупности не превысило 5%. Исследование предполагает, что объем наблюдения данного исследования надежен.

Статистическое распределение респондентов по профессиональным группам, представлено следующим образом: руководители медицинских организаций — 34,1% (группа I); заведующие структурными подразделениями — 33,7% (группа II); врачи-специалисты — 32,2% (группа III).

С целью обеспечения надежности информации в социологических исследованиях наряду с профессиональными характеристиками в числе основных учитывают показатель возраста респондентов. Возраст выступает фундаментальной демографической характеристикой, которая определяет роли, поведение и нормы, формирует субъективное мнение окружающих. В исследовании проведена оценка возрастной дифференциации. Средний возраст руководителей государственных учреждений здравоохранения составил 46,7 лет; заведующих структурными подразделениями — 45,0 лет; врачей-специалистов — 46,8 лет. Все респонденты находятся в одной возрастной группе. Средний возраст респондентов всех групп составил 46,2 года (табл. 1).

Анализ распределения среднего значения возраста показал, что степень отклонения эмпирических значений асимметрии от нулевых значений, соответствует нормальному распределению во всех исследуемых группах респондентов. Степень отклонения эмпирических значений эксцесса (островершинное распределение) от нулевых значений в группах руководителей и заведующих структурными подразделениями оценивается как близкая к нормальному распределению, с тенденцией к низровершинному (плосровершинному); в группе врачей-специалистов — низровершинное (табл. 1).

Методом социологического исследования выбран анкетный опрос. Сбор первичной информации осуществлялся в присутствии исследователя-анкетера по месту работы и обучения респондентов. Опрос проводился с помощью индивидуального, группового и аудиторного анкетирования. Респондентам, включенным в социологический опрос, была гарантирована анонимность.

Специально разработанная исследователем анкета включала 24 вопроса и состояла из трех частей: вводной, основной и биографической. В вводной части анкеты представлено обращение к респонденту, указана цель опроса, условия его анонимности, правила заполнения анкеты, направление использования результатов. В основной части содержались вопросы об оценках и мнении респондентов о реформах и развитии здравоохранения, качестве медицинских услуг, условиях работы в государственных медицинских организациях. В биографическую часть анкеты были включены вопросы о социально-демографических данных респондентов.

Анкета состояла из трех видов вопросов: закрытые, полузакрытые, открытые. Закрытые вопросы содержали полный набор возможных ответов, и были представлены в анкете в дихотомической, поливариантной и шкальной форме. Открытые вопросы не содержали вариантов ответов, и предлагали респонденту самому сформулировать ответ в свободной форме. Полузакрытые вопросы содержали варианты ответов на поставленный вопрос, но респондент также мог предложить свой вариант ответа.

При проведении исследования были использованы следующие методы статистического анализа: вычисление относительных величин, вычисление средних величин, расчет однофакторного дисперсионного анализа.

При проведении дисперсионного анализа предварительно проверили гипотезу о нормальном распределении изучаемой случайной величины с помощью теста Ливиня (Levene). Нулевая гипотеза о равенстве дисперсий применялась при получении критерия Ливиня ($L_{кр}$) меньше эмпирического уровня значимости (L). Различия в опытных группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика среднего возраста респондентов
Table 1. Characteristics of the average age of respondents

	M±δ (лет/years)	m	Minimum (лет/years)	Maximum (лет/years)	Асимметрия/ Skewness	Эксцесс/ Kurtosi
Группа I/Group I	46,7±9,8	1,7	27	66	-0,09	- 0,6
Группа II/Group II	45,0±8,9	1,7	30	61	0,1	- 0,9
Группа III/Group III	46,8±10,3	2,2	32	63	0,1	- 1,2
Всего/Total	46,2±9,6	1,0	27	66	0,06	- 0,9

Методом дисперсионного анализа устанавливали наличие влияния заданного фактора на изучаемый процесс. Вывод о влиянии фактора на среднее значение наблюдаемой величины статистически считали значимым при получении критерия Фишера больше ($F_{кр}$) эмпирического уровня значимости ($F_{эмп}$).

Статистическая обработка данных производилась с помощью компьютерных программ «Статистический пакет для общественных наук» (SPSS) 14 версии и Statistica 6-й версии.

Результаты и обсуждения

На первом этапе эмпирического исследования изучено мнение участников опроса об уровне развития в целом здравоохранения в стране и качестве оказания медицинской помощи в учреждении, в котором они работают. Согласно полученным результатам все респонденты: руководители медицинских организаций, заведующие структурными подразделениями, врачи из резерва управленческих кадров считают, что отрасль здравоохранения в России в настоящее время развита удовлетворительно ($L_{кр} 0,32 < L 0,72$; $F_{кр} 0,12 < F_{эмп} 0,88$) (рис. 1).

Среди опрошенных руководителей и заведующих структурными подразделениями поддерживают проводимые реформы лишь каждый пятый (20,6% и 21,4% соответственно), среди врачей каждый третий респондент (33,3%). Во всех исследуемых группах каждый десятый против политических преобразований, происходящих в последние годы в российском здравоохранении ($F_{кр} 0,01 < F_{эмп} 0,98$).

Для обеспечения развития отрасли по степени важности факторов все респонденты ставят на первое место эффективное управление здравоохранением на каждом уровне; на второе — формирование необ-

ходимого объема финансовых ресурсов, на третье — наличие достаточного количества подготовленных медицинских кадров и на четвертое — развитие инфраструктуры и технологическое оснащение медицинских организаций ($F_{кр} 0,14 < F_{эмп} 0,86$).

Большинство участников опроса считают, что система здравоохранения в стране должна быть смешанной по управлению и финансированию. При этом среди руководителей и врачей выше доля лиц, придерживающихся мнения о развитии преимущественно государственных учреждений здравоохранения (76,4% и 66,6% соответственно). Среди заведующих структурными подразделениями выше доля лиц с мнением о развитии медицинских организаций, в основном, системы частной практики (60,7%) ($F_{кр} 0,73 > F_{эмп} 0,31$).

Различий в оценках опроса о предоставлении гражданам платных медицинских услуг в государственных учреждениях между группами респондентов не выявлено. Среди общей популяции среднее число ответов сопоставимо с суждением одобрения возмездного оказания медицинских услуг в учреждениях здравоохранения ($F_{кр} 0,14 < F_{эмп} 0,96$).

Более половины врачей (52,4%) считают, что качество оказания медицинской помощи в учреждении, где они работают, соответствует хорошему уровню. Того же мнения придерживается лишь каждый третий заведующий отделением (32,1%) и каждый четвертый руководитель (26,5%). Более половины респондентов, представляющих группы руководителей и заведующих структурными подразделениями, оценивают качество оказания медицинской помощи как удовлетворительное ($F_{кр} 1,55 > F_{эмп} 0,21$).

Таким образом, все медицинские работники (и находящиеся на руководящих должностях различных уровней, и практикующие врачи) характеризуют текущее состояние здравоохранения как удовлетворительное. Значительная доля из них не поддерживает проводимые в последние годы политические реформы в отрасли. По мнению работников здравоохранения, для развития системы необходимо выполнить ряд приоритетных задач — создать высокоэффективную модель управления на всех уровнях, обеспечить отрасль достаточным количеством финансовых средств, подготовленными специалистами, современной инфраструктурой, медицинскими и немедицинскими технологиями. Большая часть медицинских работников считают, что в государстве должна функционировать смешанная социально-экономическая модель здравоохранения. Но вместе с тем руководители медицинских организаций и врачи организационно определяют модель здравоохранения с преимуществом государственных медицинских организаций, а управленцы низшего звена — заведующие отделениями — с преимуществом частных

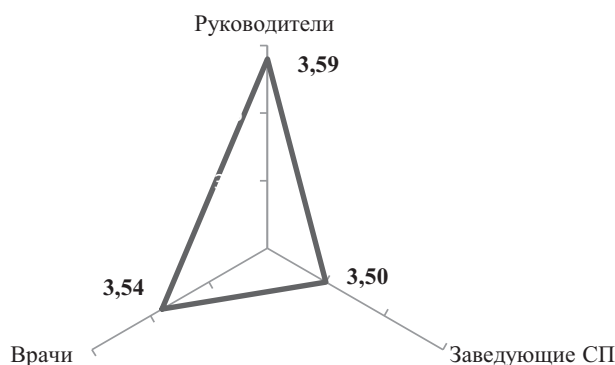


Рисунок 1. Развитие системы здравоохранения в оценках респондентов (средний балл)

Figure 1. Development of health systems in the respondents' assessments (average score)

Примечание/Note: Руководители — Heads of medical organization, Врачи — Doctors, Заведующие СП — Heads of departments of hospital

клиник. В сложившихся экономических условиях к рынку платных медицинских услуг значительная доля работников здравоохранения относится положительно. Качество медицинской помощи в государственных учреждениях практикующие врачи оценивают выше, чем руководители различных уровней.

Термин «качество медицинской помощи» не является строго оговоренным понятием и не имеет единого общепринятого определения. Многоаспектность понятия позволяет обществу понимать и интерпретировать дефиницию неодинаково. Можно предположить, что давая ответ на вопрос о качестве медицинской помощи, исследуемые группы респондентов рассматривали термин с позиции своих профессиональных компетенций. Участники опроса — врачи — владеющие медицинским комплексом функций (диагностика, лечение, реабилитация и профилактика) и не владеющие управленческими

функциями (планирование, организация, мотивация и контроль), оценивают качество медицинской помощи с точки зрения выполнения медицинских функций и получения результатов в отношении отдельно взятых пациентов. Руководители и заведующие отделениями, обеспечивающие качество медицинской помощи путем последовательной реализации управленческих функций, оценивают комплекс характеристик, которые включают в себя качество условий, этапы процесса оказания медицинской помощи и достигнутые результаты в отношении потоков пациентов в медицинском учреждении.

На втором этапе эмпирического исследования изучена удовлетворенность респондентов обеспеченностью и состоянием ресурсов медицинской организации (табл. 2). В ходе опроса респондентам было предложено оценить удовлетворенность по пятибалльной шкале при условии, что самый низкий балл — один.

Таблица 2. Удовлетворенность респондентов ресурсами медицинской организации
Table 2. Satisfaction of respondents with resources of a medical organization

Ресурс/ Resource	Должность*/ Place of work*	М**	σ	m	Критерий Фишера/ Fisher's test (F _{кр})	Эмпириче- ский уровень значимости/ Empirical level of significance F _{эмп}	F _{кр} < > F _{эмп}
Техническое состояние здания/ Technical building condition	Группа I/ Group I	2,79	1,2	0,2	0,43	0,64	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	2,54	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	2,57	0,9	0,2			
Санитарное состояние здания/ Sanitary building condition	Группа I/ Group I	3,53	1,1	0,1	0,50	0,60	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,36	1,0	0,2			
	Группа III/ Group III	3,24	1,0	0,2			
Оснащение медицинским оборудованием/ Equipping with medical equipment	Группа I/ Group I	3,01	1,0	0,1	0,49	0,54	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,04	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	3,14	1,2	0,2			
Оснащение больничным оборудованием/ Equipping with hospital equipment	Группа I/ Group I	3,21	1,1	0,1	0,13	0,87	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,14	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	3,05	0,9	0,2			
Оснащение компьютерных технологий/ Equipment of computer technologies	Группа I/ Group I	2,71	1,0	0,1	2,03	0,13	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,25	1,0	0,2			
	Группа III/ Group III	2,81	1,2	0,2			
Оснащение лекарственными препаратами/ Equipping with medicines	Группа I/ Group I	2,92	1,1	0,1	0,75	0,47	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,21	1,0	0,2			
	Группа III/ Group III	3,36	0,9	0,2			
Обеспеченность врачами/ Staffing by doctors	Группа I/ Group I	2,38	0,9	0,1	0,46	0,63	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	2,61	0,9	0,2			
	Группа III/ Group III	2,38	0,9	0,2			
Обеспеченность средним персоналом/ Staffing by nurses	Группа I/ Group I	2,91	1,1	0,2	0,29	0,74	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	2,71	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	2,71	1,1	0,2			

Примечание/Note:
* группа I — руководители/group I — heads of medical organization, группа II — заведующие структурными подразделениями/group II — heads of departments of hospitals, группа III — врачи/group III — doctors
** 1 балл — не удовлетворен/1 point — not satisfied; 2 балла — мало удовлетворен/2 points — little satisfied; 3 балла — удовлетворен не во всем/3 points — not satisfied with everything; 4 балла — в основном удовлетворен/4 points — mostly satisfied; 5 баллов — удовлетворен полностью/5 points — fully satisfied

В соответствии с полученными результатами выяснилось, что респонденты дают низкую оценку состоянию зданий (среднее количество баллов в группах составило от 2,54 до 2,79), обеспеченности лечебных учреждений специалистами — врачами (от 2,38 до 2,61 баллов) и средним медицинским персоналом (от 2,71 до 2,91 баллов).

Санитарное состояние зданий, оснащение медицинским и больничным оборудованием оценено респондентами в диапазоне трех баллов (3,24÷3,54 балла, 3,01÷3,14 балла и 3,05÷3,21 балла соответственно).

С учетом полученных средних величин и стандартных отклонений в условиях нормального распределения, ответы всех групп опрошенных были схожими, существенных различий между вышеперечисленными оценками респондентов не выявлено.

Результаты исследования показали статистически значимые различия в степени удовлетворенности участников опроса обеспеченностью компьютерными технологиями и лекарственными препаратами. Руководители мало удовлетворены обеспечением как лекарственными препаратами, так и компьютерными информационными технологиями (2,71 и 2,92 баллов соответственно). Врачи мало удовлетворены оснащением компьютерами и не во всем удовлетворены лекарственными препаратами (2,82 и 3,36 баллов соответственно). Заведующие структурными подразделениями не во всем удовлетворены и дали оценку в диапазоне трех баллов двум видам ресурсов (3,25 и 3,21 баллов соответственно). Ответы исследуемых групп респондентов имеют существенные достоверные различия (табл. 2).

Таким образом, аналогично тому, как медицинские работники оценивают состояние здравоохранения, они в целом довольно низко оценивают текущее состояние ресурсов государственных учреждений здравоохранения. Согласно результатам опроса, работники здравоохранения дают неудовлетворительную оценку техническому состоянию зданий медицинских организаций, обеспеченности лечебных учреждений врачами и средним медицинским персоналом. Одновременно с тем считают, что поддержание необходимого санитарного состояния в медицинских организациях, оснащение учреждений медицинским и больничным оборудованием, включая функциональные кровати, операционные столы, медицинскую одежду и изделия медицинского назначения, организовано на удовлетворительном уровне. Все работники здравоохранения сходятся во мнении о низкой укомплектованности медицинских кадров, а также об устаревших основных фондах производственного процесса оказания медицинской помощи.

Что касается обеспеченности лекарственными препаратами и компьютерными информационными

технологиями, мнения работников здравоохранения не совпадают. Руководители высшего и среднего уровня управления считают, что оснащение данными видами ресурсов в учреждениях здравоохранения неудовлетворительное. В свою очередь, заведующие отделениями, т.е. управленцы низшего уровня, дают этим показателям удовлетворительную оценку. Врачи текущее состояние обеспеченности компьютерными технологиями оценивают как неудовлетворительное, а обеспеченность лекарственными средствами — удовлетворительное.

Итак, различия во мнениях трех групп следующие:

- руководители высшего и среднего уровней управления признают проблемы низкой обеспеченности лекарственными средствами и внедрения современных информационно-коммуникационных технологий в учреждениях;
- заведующие отделениями в целом не испытывают трудностей в этих двух видах ресурсов;
- врачи считают, что плохо обеспечены компьютерами.

На третьем этапе эмпирического исследования изучены двенадцать мотивационных факторов, побуждающих работников здравоохранения к трудовой деятельности. При выборе факторов для данного исследования использованы методики теорий мотивации, в том числе двухфакторная теория мотивации Ф. Герцберга [8, 11].

Как показывают результаты исследования, из всех предложенных факторов, определяющих трудовую деятельность, респонденты дали самую высокую оценку избранной профессии (от 4,18 до 4,38 баллов) (табл. 3). Являясь индивидуальной социальной группой общества, участники опроса, в основном, удовлетворены профессиональной сферой деятельности.

Все группы респондентов, согласно шкале анкеты, оценили в диапазоне трех баллов следующие условия трудовой деятельности: дисциплина (от 3,07 до 3,18 баллов), отношения в коллективе (от 3,62 до 3,79 баллов), объем работы (от 3,01 до 3,15 баллов), соблюдение техники безопасности на рабочем месте (от 3,52 до 3,71 баллов), стабильность рабочего места (от 3,48 до 3,68 баллов). В оценочных суждениях участников опроса существенных различий не выявлено.

Результаты исследования показали статистически значимые различия в степени удовлетворенности респондентов рядом факторов. Согласно полученным данным (табл. 3), руководители медицинских организаций 3 баллами (диапазон от 3,00 до 3,68 баллов) оценили следующие факторы: материально-техническое обеспечение рабочего места, заработная плата, объем документооборота, возможность профессионального развития, самореализация и карьерный рост. В свою очередь врачи все вышеперечислен-

ные факторы и условия труда оценили в диапазоне двух баллов (2,19÷2,96). Заведующие структурными подразделениями в диапазоне 2 баллов (2,14÷2,96) оценили материально-техническое обеспечение рабочего места, размер заработной платы и объем документооборота, возможность профессионального развития, самореализации и карьерного роста — в диапазоне 3 баллов (3,29÷3,43).

Таблица 3. Удовлетворенность респондентов условиями трудовой деятельности
Table 3. Satisfaction of respondents with working conditions

Ресурс/Resource	Должность*/ Place of work	M ± σ **	σ	m	Критерий Фишера/ Fisher's test (F _{кр})	Эмпириче- ский уровень значимости/ Empirical level of significance F _{эмп}	F _{кр} < > F _{эмп}
Материально-техническое обеспечение рабочего места/Logistical support of the workplace	Группа I/ Group I	3,24	0,8	0,1	0,90	0,41	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	2,96	1,3	0,2			
	Группа III/ Group III	2,86	1,0	0,2			
Дисциплина труда/ Labor discipline	Группа I/ Group I	3,18	0,9	0,1	0,08	0,91	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,07	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	3,10	1,0	0,2			
Отношение в коллективе/ Attitudes in the team	Группа I/ Group I	3,62	0,8	0,1	0,31	0,73	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,79	0,9	0,2			
	Группа III/ Group III	3,76	0,8	0,2			
Возможность профессио- нального развития (курсы, семинары и т.д.)/ Profession- al development opportunities (courses, seminars, etc.)	Группа I/ Group I	3,35	1,1	0,1	1,13	0,32	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,39	0,9	0,1			
	Группа III/ Group III	2,96	1,2	0,2			
Размер заработной платы/ Rate of wages	Группа I/ Group I	3,02	1,0	0,1	1,55	0,10	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	2,68	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	2,19	0,8	0,1			
Объем работы/ Workload	Группа I/ Group I	3,15	1,1	0,1	0,39	0,57	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,04	1,0	0,2			
	Группа III/ Group III	3,01	1,2	0,2			
Объем документооборота/ Scope of documents	Группа I/ Group I	3,00	1,1	0,2	1,78	0,13	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	2,14	1,2	0,2			
	Группа III/ Group III	2,38	1,3	0,3			
Соблюдение техники безопасности на рабочем месте/ Compliance with workplace safety regulations	Группа I/ Group I	3,71	0,9	0,1	0,29	0,74	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,54	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	3,52	0,9	0,2			
Возможность самореализа- ции/ The possibility of self- realization	Группа I/ Group I	3,38	0,9	0,1	0,87	0,46	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,29	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	2,94	1,3	0,3			
Возможность карьерного роста/ Career Opportunity	Группа I/ Group I	3,65	0,9	0,1	2,30	0,10	F _{кр} > F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,43	1,1	0,2			
	Группа III/ Group III	2,91	1,2	0,2			
Стабильность рабочего места/ Stability of the workplace	Группа I/ Group I	3,68	0,9	0,1	0,32	0,72	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	3,46	1,2	0,2			
	Группа III/ Group III	3,62	1,0	0,2			
Профессия/Profession	Группа I/ Group I	4,18	0,9	0,1	0,48	0,61	F _{кр} < F _{эмп}
	Группа II/ Group II	4,36	0,8	0,1			
	Группа III/ Group III	4,38	0,7	0,1			

Примечание/Note:
* группа I — руководители/group I — heads of medical organization, группа II — заведующие структурными подразделениями/group II — heads of departments of hospitals, группа III — врачи/group III — doctors
** 1 балл — неудовлетворен/1 point — not satisfied; 2 балла — мало удовлетворен/2 points — little satisfied; 3 балла — удовлетворен не во всем/3 points — not satisfied with everything; 4 балла — в основном удовлетворен/4 points — mostly satisfied; 5 баллов — удовлетворен полностью/5 points — fully satisfied

Результаты исследования позволяют заключить, что медицинские работники высоко оценивают выбранный путь профессиональной медицинской деятельности. Среди предложенных мотивационных факторов трудовой деятельности работники сферы здравоохранения сходятся во мнении и дают удовлетворительную оценку таким факторам как дисциплина труда, объем работы, соблюдение техники безопасности на рабочем месте, стабильность рабочего места и межличностные отношения с коллегами.

В том, что касается заработной платы, материально-технического обеспечения рабочего места, объема документооборота, возможности профессионального развития, самореализации и карьерного роста мнение медицинских работников не совпадают. Руководители высшего и среднего звена оценивают перечисленные факторы как удовлетворительные, врачи дают оценку «неудовлетворительно». Заведующие отделениями, наделенные медицинскими функциями и функциями тактического управления, оценивают факторы материально-технического обеспечения рабочего места, размер заработной платы и объем документооборота как неудовлетворительные, их оценка возможности профессионального развития, самореализации и карьерного роста — удовлетворительно.

Анализ полученных данных показывает, что медицинские работники низко оценивают предложенные мотивационные факторы. Но вместе с тем руководители медицинских организаций, наделенные властными полномочиями, социально активные и открытые, наиболее удовлетворены трудовой деятельностью. Заведующие структурными подразделениями испытывают наибольшую потребность в материальных факторах. Врачи резерва управленческих кадров испытывают потребность и в материальных факторах, и в факторах личностного роста.

На последнем этапе эмпирического исследования изучена субъективная оценка собственной трудовой деятельности респондентов. Согласно полученным результатам 66,7% руководителей считают, что объем выполняемой работы в медицинской организации превышает существенные нормативы, имеются сверхурочные работы, также считают 89,3% заведующих отделениями и 73,4% врачей ($F_{кр} 1,56 > F_{эмп} 0,22$).

Различий в оценках между группами участников опроса об эффективности и результативности своей работы не выявлено. Среди общей популяции опроса среднее число ответов сопоставимо с суждением о том, что функциональные обязанности выполняются во многих отношениях хорошо, но некоторые аспекты в работе требуют улучшения для достижения отличного результата ($F_{кр} 0,09 < F_{эмп} 0,94$).

Каждому четвертому руководителю медицинской организации (23,6%), заведующему структурным под-

разделением (25%) и каждому пятому врачу (19,0%) нравится его работа и удовлетворяет уровень заработной платы. Более половины руководителей (52,9%) и врачей (57,1%), и менее половины заведующих отделениями (46,4%) считают, что оплата труда слишком маленькая, но работа им нравится и приносит профессиональное удовлетворение ($F_{кр} 2,9 > F_{эмп} 0,05$).

Помимо основного места работы половина руководителей (50%) и более половины заведующих структурными подразделениями (67,9%) и врачей (61,9%) имеют дополнительную оплачиваемую работу. По основному месту работы на условиях внутреннего совместительства работает каждый третий руководитель (32,4%), каждый второй заведующий отделением (42,9%) и каждый четвертый врач (23,8%) ($F_{кр} 0,79 > F_{эмп} 0,45$). Соотношение места работы при внешнем совместительстве в государственной медицинской организации и частной клинике для руководителей составляет 1:0,5; заведующих структурными подразделениями, врачей 1:1,3 и 1:1,7 соответственно (рис. 2).

Различий в оценках между группами респондентов об отношении к гонорарному методу оплаты труда медицинских работников или материального вознаграждения по факту оказания медицинской услуги не выявлено. Чуть более половины участников опроса поддерживают такой метод оплаты труда ($F_{кр} 0,52 < F_{эмп} 0,65$).

Во всех исследуемых группах более половины респондентов думают о смене места работы по различным причинам. На момент проведения социологического исследования не собирается и не думает менять место работы каждый четвертый руководитель и врач (23,5% и 23,8% соответственно) и каждый третий (32,1%) заведующий структурным подразделением ($F_{кр} 2,52 > F_{эмп} 0,08$).

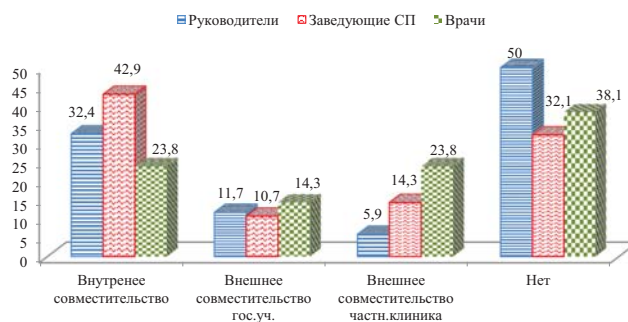


Рисунок 2. Наличие у респондентов дополнительной оплачиваемой работы (%)

Figure 2. Availability of additional paid work of respondents (%)

Примечание/Note: руководители/Heads of medical organization, заведующие СП/Heads of departments of hospitals, врачи/Doctors; внутреннее совместительство/Additional work on the main job, внешнее совместительство гос.уч./Additional work in the state medical organization, внешнее совместительство частн.клиника/Additional work in a private clinic, нет/No additional work

Во всех группах участники опроса, задумывающиеся поменять место работы, главным основанием для своего решения указали высокую заработную плату. На второе место руководители медицинских организаций и врачи определили более интересную работу по специальности, заведующие отделениями — комфортные условия и хорошую организацию труда на новом месте. На третье место руководители поставили комфортные условия, хорошую организацию труда и стабильность рабочего места, заведующие структурными подразделениями — более интересную работу по специальности и смену места жительства, врачи — возможность самореализации на новом месте и перспективы роста ($F_{кр} 0,92 > F_{эмп} 0,07$).

Таким образом, большинство работников здравоохранения сходятся во мнении, что объем работ при выполнении своих должностных обязанностей в настоящее время достигает высокого уровня. Среди всех медицинских работников превышение объема работ в большей доле отмечают заведующие структурными подразделениями. Следует обратить внимание, что наличие дополнительной оплачиваемой работы на условиях как внутреннего, так и внешнего совместительства признают большинство медицинских работников. Руководители всех уровней в основном работают на условиях внутреннего совместительства, рядовые же врачи — внешнего. Среди всех работников здравоохранения, имеющих дополнительную работу по внешнему совместительству, заведующие отделениями и врачи чаще выбирают местом работы частную клинику.

Большинство организаторов здравоохранения и врачи высоко оценивают выполнение своих профессиональных обязанностей, в целом работа им приносит удовлетворение. Но медицинские работники считают, что для получения более высокого результата необходимо улучшение условий трудовой деятельности. Проблемой первой важности для большинства из них является низкий размер заработной платы. Проблемами второй и третьей важности являются условия организации труда, межличностные отношения и факторы личностного роста.

Заключение

Завершая медико-социологический анализ субъективного мнения работников здравоохранения Дальнего Востока РФ об условиях и организации труда в государственных медицинских организациях, можно сделать следующие выводы:

1) Общая оценка медицинскими работниками развития системы здравоохранения в целом, и отдельного учреждения в частности, одинаковое, и оценивается ими как удовлетворительное. Характеризуя состояние ресурсов медицинской организации,

работники здравоохранения большое значение придают низкой обеспеченности медицинскими кадрами, использованию устаревших основных фондов, низкому уровню внедрения современных эффективных медицинских и информационных технологий.

2) Согласно высоким оценкам выбранной профессии, для сотрудников учреждений здравоохранения важен выбранный путь профессиональной медицинской деятельности. Однако общий уровень удовлетворенности условиями труда низкий. Статус работников оказал влияние на оценки мотивационных факторов трудовой деятельности. Чем выше статус респондента, тем выше степень его удовлетворенности работой.

3) Среди предложенных внешних мотивационных факторов для медицинских работников значительное влияние имеют заработная плата, объем работ и документооборота, материально-техническое обеспечение рабочего места. Врачи резерва управленческих кадров также испытывают потребность в факторах личностного роста — возможности профессионального развития, самореализации и карьерного роста.

4) Высокая оценка работниками здравоохранения выполнения собственных функциональных обязанностей и результатов своей трудовой деятельности свидетельствует о высоком потенциале внутренних мотивационных факторов, оказывающих влияние на результаты трудового процесса и качества оказания медицинских услуг.

5) На основании субъективного мнения работников здравоохранения результаты исследования позволили выявить ряд экономических и организационных аспектов условий труда в государственных учреждениях здравоохранения, которые требуют научно-практического обоснования в деятельности здравоохранения и принятия стратегических, перспективных и оперативных управленческих решений, влияющих на развитие отрасли.

Благодарности/Acknowledgments

Автор выражает благодарность д.м.н., профессору кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ДВГМУ П.Э. Ратманову за помощь в подготовке данной публикации/ The author is grateful to the Doctor of Medical Science, Professor of the Far Eastern State Medical University, department of Public Health and Health Organization (Khabarovsk, Russia) P.E. Ratmanov for assistance in the preparation of this publication.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих

интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

- Волнухин А.В. Анализ удовлетворенности медицинского персонала сети негосударственных поликлиник выполняемой работой. *International Scientific Review*. 2017; 1 (32): 89-91. Volnukhin A.V. Analysis of the satisfaction of medical personnel of private network polyclinics performs works. *International Scientific Review*. 2017; 1 (32): 89-91 [in Russian].
- Давыдова И.А., Игумнов С.А. Удовлетворенность медицинских работников своим трудом: обзор литературы. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2011; 2: 112-119. Davydova I.A., Igumnov S.A. Satisfaction of medical workers with their labor: a review of literature. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2011; 2: 112-119 [in Russian].
- Здравомыслов А.Г., Ядов В.А. Влияние различий в содержании труда на отношение к труду. Опыт и методика конкретных социологических исследований. М.: Мысль. 1965; 144-196. Zdravomyslov A.G., Yadov V.A. Influence of differences in the content of labor on the attitude to work. The experience and methodology of specific sociological research. М.: Thought. 1965; 144-196 [in Russian].
- Кирик Ю.В. Проблемы доступности и качества медицинских услуг на Дальнем Востоке России, по данным социологических опросов населения. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 2: 103-108. Kirik Yu.V. Problems of accessibility and quality of medical services in the Russian Far East, according to population surveys. *Far Eastern Medical Journal*. 2016; 2: 103-108 [in Russian].
- Кирик Ю.В., Капитоненко Н.А. Организация и развитие медицинской помощи на Дальнем Востоке России, по данным социологических опросов населения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 59(1): 51-55. Kirik Yu.V., Kapitonenko N.A. Organization and development of health care in the Russian Far East, according to Gallup polls. *Pacific Medical Journal*. 2015; 59(1): 51-55 [in Russian].
- Киссель А.А. Ценностно-нормативный аспект отношения и труда. *Социологические исследования*. 1984; 1: 47-55. Kissel A.A. Value-normative aspect of the relationship and work. *Sociological research*. 1984; 1: 47-55 [in Russian].
- Китвель Т.А. О социально-психологических проблемах удовлетворенности трудом. Таллин: АН ЭССР. 1974; 134 с. Kitvel T.A. About socio-psychological problems of satisfaction with work. Tallinn. 1974; 134 p. [in Russian].
- Мескон М., Альберт М., Хедоури. Основы менеджмента. Ф.М.: Дело. 1997; 704 с. Meskon M., Albert M., Hedouri F. Fundamentals of Management. М.: Case, 1997; 704 p. [in Russian].
- Мурутар А.А. Опыт комплексного исследования удовлетворения деятельностью в трудовых коллективах: Автореф. канд. дис. Л., 1977; 10. Murutar A.A. Experience of a comprehensive study of the satisfaction of activities in work collectives: Author's abstract. Cand. dis. L., 1977; 10 p. [in Russian].
- Решетников А.В., Ефименко С.А., Цыпленкова Л.П. Ценностные ориентации врачей: престиж и удовлетворенность работой в оценках медицинских работников. В книге: ПРОФЕССИЯ И ЗДОРОВЬЕ Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 2011; 418-420. Reshetnikov A.V., Efimenko S.A., Tsyplenkova L.P. Value orientations of doctors: prestige and job satisfaction in assessments of medical workers // In the book: PROFESSION AND HEALTH Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. 2011. P. 418-420 [in Russian].
- Тихонов А.А. Социология управления. Фундаментальное и прикладное значение. Изд-во Канон + РООИ «Реабилитация». 2014; 560 с. Tikhonov A.A. Sociology of management. Fundamental and applied significance. Publishing house Kanon + ROOI «Rehabilitation». 2014; 560 p. [in Russian].
- Черкасов С.Н. Костикова А.Ю. Удовлетворенность врачей государственных медицинских учреждений. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 4-3 (58): 198-200. Cherkasov S.N. Kostikova A.Yu. Satisfaction of doctors of public medical institutions. *International Scientific and Research Journal*. 2017; 4-3 (58): 198-200 [in Russian].
- Ядов В.А., Киссель А.А. Удовлетворенность работой: анализ эмпирических обобщений и попытка их теоретического истолкования. *Социологические исследования*. 1974; 1: 78-88. Yadov V.A., Kissel A.A. Satisfaction with work: analysis of empirical generalizations and an attempt at their theoretical interpretation. *Sociological research*. 1974; 1: 78-88 [in Russian].
- Brayfield A.H., Rothe H.F. An index of job satisfaction. *Journal of Applied Psychology*. 1951; 35: 307-311.
- Gazioglu S., and Tansel A. Job satisfaction in Britain: individual and job related factors. *Applied Economics*. 2006; 38: 1163-1171.
- Hamermesh D. Economic Aspects of Job Satisfaction / Essays in Labor Market Analysis. N.Y., 1977; Freeman R. Job Satisfaction as an Economic Variable. *The American Economic Review*. 1978; 68(2): 135.
- Hoppock R., and Odom C. L. Job Satisfaction. *Occupations. The Vocational Guidance Journal*. 1940; 19: 24-29.
- Jones R.J., Sloane P.A. Regional differences in job satisfaction, *Applied Economics*. 2009; 41: 1019-1041.
- Judge T.A. Five-Factor Model of Personality and Job Satisfaction: A Meta-Analysis. *Journal of applied psychology*. 2002; 87: 530-541.
- Locke E.A. The Nature and Causes of Job Satisfaction. Dunnette M.D. *Handbook of Industrial and Organizational Psychology*. Chicago. 1976; 1297-1349.
- Ross C.E. and Reskin B.F. Education, control at work, and job satisfaction. *Social Science Research*. 1992; 21: 134-148.
- Voltmer E., Rosta J., Siegrist J., and Aasland O.G. Job stress and job satisfaction of physicians in private practice: comparison of German and Norwegian physicians. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2012; 85: 819-828.
- Wu C.H., Griffin M.A. Longitudinal relationships between core self-evaluations and job satisfaction. *Journal of Applied Psychology*. 2012; 97: 331.
- Żołnierczyk-Zreda D., Bedyńska S. & WarszevskaMakuch M. Work Time Control and Mental Health of Workers Working Long Hours: The Role of Gender and Age. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2012; 18(3): 311-320.

A

Статья получена/Article received 09.02.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
22.02.2018 г.

И.А. Золотовская*¹, И.Л. Давыдкин¹,
Т.М. Локштанова¹, А.Е. Орлов²

¹ — ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПОСЕЙДОН)

I.A. Zolotovskaya*¹, I.L. Davydkin¹, T.M. Lokshtanova¹, A.E. Orlov²

¹ — Samara State Medical University, Samara, Russia

² — Samara Regional Oncological Clinic, Samara, Russia

CLINICAL SIGNS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROPATHY IN CANCER PATIENTS AND PHARMACOTHERAPY CORRECTION OPTIONS

Резюме

Цель нашего исследования — изучить клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции препаратами витаминов группы В. **Материал и методы.** На первом этапе в период с мая по сентябрь 2017 года после периода скрининга методом последовательного включения в исследования вошло 219 пациентов (средний возраст 50,4±6,9 лет) из которых 105 (46,7%) женщин, проходящих курсы химиотерапии в Самарском областном онкологическом диспансере. Методом стандартного неврологического осмотра и опроса пациентов устанавливались клинические признаки полинейропатии: ее локализация, основные проявления, включая чувствительные и/или болевые расстройства. На II этапе проведена рандомизация лиц, имеющих клинические проявления нейропатии (n=60), на две группы: в 1-й (n=30) группе больные получали препараты группы витаминов В, во 2-й группе (n=30) — не получали витамины группы В. Длительность наблюдения составила 60 дней. **Результаты.** Установлено, что распространённость полинейропатии среди больных онкологического профиля, получающих химиотерапию, составляет 77,2%. Фенотип клинических проявлений, степень их выраженности, локализация, вероятно, обусловлены используемым химиотерапевтическим препаратом. Показана эффективность использования ступенчатой терапии препаратами группы В в аспекте уменьшения клинических проявлений полинейропатии.

Ключевые слова: полинейропатия, химиотерапия, онкология

Для цитирования: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Локштанова Т.М., Орлов А.Е. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПОСЕЙДОН). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 137-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144

Abstract

The study objective was to analyze the clinical signs of chemotherapy-induced neuropathy (CIPN) in cancer patients and explore pharmacotherapy correction options using vitamin B. **Materials and design.** During Part 1 lasting from May to September 2017, we screened and then enrolled 219 consecutive patients (mean age of 50.4 ± 6.9 years); 105 (46.7%) of them were women undergoing chemotherapy treatment cycles at Samara Regional Oncological Clinic. Through standard-of-care neurological examination and patient responses we defined the clinical signs of polyneuropathy:

*Контакты/Contacts. E-mail: zolotovskay@list.ru

its localization, primary symptoms, including sensory impairments and/or pain, and then randomized the patients into two groups: group 1 received vitamin B agents, and group 2 received no vitamin B. The patients were observed for 60 days. **Results.** The incidence of polyneuropathy in oncology patients receiving chemotherapy turns out to be very high. The phenotype of clinical signs and their severity and localization is probably related to the type of the drug agent used. We have proved the efficacy of the step-down therapy with vitamin B agents used to improve clinical signs of polyneuropathy.

Key words: *polyneuropathy, chemotherapy, oncology*

For citation: Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Lokshtanova T.M., Orlov A.E. CLINICAL SIGNS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROPATHY IN CANCER PATIENTS AND PHARMACOTHERAPY CORRECTION OPTIONS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 137-144. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144

ВАШ — визуальная аналоговая шкала, КЖ — качество жизни, ИМТ — индекс массы тела, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, ЛС — лекарственное средство, FOLFOX — фолиновая кислота/5-фторурацил/оксалиплатин, SD — стандартное отклонение

В последнее время для специалистов амбулаторной практики становится крайне актуальным вопрос возникновения осложнений у онкологических больных на фоне или после проведения курсов химиотерапии. Число пациентов, которым проводится лечение рака химиотерапевтическими препаратами, увеличивается в связи с их высокой лечебной результативностью и выживаемостью пациентов. Однако, как следствие, растут риски возникновения острых и отсроченных побочных эффектов, включая повреждение периферической нервной системы в виде полинейропатий.

Данная проблема на сегодняшний день не столько в фокусе интереса онкологов, сколько врачей интернистов (неврологов, терапевтов, врачей общей практики), осуществляющих последующее амбулаторное наблюдение за пациентами. Индуцированная химиотерапевтическими препаратами полинейропатия приводит к ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов онкологического профиля, вызывая, серьезные ограничения двигательных и чувствительных функций в верхних и нижних конечностях [1-4]. В настоящее время известно, что полинейропатия развивается практически у 90% пациентов этой категории, и в дальнейшем более 30% больных после отмены лечения имеют те или иные симптомы повреждения периферических нервных волокон [5].

Развитие полинейропатии с клиническими проявлениями отражено в инструкциях, в разделе осложнения, к наиболее часто используемым химиотерапевтическим лекарственным средствам: препараты на основе платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), бортезомиб, таксаны, алкалоиды барвинка (винкристин), талидомид и леналидомид [6-11]. Это ведет к необходимости обсуждения ряда вопросов по разработке новых ЛС без возможных выраженных побочных эффектов и внедрению профилактических стратегий, направленных на уменьшение риска развития полинейропатии. Уменьшение клинических проявлений полинейропатии — это не только улучшение КЖ пациентов онкологического профиля, но и повышение их выживаемости [12].

Курация таких пациентов требует знания алгоритмов ранней диагностики повреждения периферической нервной системы, и возможностей использования медикаментозной терапии для минимизации их проявлений.

Цель нашего исследования — изучить клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции препаратами витаминов группы В.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа: **Полинейропатия — риски проявлений ранних и поздних осложнений химиотерапии у онкологических больных** (акроним **ПОСЕЙ-ДОН**), проведено в два этапа.

На первом этапе в период с мая по сентябрь 2017 года после периода скрининга методом последовательного включения в исследование вошло 219 пациентов (средний возраст $50,4 \pm 6,9$ лет) из которых 105 (46,7%) женщин, проходящих курсы химиотерапии в Самарском областном онкологическом диспансере (СООД). По локализации новообразования: 52 человека (1-я группа) имели злокачественное новообразование толстой кишки (C18.9), 94 человека (2-я группа) — злокачественное новообразование молочной железы (C50.0), 52 человека (3-я группа) — злокачественное новообразование легких (C34.0) и 21 человек (4-я группа) — злокачественное новообразование предстательной железы (C61.0). Критерии включения: 1. наличие в анамнезе верифицированного онкологического диагноза давностью не более 12 месяцев; 2. химиотерапевтическое лечение. Критерии не включения: 1. наличие полинейропатии в анамнезе до начала курса химиотерапии; 2. письменный отказ пациентов от участия в исследовании. Методом стандартного неврологического осмотра и опроса пациентов устанавливались клинические признаки полинейропатии: ее локализация, основные прояв-

ления, включая чувствительные и/или болевые расстройства.

На втором этапе проведен субанализ пациентов с установленными тремя и более клиническими проявлениями полинейропатии, которые методом конвертов были рандомизированы на две группы со следующими режимами фармакотерапии: в 1-й группе (основной, $n=30$) больные получали препараты группы витаминов В, во 2-й группе (сравнения, $n=30$) — данную лекарственную терапию не получали. Длительность второго этапа составила 60 дней, в этот период были проведено три визита (V), из которых V_1 – V_2 — период терапии препаратами группы витаминов В (для основной группы пациентов), V_3 — в период контроля. В соответствии с протоколом время визитов было определено следующим образом: V_1 — исходно при включении в исследование и старт терапии V_2 — через 31 день, V_3 — через 60 дней. Для пациентов 1-й группы в качестве схемы терапии было выбрано внутримышечное введение в течение 10 дней комбинированного лекарственного средства (ЛС), содержащего вит В₁, В₆, В₁₂, а затем их пероральный прием в течение 3-х недель. Следует отметить, что пациентам не назначали анальгетики, антиконвульсанты, антидепрессанты для уменьшения проявлений полинейропатии. Данный шаг в исследовании был предпринят с целью исключения влияния других ЛС на симптомы полинейропатии. На всех визитах степень выраженности изучаемых клинических проявлений полинейропатии оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в сантиметрах. Во время V_1 , до назначения препаратов группы витаминов В, проводили тщательное, последовательное ознакомление больных с дизайном исследования, информирование обо всех возможных побочных эффектах, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование, обработку персональных данных и на участие в исследовании. Также все больные были предупреждены о том, что в любой момент могут выйти из исследования по любой причине.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета «IBM SPSS Statistics 21» (лицензия № 20130626-3). Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах проводили апостериорные тесты (сравнения групп попарно) по критерию Тьюки. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерия Стьюдента). Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, ука-

зывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили — Me (Q25 — Q75). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Результаты

На первом этапе нами был проведен анализ всей группы пациентов по основным клинико-демографическим характеристикам, подробно представленными в таблице 1.

Средняя длительность основного заболевания составила $5,5 \pm 3,2$ месяцев, за время которого проведено $3,8 \pm 1,7$ курсов химиотерапии. Полинейропатия выявлена в 77,2% случаев, средней длительностью $2,9 \pm 1,8$ месяца. У большинства пациентов имела место дистальная полинейропатия с локализацией проявлений в области кистей (55,0%) и стоп (42,0%). Чувствительные расстройства представлены вариабельным диапазоном жалоб: в 89,9% случаев отмечалось онемение, в 52,0% — ощущение «ползания мурашек». При неврологическом осмотре отмечено изолированное снижение поверхностной чувствительности в нижних конечностях у 99 (45,2%) больных, у 155 (70,8%) пациентов — в сочетании с проявлениями в кистях.

На этом этапе нами подробно изучены проявления полинейропатии, представленные в таблице 2, в зависимости от локализации злокачественного новообразования с целью уточнения взаимосвязи со схемами химиотерапии, что представляется важным в понимании особенностей фенотипа больного.

Пациенты всех групп при сравнении по ANOVA не имели статистически значимых различий по ИМТ, длительности заболевания, числу курсов химиотерапии и длительности полинейропатии. В части лекарственной терапии нами установлено, что все больные с диагнозом С18.9 получали химиотерапевтическое лечение по протоколу FOLFOX. Большинство лиц (64,9%) с диагнозом С 50.0 получали доксорубицин, в группе пациентов с С34.0 основными химиотерапевтическими препаратами были паклитаксел (23,0%), цисплатин (30,8%) и гемцитабин (36,5%), а в группе пациентов с диагнозом С61.0 76,2% пациентов получали доцетаксел. Во всех группах отмечена высокая частота встречаемости полинейропатией, однако у лиц с диагнозом

Таблица 1. Клинико-демографические показатели на момент включения в исследование
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients at study enrollment

Показатели/ Characteristics	Вся группа/ Whole group, n=225
Возраст, годы/ Age, years	50,5 (42,5–65,0)
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	22,5 (20,8–25,6)
Основной диагноз (МКБ-10)/ Principal Diagnosis (ICD-10)	
Злокачественные новообразования толстой кишки (C18.9)/ Malignant neoplasm of colon (C18.9), n/%	52/23,1
Злокачественные новообразования молочной железы (C50.0)/ Malignant neoplasm of breast (C50.0), n/%	94/41,8
Злокачественные новообразования легких (C34.0)/ Malignant neoplasm of lung (C34.0), n/%	52/23,1
Злокачественные новообразования предстательной железы (C61.0)/ Malignant neoplasm of prostate (C61.0), n/%	21/9,3
Длительность основного заболевания, мес./ Duration of underlying disease, months, m±SD	5,5±3,2
Количество циклов химиотерапии/ Number of chemotherapy cycles, n, m±SD	3,8±1,7
Полинейропатия/ Polyneuropathy, n (%):, n (%):	
Длительность полинейропатии, мес./ Duration, months, m±SD	2,9±1,8
Локализация/ Localization	
<i>Нижние конечности/Lower limbs, n/%:</i>	
Дистально/Distal	71/42,0
Проксимально/Proximal	59/34,9
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	25/14,8
<i>Верхние конечности/Upper limbs, n/%:</i>	
Дистально/Distal	93/55,0
Проксимально/Proximal	58/34,3
Дистально и проксимально/Distal and proximal	25/14,8
Нижние и верхние конечности/ Lower and upper limbs, n/%:	30/17,8
Характеристика чувствительных нарушений/ Type of sensory impairment, n/%	
Жгучая/Burning pain	36/21,3
Давящая/Pressing pain	0/0
Стреляющая/Shooting pain	23/13,6
Ноющая/Dull pain	52/30,8
Ломящая/Aching pain	3/1,8
Покалывающая/Tingling	88/52,0
Ощущение жжения/Burning sensation	60/35,5
Болезненное ощущение холода/ Freezing sensation	66/39,0
Ощущение как от удара током/ Sensation similar to electric shock	28/16,6
Ощущение ползания мурашек/ Goosebumps sensation	69/40,8
Онемение/Numbness	152/89,9

Примечание/Note. Сокращения здесь и далее в таблице 2-3: ИМТ — индекс массы тела, FOLFOLFOX — фоллиновая кислота/5-фторурацил/оксалиплатин, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, SD — стандартное отклонение/Acronyms used in tables 1-3: BMI — body mass index, FOLFOLFOX — folinic acid/5 fluorouracil/oxaliplatin, ICD-10 — International Classification of Diseases, 10th revision, SD — standard deviation.

С 50.0 она статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, имеющими диагнозы С 18.9 ($p=0,029$), С 34.0 ($p=0,041$), С 61.0 ($p=0,035$).

Нами отмечено, что для каждого из изученных заболеваний имеются определенные особенности повреждения периферической нервной системы. Так, для пациентов с диагнозом С18.9, характерны признаки полинейропатии преимущественно в дистальных отделах (90,4%) верхних конечностей. У больных с раком молочной железы, фенотип полинейропатии, характеризуется преимущественно повреждением верхних конечностей как дистально, так и проксимально. У больных с раком легкого без статистически значимых различий ($p<0,05$) отмечено повреждение верхних и нижних конечностей, преимущественно дистально. Особый фенотип имеет клиническая картина у больных с раком предстательной железы, где в 94, 7% случаев имела место дистальное повреждение нижних конечностей. Т.е., проведя данный этап исследования, мы можем сказать, что, вероятнее всего, онкологическое заболевание и применяемая схема химиотерапии формируют фенотип больного, в клинической картине которого будет преобладать та или иная локализация повреждения периферической нервной системы.

На втором этапе исследования изучено влияние режимов фармакотерапии на регресс неврологического дефицита, полученные нами данные представлены в таблице 3.

Пациенты 1-й и 2-й групп были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям: полу ($p=0,75$), возрасту ($p=0,69$), средней длительности основного заболевания ($p=0,092$), средней длительности полинейропатии ($p=0,38$), а так же изучаемым клиническим проявлениям полинейропатии. За время наблюдения в группе пациентов, принимавших препараты группы витаминов, отмечено статистически значимое улучшение всех изучаемых симптомов в динамике, с уменьшением онемения, болезненного ощущения холода, покалывания, ползания мурашек на V₃. Тогда как, в группе сравнения, на V₂ отмечено усиление всех изучаемых клинических симптомов с увеличением балла по шкале ВАШ, в том числе и на V₃.

Таблица 2. Характеристика полинейропатии в группах пациентов в зависимости от локализации опухоли и принимаемых химиотерапевтических препаратов

Table 2. Polyneuropathy characteristics in groups of patients by tumor localization and chemotherapy agents used

Показатели/ Characteristics	1-я группа (C18.9 по МКБ 10)/ Group 1 (ICD10 code: C18.9), n=52	2-я группа (C50.0 по МКБ 10)/ Group 2 (ICD10 code: C50.0), n=94	3-я группа (C34.0 по МКБ 10)/ Group 3 (ICD10 code: C34.0), n=52	4-я группа (C61. по МКБ 100)/ Group 4 (ICD10 code C61.0), n=21
Возраст, годы/Age in years	59,7 (57,0-62,5)	47,0 (36,5-51,0)	47,5(42,5-53,0)	61,5(58,0-64,5)
Мужской пол/Male, n/%	48/92,3	-	44/84,6	21/100,0
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	22,3 (20,6-23,1)	21,9 (19,5-22,4)	21,8 (20,3-23,4)	21,9 (20,8-23,2)
Длительность основного заболевания/ Duration of underlying disease, m±SD	5,5	5,6	5,8	6,5
Количество циклов химиотерапии/ Number of chemotherapy cycles, m±SD	3,7	3,3	3,6	2,9
Лечение/Treatment, n/%				
Протокол FOLFOX/ FOLFOX protocol	52/100	-	-	-
Доксорубин/ Doxorubicin	-	61/64,9	-	-
Таксотер/Taxotere	-	12/12,8	-	-
Доцетаксел/Docetaxel	-	2/2,1	-	16/76,2
Паклитаксел/Paclitaxel	-	19/20,2	12/23,0	-
Цисплатин/Cisplatin	-	-	16/30,8	-
Карбоплатин/Carboplatin	-	-	5/9,6	-
Гемцитабин/Gemcitabine	-	-	19/36,5	5/23,8
Полинейропатия/ Polyneuropathy, n (%)	51/98,0	59/62,8	40/76,9	19/90,5
Длительность полинейропатии, мес. / Duration, months, m±SD	2,3	2,0	2,2	2,5
Локализация/ Localization				
Нижние конечности/Lower limbs, n/%:				
Дистально/Distal	28/53,8	6/10,0	19/47,5	18/94,7
Проксимально/Proximal	22/42,3	8/13,3	8/20,0	10/52,6
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	14/26,9	1/1,7	6/15,0	6/31,5
Верхние конечности/Upper limbs, n/%:				
Дистально/Distal	47/90,4	33/55,0	12/30,0	1/5,3
Проксимально/Proximal	9/17,3	36/60,0	13/32,5	1/5,3
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	8/15,4	10/16,7	6/15,0	1/5,3
Характеристика клинических проявлений полинейропатии/ Clinical signs of peripheral neuropathy, n/%				
Жгучая/Burning pain	23/44,2	13/21,7	-	-
Давящая/Pressing pain	-	-	-	-
Стреляющая/Shooting pain	22/42,3	1/1,7	-	-
Ноющая/Dull pain	24/46,1	15/25,0	-	13/68,4
Ломящая/Aching pain	-	3/5,0	-	-
Покалывающая/Tingling	27/51,9	30/50,5	24/60,0	7/36,8
Ощущение жжения/Burning sensation	23/44,2	-	26/65,0	11/57,8
Болезненное ощущение холода/ Freezing sensation	33/63,5	15/25,0	10/25,0	8/42,1
Ощущение как от удара током/ Sensation similar to electric shock	13/25,0	2/3,3	6/15,0	7/36,8
Ощущение ползания мурашек/ Goosebumps sensation	23/44,2	36/60,0	10/25,0	-
онемение/numbness	52/100,0	47/78,3	37/92,5	16/84,2

Таблица 3. Динамика изучаемых клинических симптомов полинейропатии в период V1-V3
Table 3. Changes in signs of peripheral neuropathy at V1-V3

Клинические проявления полинейропатии/ Clinical signs of peripheral neuropathy	Группа основная/Study group, n=30/30/25			Группа сравнения/Control group, n=30/30/26			ANOVA p
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃	
1. Ощущение покалывания по ВАШ, см/1.Tingling sensation, VAS, cm, m±SD	3,8±1,5	3,1±1,1 p _{V1-V2} =0,047	3,1±1,2 p _{V2-V3} =0,898 p _{V1-V3} =0,047	3,6±1,2	4,2±1,5 p _{V1-V2} =0,046	4,7±1,2 p _{V2-V3} =0,055 p _{V1-V3} =0,031	0,562
2. Ощущение ползания мурашек по ВАШ, см/ Goosebumps sensation, VAS, cm, m±SD	4,0±1,1	3,2±0,8 p _{V1-V2} =0,043	3,1±1,0 p _{V2-V3} =0,799 p _{V1-V3} =0,043	3,8±1,0	4,5±1,2 p _{V1-V2} =0,41	5,1±1,0 p _{V2-V3} =0,065 p _{V1-V3} =0,037	0,398
3. Ощущение онемения по ВАШ, см/ Numbness, VAS, cm, m±SD	4,4±1,2	3,6±1,3 p _{V1-V2} =0,038	3,5±1,4 p _{V2-V3} =0,681 p _{V1-V3} =0,037	4,3±1,3	4,5±1,3 p _{V1-V2} =0,52	4,9±1,2 p _{V2-V3} =0,056 p _{V1-V3} =0,033	0,6350
4. Болезненное ощущение холода по ВАШ, см/ Freezing sensation, VAS, cm, m±SD	4,1±1,1	3,5±0,5 p _{V1-V2} =0,046	3,0±0,5 p _{V2-V3} =0,09 p _{V1-V3} =0,054	4,0±1,0	4,7±1,0 p _{V1-V2} =0,45	5,3±1,0 p _{V2-V3} =0,052 p _{V1-V3} =0,021	0,989

Примечание/Notes: Сокращения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала/Acronyms: VAS — Visual Analog Scale

Обсуждение

На сегодняшний день большинство исследователей, занимающихся проблемой полинейропатии, индуцированной химиотерапией у онкологических больных, отмечают, в первую очередь, ее негативное влияние на КЖ с ограничением выполнения пациентом повседневных бытовых функций на фоне выраженных болей, онемении, судорог в верхних и/или нижних конечностях [13-15]. Наше наблюдение показывает, что число пациентов, испытывающих чувствительные и болевые ощущения, высоко значимо среди всех больных, получающих химиотерапевтические препараты, независимо от локализации онкологического процесса. При этом симптоматика полинейропатии крайне вариабельна, что связано с индивидуальным ответом нервных волокон на повреждающее действие химиотерапии. Тем не менее, основные проявления полинейропатии были представлены чувствительными расстройствами, болевыми ощущениями нейропатического характера. По нашим данным, большинство пациентов предъявляли жалобы, характерные для повреждения сенсорных волокон — онемение, жжение, как правило, симметричного характера. Известно, что симптомы полинейропатии, в отдельных случаях, могут иметь тенденцию к спонтанному редуцированию после окончания химиотерапии. Однако в целом ряде случаев наблюдается усиление и прогрессирование симптоматики [16]. Особенно это характерно для полинейропатий, возникших на фоне приема паклитаксела и талидомида [17-19]. В нашем исследовании у пациентов с раком молочной железы и легкого, принимавших паклитаксел, отмечена выраженная симптоматика повреждения периферического нервного волокна с последующим ухудшением по ВАШ во 2-й группе больных. Изучено, что у пациентов с колоректаль-

ным раком в рамках протокола FOLFOX крайне высокая распространённость (от 70 до 90%) симптомов, отражающих повреждение периферического нервного волокна [20]. Наши данные также демонстрируют высокую распространенность полинейропатии у данной категории больных с преимущественным дистальным поражением верхних конечностей. Более того, отмечено, что у пациентов, проходящих курсы химиотерапии в рамках протокола FOLFOX, возникновение сенсорного дефицита в верхних и нижних конечностях отмечается достаточно рано, с первых курсов лечения, что также отражают результаты ранее проводимых исследований [20]. Результаты нашего исследования совпадают с данными ряда авторов, где именно оксалиплатин ассоциируется с ранним началом полинейропатий, дистальными дизестезиями, аллодинией, болями жгучего характера.

В целом можно говорить о том, что проявления полинейропатии у пациентов, получающих химиотерапевтические препараты, имеют широкий диапазон вариабельности как по выраженности симптоматики, так и по длительности [21-23]. Нами отмечены существенные различия в проявлении качественных и количественных характеристик полинейропатии с их изменчивостью у каждого пациента, что отражено в работах других авторов [24]. Результаты нашего исследования позволяют предположить наличие ряда фенотипических особенностей химиоиндуцированной полинейропатии.

Второй этап исследования предпринят с целью непосредственного изучения возможности коррекции нарушений, вызванных химиотерапевтическими препаратами. По данным литературы, методы лечения полинейропатии, индуцированной химио-

терапией у онкологических больных, разработаны недостаточно. Несмотря на то, что накоплен значительный опыт наблюдений за такими пациентами, данные по эффективным схемам лечения полинейропатии ограничены и противоречивы [25]. Возможно, это связано с тем, что каждое ЛС имеет свой повреждающий механизм действия на периферическую нервную ткань, а также с индивидуальными особенностями пациента. В клинической практике с высокой эффективностью для лечения полинейропатий, в первую очередь диабетического и алкогольного генеза, используются витамины группы В. Исследования по применению и результатам лечения этого класса ЛС у пациентов на фоне химиотерапии немногочисленны. Если говорить о функциональной значимости для организма человека витаминов группы В, то этот аспект хорошо изучен и известен. В центральной и периферической нервной системе без их участия невозможны основные процессы метаболизма, синтез нейротрансмиттеров и активация ферментативных процессов. Дефицит В₁, В₆ напрямую ассоциируется с нервной дисфункцией и нервным повреждением [26, 27]. Наиболее значимо это связано с дефицитом витамина В₁₂. Так исследование, представленное Solomon L. в 2016 году, продемонстрировало ассоциацию развития периферической нейропатии и нейропатической боли у пациентов с онкологическим анамнезом [28]. Недавние наблюдения показали, что на фоне химиотерапии дефицит витамина В₁₂ быстро нарастает в течение непродолжительного времени от начала лечения [29].

Нами подтверждено, что у пациентов, получающих химиотерапию, имеет место положительная динамика в виде уменьшения проявлений полинейропатии на фоне терапии препаратами группы В, с последующим устойчивым эффектом на протяжении двух месяцев. Тогда как в группе сравнения отмечено статистически значимое усиление всех изучаемых клинических симптомов полинейропатии на V₂ — V₃. При отсутствии своевременной терапии у больных 2-й группы отсрочено наблюдались выраженные сенсорные и болевые нарушения в конечностях, что свидетельствовало о нарастании повреждения периферической нервной системы.

Исследования в отношении препаратов витаминов группы В с поиском эффективных доз и курсов терапии продолжаются. Однако уже сейчас мы имеем данные как мета-анализов, так и отдельных исследований в отношении эффективности витаминотерапии у данной группы больных. Так, авторы недавно опубликованного обзора отмечают, что витамины В₃, В₆ и В₁₂ демонстрируют потенциал в оказании помощи пациентам по защите от развития полинейропатии и указывают, что требуются дальнейшие исследования [30]. Наше наблюдение

— попытка не только уточнить распространённость, локализацию, вариабельность клинических проявлений полинейропатий у пациентов, получающих химиотерапию, но и отметить возможность положительного клинического эффекта витаминными группами В.

Заключение

Мы признаем, что наше исследование имело некоторые ограничения ввиду небольшой выборки больных. Однако нами установлено, что распространённость полинейропатии среди больных онкологического профиля, получающих химиотерапию, чрезвычайно высока. Фенотип клинических проявлений, степени их выраженности и локализации, вероятно, обусловлен используемым ЛС. При наблюдении и курации таких пациентов врачом на амбулаторном этапе, следует ориентироваться на необходимость применения патогенетической терапии, направленной на восстановление функции периферических нервов. В нашем исследовании была показана эффективность использования ступенчатой терапии препаратами группы В в аспекте уменьшения клинических проявлений полинейропатии. Полученные данные свидетельствуют об актуальности проблемы, требующей дальнейшего изучения на большей выборке пациентов, в течение более длительного периода времени, что позволит уже сделать популяционные выводы о ранних и поздних проявлениях полинейропатии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Beijers A., Mols F., Dercksen D., Driessen C., Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life after treatment with chemotherapy. *J Commun Support Oncol*. 2014; 12: 401–406.
2. Bakitas M.A. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nursing research*. 2007; 56: 323–31.
3. Toftthagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *Journal of palliative medicine*. 2010; 13: 1389–91.
4. Mols F., Beijers T., Vreugdenhil G. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014; 22: 2261–9.
5. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014; 155(12): 2461–70.

6. Miltenburg N.C., Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(7): 872–82. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.004.
7. Argyriou A.A., Polychronopoulos P., Iconomou G. et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer treatment reviews.* 2008; 34: 368–77.
- Majithia N., Loprinzi C.L., Smith T.J. New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: prevention, assessment, and treatment. *Oncology (Williston Park).* 2016; 30: 1020–9.
8. Chu S.H., Lee Y.J., Lee E.S., Geng Y., Wang X.S., Cleeland C.S. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 513–24.
9. Hershman D.L., Lacchetti C., Dworkin R.H., Lavoie Smith E.M., Bleeker J., Cavaletti G. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1941–67.
10. Pachman D.R., Watson J.C., Loprinzi C.L. Therapeutic strategies for cancer treatment related peripheral neuropathies. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2014; 15: 567 — 80.
11. Ewertz M., Qvortrup C., Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.* 2015; 54: 587–91.
12. Beijers A.J., Jongen J.L., Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth. J. Med.* 2012; 70(1): 18–25.
13. Mols F., Beijers T., Vreugdenhil G., van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2261–9.
14. Toftagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *J. Palliat. Med.* 2010; 13(11): 1389–1391
15. Brundage M., Gropp M., Mefti F., Mann K., Lund B., Gebiski V., Wolfram G., Reed N., Pignata S., Ferrero A., Brown C., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine E. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—results from the CALYPSO trial. *Ann. Oncol.* 2012; 23(8): 2020–7. doi: 10.1093/annonc/mdr583.
16. Cavaletti G., Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neuro toxicity. *Curr. Opin. Neurol.* 2015; 28 (5): 500–7. doi: 10.1097/WCO.0000000000000234.
17. Reeves B.N., Dakhil S.R., Sloan J.A. et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer.* 2012; 118(20): 5171–8. doi: 10.1002/cncr.27489.
18. Hershman D.L., Weimer L.H., Wang A. et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2011; 125(3): 767–74. doi: 10.1007/s10549-010-1278-0.
19. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica.* 2010;95(2):311–9. doi: 10.3324/haematol.2009.012674.
20. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K., Smith E.M., Beutler A.S., Ta L.E., Lafky J.M., Wagner-Johnston N.D., Ruddy K.J., Dakhil S., Staff N.P., Grothey A., Loprinzi C.L. Clinical course of oxaliplatin induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(30): 3416–22. doi: 10.1200/JCO.2014.58.8533.
21. Kidwell K.M., Yothers G., Ganz P.A., et al. Long term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS- 01. *Cancer.* 2012; 118(22): 5614–22. doi: 10.1002/cncr.27593.
22. Mols F., Beijers T., Lemmens V. et al: Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2699–2707.
23. Toftagen C., Donovan K.A., Morgan M.A., et al: Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors. *Supp. Care Cancer.* 2013; 21: 3307–3313.
24. Wolf S.L., Barton D.L., Qin R., Wos E.J., Sloan J.A., Liu H. et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. *Support Care Cancer.* 2012; 20(3): 625–32.
25. Cavaletti G., Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(2): 113–121. doi: 10.1080/14656566.2017.
26. Ghavanini A.A., Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J. Clin Neuromuscul Dis.* 2014; 16(1): 25–31.
27. Shenoy A.M. An asymmetric sensory polyneuropathy related to thiamine deficiency from a gluten-free diet. *J. Clin Neuromuscul Dis.* 2015; 16(4): 224–6.
28. Soloman L. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain. *Support Care Cancer.* 2016 Aug; 24(8): 3489–94. doi: 10.1007/s00520-016-3175-5
29. Schloss J.M., Colosimo M., Airey C., Vitetta L. Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) and vitamin B12 deficiency. *Support Care Cancer.* 2015 Jul; 23(7): 1843–50. doi: 10.1007/s00520-015-2725-6.
30. Schloss J., Colosimo M.B. Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy *Curr. Oncol. Rep.* 2017; 19(12): 76. doi: 10.1007/s11912-017-0636-z.

A

Статья получена/Article received 06.02.2018 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 26.02.2018 г.



ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Главное военно-медицинское управление МО РФ;
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Научно-практическое общество баротерапевтов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области

17 — 18 мая 2018 года проводят

Юбилейную X Всеармейскую научно-практическую конференцию «БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕННЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЁННЫХ»

Конференция состоится в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по адресу: 194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6. Проезд до станции метро «Площадь Ленина».

На конференции предполагается рассмотреть теоретические и прикладные вопросы лечения раненых, больных и пораженных; проблемы реабилитации человека со сниженной работоспособностью различными видами и методами баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Тезисы, объемом не более одной машинописной страницы (формат RTF, шрифт 12, Times New Roman, количество знаков в строке не более 70, поля 2,0 см, через 1,5 интервала, с отступом в начале абзаца), принимаются отпечатанные на бумаге (1 экземпляр с подписями авторов), плюс — в электронном виде на USB-флеш-накопителе или компакт-диске и по электронной почте. Убедительная просьба к авторам проверять электронные носители на наличие «вирусов».

Верхняя строка — инициалы и фамилии авторов жирным шрифтом (ФИО докладчика подчеркивается шариковой ручкой в экземпляре, отпечатанном на бумаге); ниже — заглавными буквами — название работы; ниже — учреждение, город; ниже текст.

К высылаемым тезисам необходимо приложить анкеты участников конференции, в которых приводятся:

1. Фамилия, имя, отчество (полностью);
2. Ученая степень, ученое звание;
3. Должность и стаж в должности;
4. Адрес и телефон (рабочие и, желательно, домашний);
5. Название доклада и необходимые технические средства его сопровождения.
6. Необходимость прислать приглашение на конференцию (указать фамилию, имя, отчество руководителя и адрес учреждения, по которому необходимо выслать такое приглашение, а также количество приглашений и фамилию, имя, отчество приглашаемых).

Иванов И.И.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА КИСЛОРОДА ПРИ ОДНОМ СЕАНСЕ ГБО
(ОДНОРАЗОВАЯ ДОЗА)

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
iv.ivanov50@list.ru

В исследовании по проблеме оптимальной дозы кислорода при гипербарической оксигенации принимали участие 88 практически здоровых мужчин в возрасте 24-34 лет...

Рассматриваться будут тезисы, отправленные в оргкомитет до **1 марта 2018 года** по адресу: **194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6, кафедра физиологии подводного плавания** с пометкой: **Конференция-2018** и по электронной почте **an.a.an@mail.ru, arseniyshitov@mail.ru**

При **необходимости** в марте-апреле 2018 г. в адрес участников конференции будут направлены **Приглашения**.

Для участников конференции 18 мая планируется культурная программа.

Контакты:

Андрусенко Андрей Николаевич
+79818600591; +79046364436
E-mail: an.a.an@mail.ru

Шитов Арсений Юрьевич
+79117078780
E-mail: arseniyshitov@mail.ru

Н.А. Кошелева*^{1,2}, К.А. Гамаюнова¹

¹— ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

²— ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

N.A. Kosheleva*^{1,2}, K.A. Gamayunova¹

¹— State Educational Institution of High Professional Education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

²— State healthcare facility «Saratov Regional Clinical Hospital» of Ministry of Health and Social Development of Saratov Region, Saratov, Russia

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSIA AT THE YOUNG PATIENT. CLINICAL OBSERVATION

Резюме

Цель работы — описать клиническое наблюдение формирования и течения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) у пациентки молодого возраста. **Материалы и методы.** Пациентка П., 26 лет, поступила с жалобами на одышку, возникающую в покое и усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, снижение АД до 80 и 60 мм рт.ст. В анамнезе — тромбоз подключичной и плечевой вен справа, рецидивирующая ТЭЛА. **Результаты.** В ходе обследования у пациентки выявлены ЭКГ и ЭхоКГ признаки легочной гипертензии и дилатации правых отделов сердца. По данным МСКТ в динамике произошло лизирование тромбов в просвете легочной артерии. У больной не выявлены данные за тромбофилию или системный васкулит. **Заключение.** В данном клиническом наблюдении особенности течения и ведения пациентки молодого возраста с ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА. Предрасполагающими факторами риска развития ХТЭЛГ были молодой возраст, идиопатический и рецидивирующий характер легочной эмболии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Для цитирования: Кошелева Н.А., Гамаюнова К.А. ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(2): 146-149. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-146-149

Abstract

The work purpose — to describe a clinical case of formation and a current of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) at the patient of young age. Materials and methods. The patient P., 26 years, arrived with complaints to the dyspnea arising at rest and amplifying at the minimum exercise stress, edemas of the lower extremities. In the anamnesis — a clottage of subclavial and humeral veins on the right, recurrent PTE. Results. During inspection at the patient an echocardiography signs of a pulmonary hypertension. According to contrast-enhanced multislice computed tomography in dynamics there was a dissolution of thrombs in a lumen of a pulmonary artery. At the patient data for a thrombophilia or a systemic vasculitis aren't taped. Conclusion. In this clinical case features of a current and maintaining the patient of young age with CTEPH after the postponed PTE are displayed. The young age, idiopathic and recurrent character of a pulmonary embolism were the contributing risk factors of development of CTEPH.

Key words: thromboembolism of a pulmonary artery, chronic thromboembolic pulmonary hypertension

For citation: Kosheleva N.A., Gamayunova K.A. CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSIA AT THE YOUNG PATIENT. CLINICAL OBSERVATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 146-149. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-146-149

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-146-149

ВТЭ — венозными тромбоэмболиями, ДИ — дуплексное исследование, ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Понятие венозных тромбозов и тромбоземболий включает в себя тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. Это третье по распространенности сердечно-сосудистое заболевание с ежегодной встречаемостью 100-200 на 100 000 человек, характеризующееся высокой летальностью [1]. В перечне всех предрасполагаемых факторов наиболее значимыми для женского пола являются травмы, ожирение, длительная иммобилизация, прием оральных контрацептивов, антифосфолипидный синдром, инфекция, тромбофилии. Легочная эмболия может также возникнуть при отсутствии любого известного фактора риска [2].

Отдаленным осложнением острой тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). У части пациентов после перенесенной ТЭЛА не происходит полной реканализации легочного русла, эмболические массы растворяются частично, замещаются соединительной тканью и изменяют просвет легочных сосудов, что приводит к формированию ХТЭЛГ [3].

ХТЭЛГ является редким заболеванием, частота встречаемости которого составляет около 5–10 случаев на 1 млн. населения в год. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза по данным Национального регистра составляет 45,8±13,7 лет [4]. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени легочной гипертензии. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) в диапазоне 31-40 мм рт.ст. составляет 50%; при ДЛА_{ср.} от 41 до 50 мм рт.ст. — 20%; при ДЛА_{ср.} более 50 мм рт.ст. — 5% [5]. В связи с редкостью данной патологии у пациентки молодого возраста приводим собственное клиническое наблюдение.

Описание случая

Больная П., 26 лет, поступила в отделение кардиологии Областной клинической больницы в декабре 2016 года с жалобами на одышку смешанного характера при небольшой физической нагрузке и в покое, снижение артериального давления до 80 и 60 мм рт.ст., общую слабость, появление отеков нижних конечностей до колен. Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2015 года впервые отметила похолодание правой верхней конечности, ее синюшность и отек. Проведено дуплексное исследование вен верхней конечности с выявлением признаков тромбоза подключичной и плечевой вен справа. Сосудистым хирургом назначено лечение гепарином и детралексом с положительным эффектом в виде

уменьшения отечности верхней конечности. Выяснения причин тромбоза в момент его выявления не проводилось. В августе 2016 года стала отмечать снижение артериального давления до 80 и 60 мм рт.ст., однократный эпизод потери сознания, появление одышки смешанного характера при подъеме на 3-й этаж, в дальнейшем толерантность к физической нагрузке снижалась. В ноябре 2016 года повторный эпизод потери сознания, кровохарканье, нарастание одышки смешанного характера при физической нагрузке и появление ее в покое, выявление отеков нижних конечностей до колен. Согласно данным анамнеза, у больной не было травм, длительной иммобилизации, приема контрацептивов, инфекционных заболеваний, со слов пациентки, она не курит, не употребляет наркотики, в том числе внутривенные формы. По данным рентгенографии органов грудной клетки нет добавочного шейного ребра.

При поступлении состояние больной тяжелое, обусловленное сердечной, дыхательной недостаточностью. Одышка смешанного характера в покое, усиливающаяся при минимальной физической нагрузке. Отеки нижних конечностей до колен. Положение активное. ИМТ 23 кг/м², ЧСС 102 в минуту, ЧДД 28 в минуту, АД 100 и 70 мм рт.ст.; сатурация кислорода 88%. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Акцент II тона на легочной артерии. Шум Грэхем-Стилла. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена, пальпируется из-под края реберной дуги на 2 см. Темп диуреза снижен. На ЭКГ — синусовая тахикардия с ЧСС 110 в мин., ЭОС отклонена вправо, синдром SI, QIII, TIII, отрицательный зубец T в V4-V6, гипертрофия правого предсердия. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) высокая легочная гипертензия и признаки перегрузки правых отделов сердца (табл. 1).

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ в динамике
Table 1. Echocardiography indicators in dynamics.

Показатель/ Indicator	Декабрь/ December, 2016	Февраль/ February, 2017
Правое предсердие, см/ Right auricle, cm	4,54	5,07
Правый желудочек, см/ Right ventricle, cm	4,12	4,64
Передняя стенка ПЖ, см/ Front side RV, cm	0,6	0,78
СДЛА, мм рт.ст./ Systolic pressure in a pulmonary artery of mm Hg	90	80
Степень регургитации трикуспидального клапана/ Degree of a regurgitation of the trikuspidalny valve	3 степени	3-4 степени
Фракция выброса ЛЖ/ Fraction of emission LV, %	63	63



Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография. В S10 правого легкого участок уплотнения треугольной формы широким основанием прилежащий к наддиафрагмальной плевре
Figure 1. Multispiral computer tomography. In S10 of the right lung the site of inspissation of triangular shape the wide basis adjacent to an epiphrenic pleura.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастной ангиографией легких — тромбоз нижнедолевой ветви правой легочной артерии, инфаркт S10 правого легкого (рис. 1).

Дуплексное исследование (ДИ) — посттромботические изменения правой подключичной вены. D-димеры отрицательны, коагулограмма без особенностей. Учитывая отрицательные антитела к ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину данных за антифосфолипидный синдром, системный васкулит не выявлено. В процессе обследования данных за онкопатологию не получено. Для исключения первичной тромбофилии исследовались гены (ген *F5*, кодирующий свертывающий фактор V (фактор Лейдена), ген *F2*, кодирующий свертывающий фактор II или протромбин и *MTHFR* — метилентетрагидрофолатредуктаза, ключевой фермент в превращении аминокислоты гомоцистеина), но клинически значимых мутаций не выявлено.

После обследования выставлен диагноз: Тромбоэмболия ветвей легочной артерии от августа 2016 года, рецидивирующее течение, рецидив от ноября 2016 года. Тромбоз нижнедолевой ветви правой легочной артерии. Инфаркт S10 правого легкого. Подострое легочное сердце. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. Легочная гипертензия 3 степени. Тромбоз подключичной и плечевой вен справа в октябре 2015г. Пост-

тромботическая болезнь правой верхней конечности. Осложнения: ДН 2 степени. Н II А (ФК IV). Кровохарканье в ноябре 2016 года.

В условиях кардиологического стационара проводилось лечение: оксигенотерапия, эноксапарин 1 мг/кг × 2 раза в сутки, амлодипин 2,5 мг/сутки, бисопролол 2,5 мг/сутки, торасемид 10 мг/сутки, верошпирон 50 мг/сутки. На 7-е сутки эноксапарин заменен на ривороксабан 15 мг × 2 раза в сутки до 3-х недель, далее 20 мг 1 раз в сутки длительно. Рекомендации выполняла в полном объеме.

При плановой госпитализации в феврале 2017 года отмечает небольшое улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, которая возникает при подъеме на 3-й этаж, а не в покое, как ранее; купирования отеков. Показатели лабораторных методов исследования, ЭКГ, ДИ вен нижних конечностей без существенных изменений. По данным ЭхоКГ СДА без значимой динамики, дальнейшая дилатация правых отделов сердца (табл. 4). При повторной МСКТ с контрастной ангиографией легких данных за наличие тромботических масс в легочном стволе и легочных артериях нет, имеются два участка уплотнения легочной ткани в S9,10 правого легкого треугольной формы, широко прилежащие к наддиафрагмальной и костальной плевре.

Пациентка консультирована кардиохирургом ФГБУ НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева с использованием телемедицины. В связи с тем, что есть тромбоз и эпизоды ТЭЛА в анамнезе, имеется прогрессирование развития параметров хронического легочного сердца, СДА без значимой динамики на фоне адекватной терапии антикоагулянтами в течение трех месяцев, высказано предположение о наличии у больной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Рекомендовано продолжить проводимую, в том числе антикоагулянтную, терапию, добавить к лечению силденафил по 20 мг × 3 раза в день, при отсутствии эффекта повторная консультация для решения вопроса о хирургическом лечении. При динамическом наблюдении за пациенткой, в том числе с кардиохирургами ФГБУ НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева, в связи с отсутствием положительной динамики по клиническим и инструментальным показателям на фоне адекватной терапии, в феврале 2018 года пациентка госпитализирована в отделение легочной гипертензии этого Федерального центра и 02.03.2018 года ей успешно выполнено тромбэндартерэктомия легочных артерий.

Обсуждение

Данный клинический случай показывает формирование и дальнейшее течение ХТЭЛГ у молодой пациентки после рецидивирующей ТЭЛА. Почему же

у одних пациентов, перенесших ТЭЛА, развивается ХТЭЛГ, а у других — нет? Растворение тромбов происходит с помощью локального тромболизиса с полным восстановлением проходимости легочного артериального русла. Однако в некоторых случаях по невыясненным причинам резорбции не происходит, а эмболы превращаются в организованные сгустки внутри легочной артерии. Возможно, в этот процесс вносят вклад нарушения гемостаза или фибринолиза, а также рецидивирующие эмболии. В настоящее время ученые продолжают изучать врожденные и приобретенные аномалии коагуляции у пациентов с венозными тромбоэмболиями (ВТЭ) и ХТЭЛГ [6]. Из патологии свертывающей системы у больных с венозными тромбоэмболиями, а в дальнейшем и с формированием ХТЭЛГ, наиболее часто выявляют волчаночный антикоагулянт (10%), антифосфолипидные антитела (20%), повышенную активность VII фактора свертываемости (39%), мутации генов фибриногена [7]. Помимо нарушения коагуляции в формировании ХТЭЛГ могут участвовать следующие потенциальные факторы риска: рецидивирующий характер эмболии, большой перфузионный дефицит, молодой возраст пациентов и идиопатический характер легочной эмболии [8].

При лечении ХТЭЛГ методом выбора является тромбэндартерэктомия, после которой уменьшается одышка, наблюдается улучшение функционального класса ХСН, увеличивается продолжительность жизни пациентов. При невозможности оперативного лечения и в случае резидуальной легочной гипертензии разрешено применение ЛАГ-специфической терапии. Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств — цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания — избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина), дефицит эндогенного простациклина (аналоги простациклина — простаноиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторы гуанилатциклазы) [9].

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует формирование и течение хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у пациентки молодого возраста с рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии. Предрасполагающими факторами риска развития ХТЭЛГ были молодой возраст, идиопатический и рецидивирующий характер легочной эмболии. Решение о проведении тромбэндартерэктомии и/или назначении ЛАГ-специфической терапии принимается совместно с хирургом специализированного центра.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014. Российский кардиологический журнал. 2015; 8(124): 67-110. ESC/ERS recommendations on the diagnostics and treatment patients with an acute embolism of system of a pulmonary artery 2014. Russian Cardiology Journal. 2015; 8(124): 67-110 [in Russian].
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 2(4): 1-37. The Russian clinical references on diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolic episodes. The Phlebology. 2010; 2(4): 1-37 [in Russian].
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2015; 3: 8-27. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical references on diagnostics and treatment of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension(s). Eurasian Cardiology Journal. 2015; 3: 8-27 [in Russian].
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Кардиологический вестник. 2016; 4: 3-23. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical references on diagnostics and treatment of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension(s). Cardiology Herald. 2016; 4: 3-23 [in Russian].
5. Wijesuriya S. Chronic Pulmonary Emboli and Radiologic Mimics on CT Pulmonary Angiography: A Diagnostic Challenge. Chest. 2016; 143(5): 1460-71.
6. Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А. и др. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания. Клиницист. 2011; 5(1): 14-17. Klimenko A.A., Shostak N.A., Demidova N.A. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: new aspects of formation and advance of a disease. Clinician. 2011; 5(1): 14-17 [in Russian].
7. Kyrle P.A. Venous thrombosis: who should be screened for thrombophilia in 2014? Pol Arch Med Wewn. 2014; 124(1-2): 65-9.
8. Robbins I.M., Pugh M.E., Hemnes A.R. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Trends Cardiovasc. Med. 2016; 1050-1738(16): 30054-8.
9. Allain J.S. Gueret P., Le Gallou T. et al. Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease: Results from a retrospective single centre study of 162 patients. Rev. Med. Interne. 2016; 3(10): 661-6.

A

Статья получена/Article received 12.02.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
12.03.2018 г.

С.П. Лукашик*¹, О.В. Аленикова², В.М. Цыркунов³,
Я.И. Исайкина², Р.И. Кравчук⁴

¹ — УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней, Минск, Беларусь

² — ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Беларусь

³ — УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней, Минск, Беларусь

⁴ — УО «Гродненский государственный медицинский университет», научно-исследовательская лаборатория, Минск, Беларусь

МОНИТОРИНГ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ В ПЕЧЕНЬ ПРИ ВИРУСНОМ ЦИРРОЗЕ (клиническое наблюдение)

S.P. Lukashyk*¹, O.V. Aleinikova², V.M. Tsyркunov³,
Y.I. Isaikina², R.I. Kravchuk⁴

¹ — Belarusian stat medical university, Department of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

² — Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology, Minsk, Belarus

³ — Grodno stat medical university, Department of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

⁴ — Grodno stat medical university, Research Laboratory, Minsk, Belarus

MONITORING OF MORPHOLOGICAL EFFECTS AUTOLOGICAL MESENCHYMAL STEM CELLS, TRANSPLANTED IN LIVER WITH VIRUS CYRROSIS (clinical observation)

Резюме

Введение. Актуальность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), определяется широким распространением, прогрессирующим течением, формированием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы. Остаются не до конца изученными механизмы воздействия вируса на печеночные клетки, процессы фиброгенеза и фибролиза, механизмы обратного развития ЦП. Отсутствует эффективная патогенетическая терапия. **Цель** — определить эффективность и безопасность внутрипеченочной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при хронической ВГС-инфекции на стадии цирроза печени. **Материалы и методы.** Пациентка с ВГС-ЦП, имеющая вторичный (вызванный ВГС) геморрагический васкулит, которой была произведена трансплантация аутологичных МСК в ткань печени. Исследование биоптата печени проведено методом световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии. **Результаты.** Введение аутологичных МСК и посттрансплантационный период протекали без осложнений. После введения МСК сохранялись признаки сформированного микронодулярного ЦП. На отдельных участках образцов септы выглядели истонченными, иногда — перфорированными, свидетельствуя о резорбции в этом месте фиброзной ткани. Наблюдалось снижение выраженности трансдифференцировки ЗКИ в миофибробласты, уменьшение количества фиброцитов и фибробластов, отсутствовали иммунные реакции в виде отложения аморфных и волокнистых масс умеренной электронной плотности вдоль синусоидных капилляров, которые были значительно выражены в первичной биопсии. Эти изменения сочетались с появлением гетерогенности гепатоцитов по плотности цитоплазматического матрикса, состоянию и количеству органелл и включений, структурным улучшением внутриклеточных органелл. **Выводы.** Трансплантация МСК из костного мозга уменьшает степень деструктивных изменений гепатоцитов, выраженность фиброза и способствует улучшению морфофункционального состояния печени, в связи с чем, может быть рекомендована в качестве важного компонента лечебных мероприятий.

Ключевые слова: цирроз печени, вирус гепатита С, поражение печени, мезенхимальные стволовые клетки

*Контакты/Contacts. E-mail: svetlanalukashik@mail.ru

Для цитирования: Лукашук С.П., Аленикова О.В., Цыркунов В.М., Исайкина Я.И., Кравчук Р.И. МОНИТОРИНГ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК, ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ В ПЕЧЕНЬ ПРИ ВИРУСНОМ ЦИРРОЗЕ (клиническое наблюдение). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 150-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-150-160

Abstract

Introduction. The importance of the HCV-infection is determined by the wide spread, progressive course, the formation of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma. The mechanisms of the effect of the virus on hepatic cells, the processes of fibrogenesis and fibrolysis, mechanisms of the reverse development of the LC remain unexplored. There is no effective pathogenetic therapy. **The aim of the study** — determination of the effectiveness and safety of intrahepatic transplantation of mesenchymal stem cells (MSC) in chronic HCV-infection at the stage of LC. **Methods.** A patient with HCV-LC who has a secondary hemorrhagic vacuities who underwent autologous MSC transplantation into the liver tissue. The liver biopsy specimens were studied in dynamics by light and electronic microscopy and by immunohistochemistry. **Results.** The transplantation and posttransplantation period proceeded without complications. After the introduction of MSC the features of the formed micronodular LC remained. In some parts of the samples, the septa looked thin, sometimes perforated, indicating a resorption in this place of fibrous tissue. There was a decrease in the degree of transdifferentiation of stellate cells into myofibroblasts, a decrease in the number of fibroblasts and fibroblasts, there were no immune reactions in the form of deposition of amorphous and fibrous masses of moderate electron density along the sinusoidal capillaries that were significantly expressed in the primary biopsy. These changes were combined with the appearance of hepatocyte heterogeneity in the density of the cytoplasmic matrix, the state and quantity of organelles and inclusions, and the structural improvement of intracellular organelles. **Conclusion.** Autologous transplantation of mesenchymal bone marrow stem cells reduces the degree of destructive changes in hepatocytes, the severity of fibrosis and contributes to the improvement of the morpho-functional state of the liver, and therefore, it can be recommended as an important component of medical interventions.

Key words: *Cirrhosis, hepatitis C virus, liver damage, mesenchymal bone marrow stem cells*

For citation: Lukashuk S.P., Aleinikova O.V., Tsykunov V.M., Isaikina Y.I., Kravchuk R.I. MONITORING OF MORPHOLOGICAL EFFECTS AUTOLOGICAL MESENCHYMAL STEM CELLS, TRANSPLANTED IN LIVER WITH VIRUS CYRROSIS (clinical observation). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 150-160. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-150-160

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-150-160

ВГС — вирус гепатита С, ГТГП — гаммаглутамилтрансептидаза, ЗКИ — звездчатые клетки Ито, ИГР — иммуногистохимическая реакция, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, Мх — митохондрий, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

История изучения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), насчитывает более 25 лет с момента открытия возбудителя. За это время изучены строение и жизненный цикл вируса, естественное течение и эпидемиология заболевания, убедительно продемонстрировано экономическое бремя инфекции для общества, разработаны препараты для противовирусной терапии. В то же время, сохраняющаяся актуальность заболевания определяется многими составляющими: данными о широком распространении, прогрессирующем течении с формированием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, а также возможностью репликации вируса не только в гепатоцитах, но и в В-лимфоцитах [7, 11,17]. Остаются не до конца изученными механизмы воздействия вируса на печеночные клетки, регенерация гепатоцитов, процессы фиброгенеза и фибролиза, в том числе у пациентов с печеночной и внепеченочной репликацией вируса, мало изучены механизмы обратного развития уже сформировавшегося ЦП. Отсутствует эффективная патогенетическая терапия, способствующая реверсии уже сформировавшегося фиброза в ткани печени.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности внутрипеченочной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при хронической ВГС-инфекции на стадии ЦП.

Материалы и методы

Приводим результат трансплантации аутологичных МСК в ткань печени пациентки Т. с ВГС-ЦП, имеющей вторичный (вызванный ВГС) геморрагический васкулит.

В 1998 году впервые в сыворотке крови пациентки Т. были выявлены антитела к ВГС (anti-HCV+). Находилась на диспансерном учете у инфекциониста по месту жительства с диагнозом хронический гепатит С (RNA HCV+), умеренной степени клинико-биохимической активности. Противовирусную терапию не получала. При динамическом наблюдении в крови выявлялись признаки активного хронического гепатита с увеличением уровня aminotransferases в 3-4 раза выше верхней границы нормы, признаки поражения почек (эритроцитурия до 40 в поле зрения), повышенная активность ревматоидного фактора. При обследовании у гематолога данных за гематологическую патологию не было выявлено. С 2007 года принимала преднизолон по 40 мг/сутки. При снижении дозы препарата отмечались периодические обострения васкулита. От лечения противовирусными препаратами отказывалась.

С 2005 года в виду наличия активности процесса и прогрессирующего течения заболевания с учетом возникших изменений в результатах исследований выставлен диагноз: ЦП вирусной ВГС-этиологии (anti-HCV+, РНК ВГС+, 1 генотип ВГС), класс тяже-

сти А по Чайлд-Пью. Внутрипеченочная форма портальной гипертензии. Спленомегалия. Тромбоцитопения. Варикозное расширение вен пищевода 1 ст. Васкулит с поражением кожных покровов и почек (мезангиокапиллярный гломерулонефрит морфологически не верифицированный). Сопутствующий диагноз: хронический панкреатит, ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. В 2009 г. пациентке предложено включение в проводимое исследование по трансплантации аутологичных МСК из костного мозга. Дизайн исследования предусматривал первичную госпитализацию для комплексного обследования и забора МСК из костного мозга. Диагностические тесты и инструментальные методы включали проведение биохимического анализа крови с определением уровней общего билирубина, АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), креатинина, мочевины, альфа-фетопротеина; исследование общего анализа крови и мочи; протромбинового времени и МНО; УЗИ органов брюшной полости; проведение ПЦР крови на наличие RNA HCV; пункционная биопсия печени с комплексным морфологическим исследованием биоптата с целью установления возможной регрессии фиброза печени. Выше перечисленные исследования были использованы в дальнейшем для динамического наблюдения за статусом пациентки в посттрансплантационном периоде. Повторная госпитализация предусматривалась через 1 мес. для проведения трансплантации МСК в ткань печени, оценки безопасности и переносимости процедуры. Контрольная госпитализация через 6 мес. после проведения трансплантации имела цель контроля эффективности и оценки отдаленных последствий терапии.

В августе 2009 года пациентка госпитализирована в клинику РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Клиническое обследование подтвердило наличие инфекции, вызванной 1 генотипом ВГС, с умеренной биохимической активностью процесса на стадии сформированного ЦП. ПЦР крови выявило репликативную активность вируса с уровнем РНК $3,39 \times 10^5$ ME/мл. MELD 13 баллов. Отмечались признаки васкулита: сосудистая пурпура в области голеней, поражение почек (эритроцитурия), артралгии. Исследование крови на аутоиммунные заболевания: антитела к митохондриям (AMA-M2),

антинуклеарные антитела (ANA), антитела к микросомам печени и почек (LKM-1), — показало отрицательные результаты. ИФА крови исключил наличие ВИЧ-инфекции и HBV-инфекции.

Во время первичной госпитализации под местной анестезией в асептических условиях был произведен забор костного мозга из нескольких проколов подвздошной кости. Аутоотрансплантат МСК был получен из 35 мл костного мозга пациентки; выделено 242×10^6 МСК. В дальнейшем для получения достаточного количества МСК было проведено 3 пассажа, продолжительность культивирования клеток составила 42 дня. В результате экспансии клеток *in vitro* получено 113×10^6 МСК, что позволило получить аутоотрансплантат МСК в дозе в среднем $1,8 \times 10^6$ /кг веса пациентки. Получение такого количества клеточной массы после 3 пассажей свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток. Результаты иммунофенотипического анализа *in vitro* экспандированных МСК свидетельствовали, что CD90 антиген экспрессировали 98% клеток, CD105 антиген — 96% клеток и CD44 антиген — 98% клеток. В то же время, количество клеток, несущих на своей поверхности антигены CD45 и CD34, являющихся гемопоэтическими маркерами, составляло менее 1%, наличие клеток, экспрессирующих CD14 антиген не обнаружено. Это свидетельствовало о том, что полученный для инфузии биотрансплантат составляли МСК, и контаминация миелоидными клетками отсутствовала. Жизнеспособность клеток в аутоотрансплантате МСК составляла 99%. Для инфузии пациентке использовалась свежеприготовленная культура МСК, срок приготовления трансплантата МСК составлял 2 часа до введения. Методом ПЦР до начала трансплантации произведено тестирование клеток на наличие в них РНК HCV. Был получен отрицательный результат.

Морфологическая верификация диагноза проведена путем проведения пункционной биопсии с изучением биоптата печени одновременно с процедурой забора костного мозга. Для исключения ограничений возможной ошибки выборки в результате пункционной биопсии был получен образец ткани длиной 20 мм, содержащий 12 портальных трактов.

Первоначально биоптат оценивался с использованием световой микроскопии. В литературе уже существуют указания на особенности изменений ткани печени у пациентов с ЦП, вызванным ВГС, и внепеченочными проявлениями инфекции при использовании данного метода. В этом исследовании нами был применен комплексный морфологический подход, при котором дополнительно введены иммуногистохимический метод, позволивший оценить степень выраженности феномена «капилляризации» синусоидов (по экспрессии CD34) и состояние трансдифференцировки миофибробластов (по экспрессии альфа-гладкомышечного актина), а также

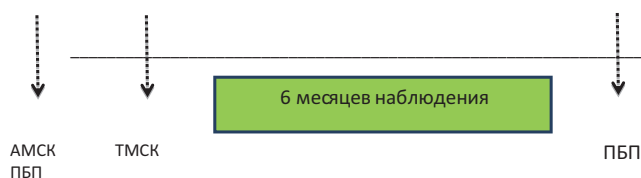


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

Примечание/Note: АМСК — аспирация МС/aspiration of mesenchymal stem cells; ПБП — пункционная биопсия печени/puncture liver biopsy; ТМСК — трансплантация МСК/transplantation of mesenchymal stem cells

метод электронной микроскопии с оценкой непаренхиматозного и паренхиматозного компарментов печени.

В биоптатах были оценены следующие признаки: фиброзные септы, их толщина и расположение; наличие и размер регенераторных узлов; внутридольковые инфильтраты; характер и выраженность повреждения печеночных клеток. Это позволило установить глубину происходящих структурных перестроек, влияющих на клиническое течение заболевания у пациентки с системными проявления ВГС-инфекции. Выявленные морфологические изменения в последующем были использованы для уточнения динамики процесса через 6 месяцев после трансплантации аутологичных МСК.

Результаты морфологического исследования по данным световой микроскопии, полученные до проведения трансплантации МСК, показали, что в образцах печени пациентки наблюдались изменения,

характерные для ЦП на стадии 4В по Лаеннеку [2]. Отмечалось нарушение структуры печеночных долек и формирование регенеративных узлов. Мелкие узлы регенерации наблюдались в менее половины ткани исследованного биоптата. Вокруг узлов-регенераторов определялось разрастание фиброзной ткани в виде узких и широких септ. Обнаруженные изменения свидетельствовали о повышенном градиенте портального давления и соответствовали выявленным у пациентки клиническим признакам портальной гипертензии. Воспалительные инфильтраты были выражены неравномерно, представлены преимущественно лимфоцитами, на отдельных участках проникали вглубь дольки (рисунки 2а, 2в).

Проведенное иммуногистохимическое исследование позволило установить наличие в образцах умеренно выраженной «капилляризации» синусоидов, наряду с выраженной трансдифференцировкой звездчатых клеток Ито в миофибробласты (рисунки 3а и 3в).

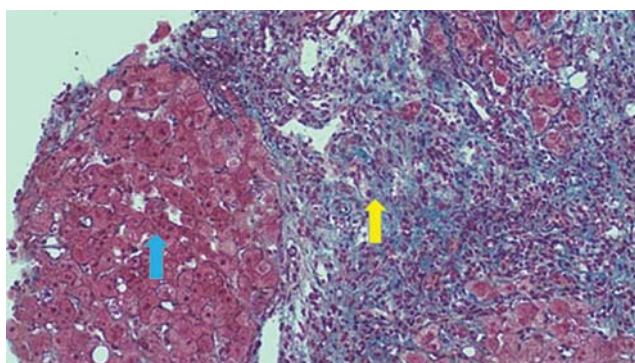


Рисунок 2а. Сформированный микронодулярный цирроз. Регенераторный узел с разрастанием фиброзной ткани (желтая стрелка), ложная долька (голубая стрелка). Окраска по Массону. – $\times 126$

Figure 2a. Formed micronodular cirrhosis. Regenerator node with proliferation of fibrous tissue (yellow arrow), false segment (blue arrow). Masson coloring. – $\times 126$

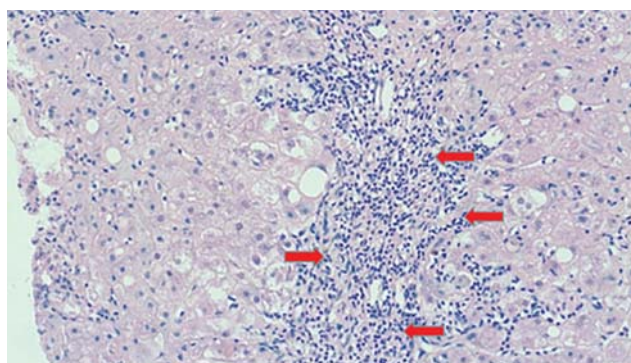


Рисунок 2в. Воспалительная лимфо-макрофагальная инфильтрация в фиброзных септах и перипортально (красные стрелки). Окраска гематоксилин-эозином. – $\times 63$

Figure 2b. Inflammatory lympho-macrophage infiltration in fibrotic septa and periportal (red arrows). Stained with hematoxylin-eosin. – $\times 63$.

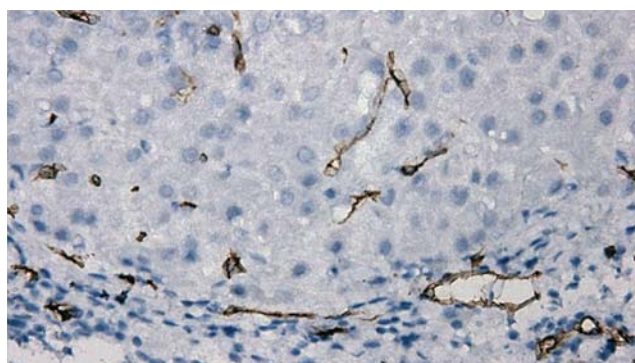


Рисунок 3а. ИГР (иммуногистохимическая реакция): CD34. $\times 400$. Умеренно выраженная капилляризация синусоидов

Figure 3a. IHR (immunohistochemical reaction): CD34. $\times 400$. Moderate capillarization of sinusoids

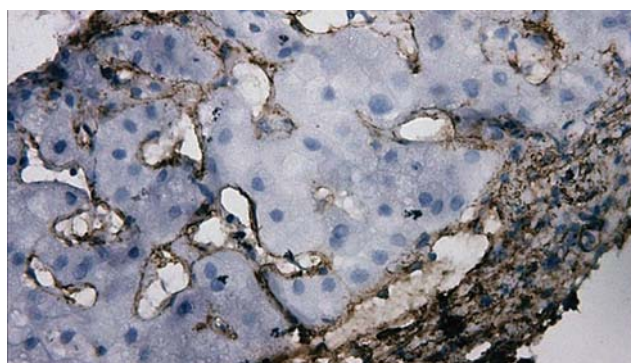


Рисунок 3в. ИГР (иммуногистохимическая реакция): α -SMA. $\times 400$. Выраженная трансдифференцировка звездчатых клеток Ито в миофибробласты

Figure 3b. IHR (immunohistochemical reaction): α -SMA. $\times 400$. The pronounced transdifferentiation of Ito star cells into myofibroblasts

Значительным дополнением к пониманию происходящего в печени патологического процесса явились данные, полученные при исследовании биоптата методом электронной микроскопии. Со стороны микроциркуляторного русла наблюдались выраженные деструктивные изменения, связанные с разрушением цитоплазматических мембран. Обнаруживались агрессивные лимфоциты. Выявлялись выраженные иммунные реакции с отложением материала повышенной электронной плотности по ходу синусоидных капилляров, что подтверждало и дополняло информацию иммуногистохимического исследования (рисунки 4а и 4в).

На всей площади среза биоптата наблюдалась альтерация гепатоцитов с последующей их гибелью путем некроза или апоптоза. Границы клеток, как правило, не определялись. Во многих из них в цитоплазме наблюдалось формирование волокнистых структур (рисунки 4с и 4д), вероятно представляющих собой фибриллы патологически измененного белка, располагающихся в цитоплазме гепатоцитов без ограничивающей их мембраны.

Значительные деструктивные изменения наблюдались со стороны митохондрий (Мх), что вероятно было связано с нарушением осмотического равновесия в их межмембранном пространстве. Встречались конденсированные митохондрии атипичной формы. Нередко состояние их усугублялось разрыхлением внешней и отслаиванием внутренней мембран с образованием пузырей и разрушением ультраструктуры митохондрий (рисунок 4ф). Наблюдалось расширение межкristных пространств и фрагментация Мх с явлением микроклазматоза.

Ранее в литературе уже были описаны подобные структурные изменения органелл при некоторых патологических состояниях. Следствием таких перестроек, по мнению ряда авторов, является падение уровня дыхания и фосфорилирования, так как в конденсированных Мх количество эндогенного АТФ в несколько раз выше, чем в «обычных», а способность синтезировать АТФ на «экспорт» вдвое ниже [1]. В то же время в биоптате встречались набухшие Мх с просветленным матриксом (рисунок 4г), характеризующиеся низким уровнем энергетического обеспечения. В таких органеллах имел место лизис крист, гомогенизация матрикса, увеличение числа крупных митохондриальных гранул. Последнее связано с нарушением обмена двухвалентных катионов, в том числе Са.

Гладкая цитоплазматическая сеть характеризовалась достаточным развитием, профили которой, как правило, были значительно расширены. Местами в цитоплазме гепатоцитов выявлялись единичные вакуолизированные мембраны ГрЭС, достаточно часто — полиморфные резидуальные тельца, в неко-

торых гепатоцитах — желчесодержащие лизосомы, регистрировался локальный или тотальный цитолиз. В цитоплазме гепатоцитов, а также в просветах синусоидных капилляров, выявлялись многочисленные крупные прозрачные или заполненные мелкозернистой субстанцией вакуоли. В части гепатоцитов обнаруживались крупные липидные включения. Ядра в сохранившихся гепатоцитах характеризовались округлой формой, мелкогранулярным хроматином, содержали, как правило, компактное ядрышко, с преимущественно фибриллярным компонентом, что соответствовало их неактивному состоянию.

В октябре 2010 года пациентке была проведена трансплантация МСК в ткань печени. Оперативное вмешательство и послеоперационный период протекали без осложнений. Выписана из стационара на 8 день госпитализации. В последующем осуществлялось амбулаторное динамическое наблюдение.

Результаты наблюдения продемонстрировали клиническое улучшение уже на 1-м месяце после проведенной трансплантации МСК: исчезла общая слабость, проявления диспепсического синдрома, улучшился аппетит. На кожных покровах голеней отсутствовали свежие элементы сыпи, наблюдалось наличие коричневых пятен, появление которых было обусловлено отложением гемосидерина после исчезновения имевшейся ранее пурпуры.

Через 6 месяцев после трансплантации МСК пациентка повторно была госпитализирована для оценки результатов терапии. Жалоб при поступлении не предъявляла. На кожных покровах нижних конечностей — пигментация коричневого цвета. Иктеричность склер. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. ЧД 16 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 80 в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот не увеличен в размере, при пальпации — мягкий безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги. Пальпируется увеличенная селезенка. Стул регулярный, окрашен. Мочеиспускание свободное, безболезненное до 5 раз в сутки. Цвет мочи не изменен. В общем анализе крови отмечалась тенденция к увеличению уровня тромбоцитов (с 38 до 49 тыс Ед/мкл); остальные показатели общего анализа крови не измененные до начала трансплантации сохранялись на нормальных значениях весь период посттрансплантационного наблюдения. В биохимическом анализе крови отмечалась тенденция к снижению уровня билирубина (с 24 до 21,7 мкмоль/л), АлАТ (со 115 до 106 МЕ/мл), сывороточного железа (с 32 до 17,9 мкмоль/л), амилазы (со 156,3 до 88 МЕ/мл). Сохранялись повышенные значения ЩФ (276 ЕД/л до и 280 ЕД/л после трансплантации). Показатели альбумина, холестерина, мочевины, креатинина не изменились и соответствовали нормальным

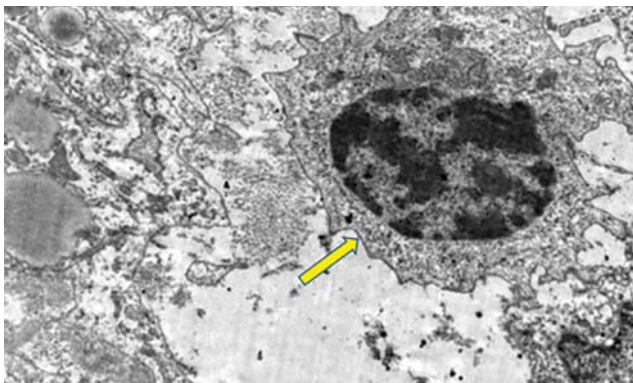


Рисунок 4а. Агрессивный лимфоцит в просвете синусоидного капилляра (стрелка). $\times 20\,000$
Figure 4a. Aggressive lymphocyte in the lumen of the sinusoidal capillary (arrow). $\times 20\,000$

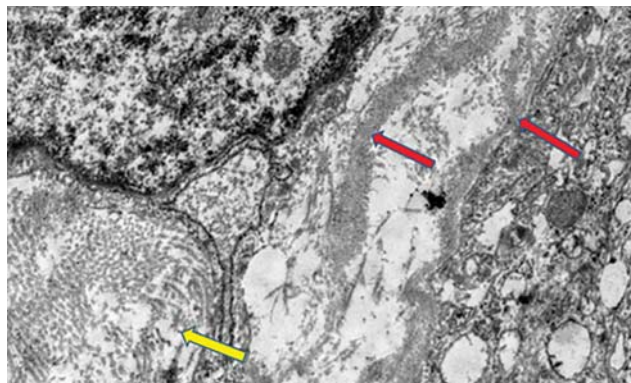


Рисунок 4в. Иммунная реакция (красная стрелка) и крупный пучок фибрилл коллагенового волокна в перикапиллярном пространстве (желтая стрелка). $\times 20\,000$
Figure 4в. Immune reaction (red arrow) and a large bundle of collagen fiber fibrils in the pericapillary space (yellow arrow). $\times 20\,000$

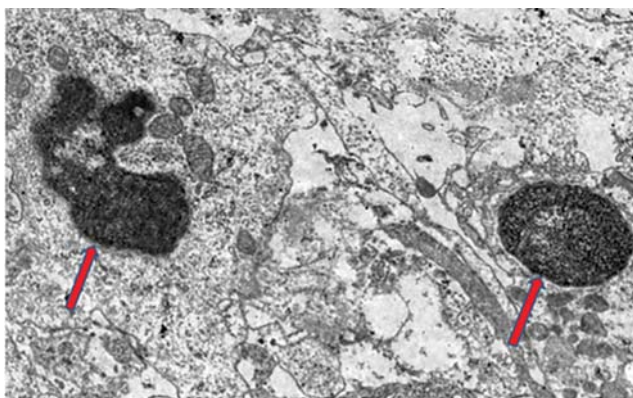


Рисунок 4с. Апоптотические ядра гепатоцитов (стрелки). $\times 15\,000$
Figure 4с. Apoptotic nuclei of hepatocytes (arrows). $\times 15\,000$

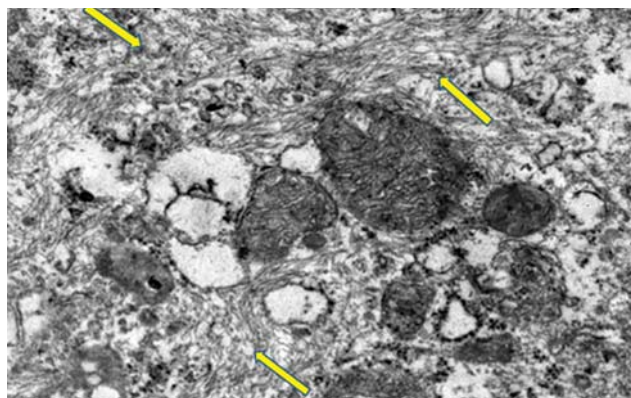


Рисунок 4d. Фибриллы патологически измененного белка, располагающиеся в цитоплазме гепатоцита без ограничивающей их мембраны (желтые стрелки). $\times 20\,000$
Figure 4d. Fibrils of pathologically altered protein located in the cytoplasm of the hepatocyte without the membrane bounding them (yellow arrows). $\times 20\,000$

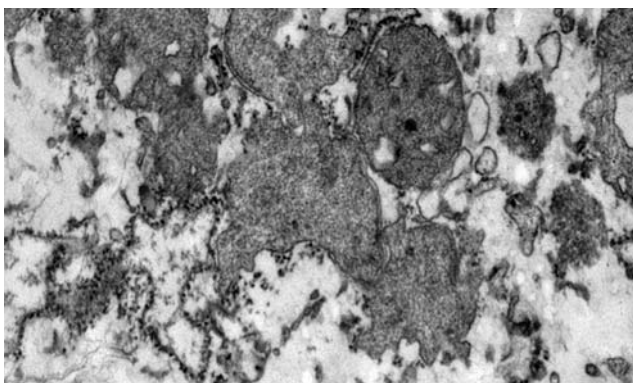


Рисунок 4f. Деструктивно измененные конденсированные митохондрии с разрыхлением внешней и отслаиванием внутренней мембраны с образованием пузырей. $\times 20\,000$
Figure 4f. Destructively altered condensed mitochondria with loosening of the outer membrane and exfoliation of the inner membrane with the formation of bubbles. $\times 20\,000$

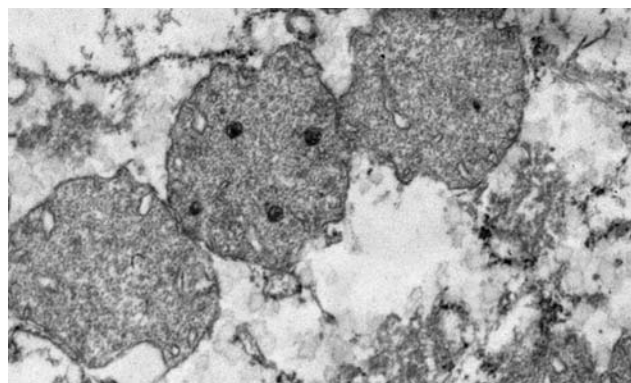


Рисунок 4g. Набухшие митохондрии с просветленным матриксом, соответствующие низкоэнергетическому состоянию. $\times 20\,000$
Figure 4g. Swollen mitochondria with an enlightened matrix corresponding to a low-energy state. $\times 20\,000$

значениям в течение всего периода наблюдения. Методом ПЦР в крови определялось РНК ВГС. В общем анализе мочи — единичные эритроциты.

При повторно выполненной пункционной биопсии печени и исследовании биоптата при световой микроскопии сохранялись признаки сформированного микронодулярного ЦП с наличием тонких и толстых септ. Однако на отдельных участках исследуе-

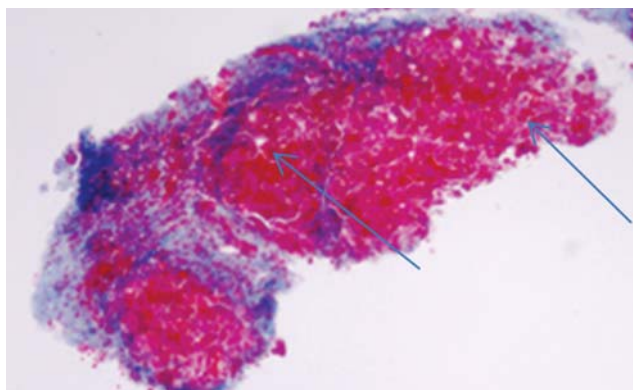


Рисунок 5а. Сформированный микронодулярный цирроз. Цирротический узел состоит из нескольких отдельных микроциркуляторных единиц, каждый из которых, возможно, относился к бывшему регенераторному узлу. Окраска по Массону. — $\times 32$. Длинные стрелки указывают на остатки тонких септ. Расширенные синусоиды с обеих сторон резорбированной перегородки представляют собой части эфферентной микроциркуляции

Figure 5a. Formed micronodular cirrhosis. The cirrhotic node consists of several separate microcirculatory units, each of which, possibly, belonged to the former regenerative node. Painting according to the Mason. — $\times 32$. Long arrows indicate the remnants of thin sept. The expanded sinusoids on both sides of the resorbed septum are parts of the efferent microcirculation

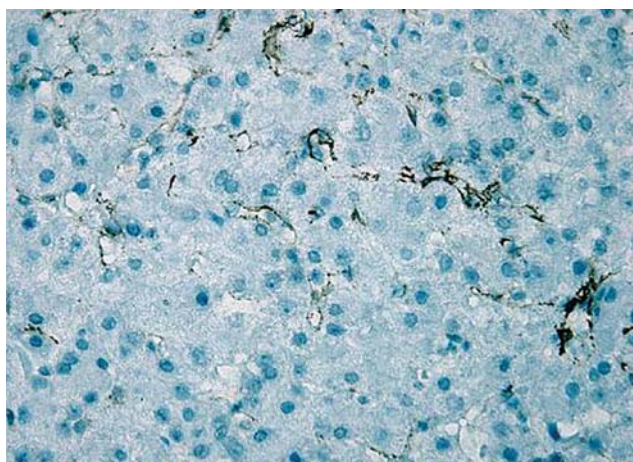


Рисунок 6а. ИГР (иммуногистохимическая реакция): α -SMA. $\times 400$. Умеренно выраженная трансдифференцировка звездчатых клеток Ито в миофибробласты

Figure 6a. IHR (immunohistochemical reaction): α -SMA. $\times 400$. Moderately expressed transdifferentiation of Ito star cells into myofibroblasts

мых образцов септы выглядели истонченными, иногда — перфорированными, свидетельствуя о резорбции в этом месте фиброзной ткани, а не о ее накоплении, что ранее уже было описано рядом авторов [23]. Косвенными доказательствами такого процесса могли служить определяемые в биоптате популяции гепатоцитов, которые соединялись в местах перфорации септ. При этом расширенные синусоиды на месте соединенных регенераторных узлов являлись, по-видимому, частями эфферентной микроциркуляции. Образовавшиеся при истончении или перфорации септ объединенные участки паренхимы могли содержать несколько микроциркуляторных единиц, каждая из которых представляла собой бывший цирротический узел.

Наблюдалась слабовыраженная воспалительная лимфо-макрофагальная инфильтрация в фиброзных септах и перипортально (рисунок 5а).

При иммуногистохимическом исследовании отмечено снижение выраженности трансдифференцировки звездчатых клеток Ито (ЗКИ) в миофибробласты при сохранении «капилляризации» синусоидов (рисунки 6а и 6в).

Динамика фиброзных изменений, происходящих в ткани печени, наблюдалась и при электронно-микроскопическом исследовании. В исследованных биоптатах фиброзная ткань визуализировалась перичеселлярно, перикапиллярно, а также внутри клеток. Обнаруживались некротические участки внутри дольковой инфильтрации. Изредка встречались плазматические клетки, выявлялись фиброциты и фибробласты.

После проведенной трансплантации МСК было отмечено значительное улучшение со стороны микро-

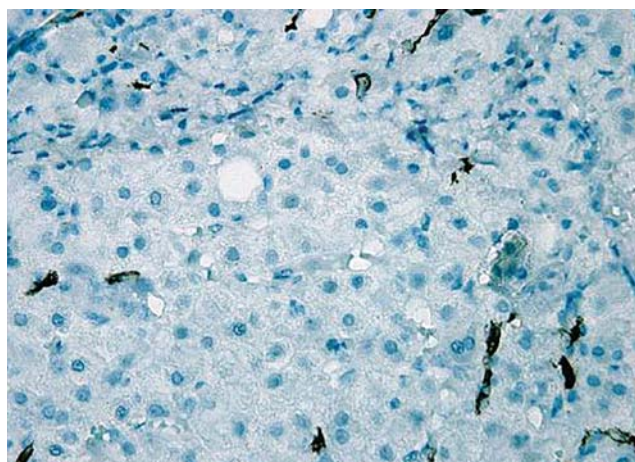


Рисунок 6в. ИГР (иммуногистохимическая реакция): CD34. $\times 400$. Умеренно выраженная капилляризация синусоидов

Figure 6b. IHR (immunohistochemical reaction): CD34. $\times 400$. Moderate capillarization of sinusoids

сосудистой системы, отсутствовали иммунные реакции в виде отложения аморфных и волокнистых масс умеренной электронной плотности вдоль синусоидных капилляров («капилляризация синусоидов»), которые были значительно выражены в первичной биопсии. Не обнаруживались крупные вакуоли, закупоривающие просвет синусоидов.

Такое улучшение сочеталось с наблюдаемой после трансплантации гетерогенностью гепатоцитов по плотности цитоплазматического матрикса, состоянию и количеству органелл и включений (рисунок 7а) и структурным улучшением внутриклеточных органелл. Так, в клетках печени в большей части дольки наблюдалась относительная нормализация ультраструктуры митохондрий. Во всех гепатоцитах регистрировалось их большое количество. В части клеток отмечалось наличие многочисленных митохондрий, имеющих не конденсированный, свидетельствующий о высокоэнергетизированном состоянии, матрикс (как это наблюдалось в первичной биопсии), а умеренно электронно-плотный, характерный для оптимально энергизованного статуса, с отчетливыми кристами, ориентированными преимущественно поперек длинной оси органелл (рисунок 7в). В матриксе органелл выявлялись крупные внутримитохондриальные гранулы, свидетельствующие об изменении обмена двухвалентных катионов, главным образом кальция. В то же время не наблюдалось расширения и тем более чрезмерного расширения интракристных промежутков с отслоением внутренней мембраны, как это было отмечено в первичной биопсии. Митохондрии локализовались в клет-

ках в основном диффузно. В части гепатоцитов наблюдалась концентрация митохондрий вокруг ядра. В гепатоцитах другой части дольки, преимущественно в тех, в которых выявлялись крупные липидные включения, в митохондриях регистрировался лизис крист и гомогенизация матрикса. Нередко в одном и том же гепатоците (рисунок 7с) находились митохондрии имеющие нормальную ультраструктуру (на рисунке слева от ядра) и деструктивно измененные органеллы, вплоть до лизиса крист и гомогенизации матрикса (на рисунке справа от ядра).

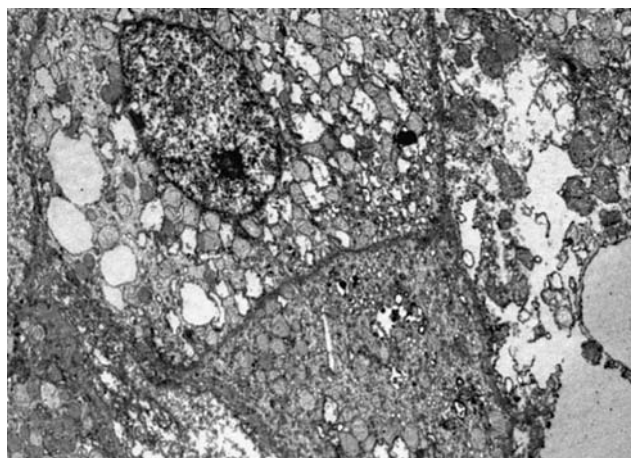


Рисунок 7а. Выраженная гетерогенность гепатоцитов по количеству и степени изменений органелл и плотности цитоплазматического матрикса. – $\times 5\,000$
Figure 7a. The expressed heterogeneity of hepatocytes in the number and degree of changes in the organelles and density of the cytoplasmic matrix. – $\times 5\,000$

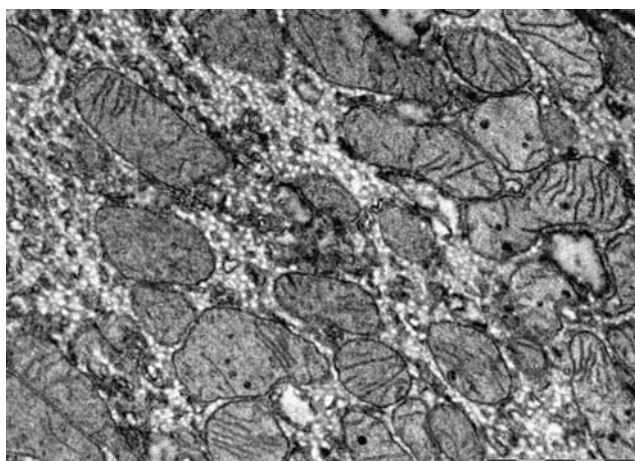


Рисунок 7в. Многочисленные митохондрии, отличающиеся полиморфизмом, матриксом умеренной электронной плотности, отчетливыми, кристами, ориентированными преимущественно поперек длинной оси органелл, крупными внутримитохондриальными гранулами. – $\times 30\,000$.
Figure 7в. Numerous mitochondria characterized by polymorphism, a matrix of moderate electron density, distinct, crystals oriented predominantly across the long axis of the organelles, large intramitochondrial granules. – $\times 30\,000$

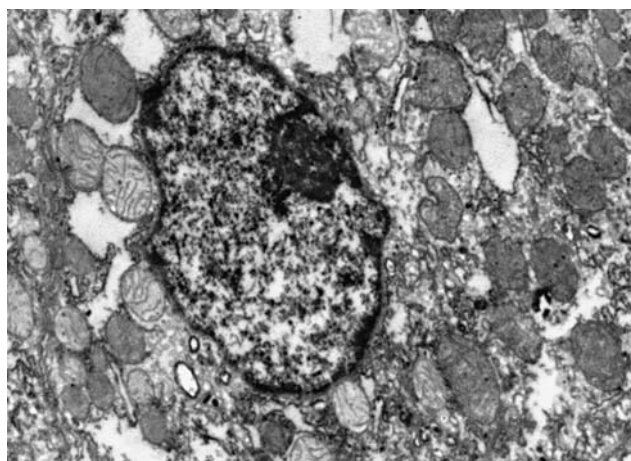


Рисунок 7с. Гетерогенность митохондрий в гепатоците. На рисунке слева от ядра – митохондрии с нормальной ультраструктурой, справа – лизис крист и гомогенизация матрикса митохондрий. – $\times 12\,000$
Figure 7с. Heterogeneity of mitochondria in the hepatocyte. In the figure to the left of the nucleus is the mitochondria with normal ultrastructure, to the right – the lysis of the crista and the homogenization of the mitochondrial matrix. – $\times 12\,000$

Таблица 1. Сравнительный морфометрический анализ митохондрий первичной и повторной биопсии пациентки Т.

Table 1. Comparative morphometric analysis of mitochondria of primary and repeated biopsy of patient T.

Период/ Period	Площадь митохондрий на 100 мкм ² / Area of mitochondria per 100 μm ²	Количество митохондрий на 100 мкм ² / Amount of mitochondria per 100 μm ²	Средняя площадь одной митохондрии мкм ² / The average area of one mitochondria μm ²
До трансплантации/ Before transplantation	15,446	60,298	0,256
После трансплантации/ After transplantation	20,229	75,514	0,268

Проведенный морфометрический анализ показал, что в повторной биопсии происходило увеличение общей площади митохондрий на 24%, что коррелировало с увеличением количества органелл на 20% на единице площади среза. При этом средняя площадь одной митохондрии первичной и повторной биопсии не изменяется (таблица 1).

Между митохондриями выявлялись единичные цистерны ГрЭС и многочисленные профили ГлЭС либо полигональной, либо округлой формы, что придавало цитоплазме микро- или макровakuолизованный вид.

Ультраструктурное состояние ядер свидетельствовало о неактивном состоянии.

В повторном биоптате ни в одном гепатоците не были выявлены волокнистые образования, обнаруживаемые в большом числе клеток первичной биопсии печени. Кроме того реже встречались резидуальные тельца. Отсутствовали гибнущие гепатоциты по типу замещения цитоплазмы волокнистыми структурами, как это имело место в первичной биопсии. Отсутствовали признаки окклюзии синусоидных капилляров крупными вакуолями, не обнаруживались крупные вакуоли в цитоплазме гепатоцитов по сравнению с первичной биопсией.

Таким образом, выявленные морфологические признаки свидетельствовали о положительных структурных сдвигах в печени в ответ на введение МСК.

Полученные нами данные согласуются с общепринятым мнением о том, что ранее сформировавшаяся в процессе перестройки в ЦП плотная фиброзная ткань не может претерпевать обратного развития. В то же время мы продемонстрировали, что процесс фиброгенеза не является статичным и при воздействии на ткань печени, в нашем случае МСК, экстрацеллюлярный матрикс способен рассасываться и нивелировать составляющую феномена «капилляризации» синусоидов с одновременным апоптозом, играющих ключевую роль в процессе фиброгенеза, миофибробластов.

В то же время нам удалось продемонстрировать положительное влияние МСК на паренхиматозный компартмент печеночной ткани. Наблюдались структурные перестройки в виде улучшения и даже нормализации ультраструктуры митохондрий, что изменяло статус клеток и приводило их к более оптимальному энергетическому и биосинтетическому состоянию. Под влиянием МСК отмечалось снижение регенераторных процессов гепатоцитов, на что указывало состояние ядерного аппарата и ГрЭС, и косвенно свидетельствовало о меньших масштабах повреждения гепатоцитов. В тоже время отсутствовали клетки, гибнущие по типу замещения их цитоплазмы волокнистыми структурами. Нивелировалась окклюзия синусоидных капилляров крупными вакуолями.

Обсуждение

Процесс образование фиброзной ткани в печени является стереотипным ответом на повреждение, сопровождающееся гибелью гепатоцитов. Возникающие при этом изменения характеризуются взаимодействием между собой многих типов резидентных и рекрутируемых в печень клеток (в том числе клеток костного мозга), что способствует появлению воспалительных сигнальных путей и, в конечном итоге, приводит к активизации покоящиеся в норме ЗКИ [6, 12, 14, 16, 21]. Последние превращаются в миофибробласты, продуцирующие примерно до 90% всех внеклеточных матриксных протеинов в печени [10, 12]. Описанные выше взаимодействия являются динамичными и могут способствовать как развитию, так и регрессии фиброзной ткани, контролируя активность ЗКИ и содержание экстрацеллюлярного матрикса в ткани печени. Клеточная гибель, воспаление и фиброз являются ключевыми признаками, происходящих событий, в связи с чем и были предложены в качестве основных при создании гистологических классификаций Scheuer и Knodell [2, 8, 18]. При остром повреждении печени описанный сценарий событий в последующем приводит к восстановлению архитектоники и функционального статуса печени: (1) фиброз обеспечивает механическую стабильность; (2) воспалительные

клетки способствуют удалению клеточного мусора; (3) воспалительные сигнальные пути играют важную роль в развитии регенерации печени [13, 19]. Однако в условиях постоянного и длительного воздействия повреждающего фактора, эти же реакции становятся дисадаптированными, продолжаясь гибель гепатоцитов — неконтролируемой и длительной, что приводит к хроническому воспалению, прогрессированию фиброза и формированию цирроза печени. Длительное время цирроз считался процессом необратимым. Однако несколько проведенных исследований с морфологическим контролем биоптатов продемонстрировали, что даже на стадии цирроза фиброз может со временем уменьшаться [3, 9, 15].

Мы описали пациентку с ЦП и активной репликацией ВГС в печеночном и внепеченочных сайтах, которой была произведена трансплантация МСК в ткань печени, и продемонстрировали частичное улучшение и регрессию патологического процесса на уровне паренхиматозного и непаренхиматозного компартментов. С целью анализа мы выбрали несколько параметров, которые изучили более подробно: синусоидальный фиброз, септальный фиброз и состояние гепатоцитов. При морфологическом исследовании ткани печени методом световой микроскопии было отмечено, что через 6 мес после трансплантации МСК фиброзные септы, разделяющие узлы регенерации, становились более тонкими и фрагментированными, в пределах рядом расположенных узлов, разделенных перфорированными перегородками, можно было распознать независимо сформированные и топографически объединенные системы микроциркуляции. Как известно, регенераторные узлы при циррозе имеют отдельную систему микроциркуляции и наблюдаемые нами изменения могут косвенно указывать на то, что перфорация перегородок возникала уже после формирования микроциркуляции. Частичную резорбцию фиброзной ткани мы также наблюдали при изучении образцов печени методом электронной микроскопии: отсутствовали иммунные реакции в виде отложения аморфных и волокнистых масс умеренной электронной плотности вдоль синусоидных капилляров («капилляризация синусоидов»), которые были значительно выражены в первичной биопсии.

В этой связи можно предположить, что при ЦП при сохранении хронического воспалительного процесса в печени фибролиз более активно происходит в тех участках печени, где гепатоциты еще не повреждены или повреждены незначительно. Если печеночные клетки погибают, синусоидальный экстрацеллюлярный матрикс, по-видимому, может объединяться с тонкими септами, и в последующем рассасываться [20]. В то же время, сформировавшиеся при циррозе плотные коллагеновые септы, претер-

певшие значительную архитектурную перестройку, не поддаются полной резорбции и сохраняются, что мы и наблюдали в описываемом случае After transplantation.

С другой стороны, цирротические узлы в динамике фибролиза, по-видимому, могут увеличиваться за счет слияния в момент лизиса тонких септ (рисунок 5а) и выглядеть в последующем как крупные узлы регенерации, окруженные широкими перегородками и областями гибели печеночной паренхимы. Эта гипотеза требует подтверждения.

Еще одним существенным препятствием для полной реверсии цирроза является наличие больших очагов разрушившейся паренхимы [20]. В биоптатах печени при иммуногистохимическом исследовании мы наблюдали сохранившиеся очаги гибели гепатоцитов, которые визуализировались, как четко ограниченные области с синусоидами, выложенными CD34-позитивными эндотелиальными клетками (рисунок 6в). Такие области часто содержали отдельно идущие артерии и расширенные синусоиды, свидетельствующие, по-видимому, о наличии артериовенозных шунтов. Синусоиды, выстланные CD34-положительными эндотелиальными клетками, могут быть эквивалентны «капилляризации», как описано Шаффером, Поппером и другими [18, 22] и сохраняться при уменьшении активности миофибробластов (рисунок 6а).

В то же время, рядом авторов была описана репопуляризация очагов повреждения за счет активации так называемого репаративного комплекса, состоящего из пролиферирующих дуктул, гепатоцитов, окруженных коллагеном и CD34-позитивных синусоидов [20]. При наличии небольших очагов повреждения происходит регенерация гепатоцитов с отсутствием экстрацеллюлярного матрикса в прилегающих синусоидах, что в нашем исследовании подтверждается ультраструктурными изменениями в гепатоцитах после трансплантации МСК.

Полученные нами данные согласуются с общепринятым мнением о том, что при циррозе ранее сформировавшаяся плотная фиброзная ткань не может претерпевать обратного развития. В то же время мы продемонстрировали, что процесс фиброгенеза не является статичным и при воздействии на ткань печени, в нашем случае МСК, экстрацеллюлярный матрикс способен рассасываться и нивелировать составляющую феномена «капилляризации» синусоидов с одновременным апоптозом, играющих ключевую роль в процессе фиброгенеза, миофибробластов.

В то же время нам удалось продемонстрировать положительное влияние МСК на состояние гепатоцитов. Наблюдались структурные перестройки в виде

улучшения и даже нормализации ультраструктуры митохондрий, что изменяло статус клеток и приводило их к более оптимальному энергетизированному состоянию. Под влиянием МСК отмечалось снижение репаративных процессов гепатоцитов, на что указывало состояние ядерного аппарата и ГрЭС, и косвенно свидетельствовало о меньших масштабах повреждения гепатоцитов. В тоже время отсутствовали клетки, гибнущие по типу замещения их цитоплазмы волокнистыми структурами. Нивелировалась окклюзия синусоидных капилляров крупными вакуолями.

Выводы

1. Морфологическая характеристика ЦП, связанного с ВГС, а также динамика процессов фиброгенеза и фибролиза, не зависят от преимущественного сайта репликации вируса.

2. Трансплантация МСК из костного мозга является перспективным методом компенсации хронической гепато-целлюлярной недостаточности, способствующим регрессии фиброзной ткани в печени. Эффективность ее воздействия зависит от исходной тяжести течения заболевания и резервного потенциала печени реципиента.

3. Трансплантация МСК уменьшает степень деструктивных изменений гепатоцитов, снижает выраженность цирротического процесса и способствует улучшению морфо-функционального состояния печени, в связи с чем, может быть рекомендована в качестве важного компонента лечебных мероприятий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Митюшин В.М., Козырева Е.В. Некоторые типы ультраструктуры митохондрий клеток животных и их связь с энергопродукцией. Цитология. 1978; 4: 371-379.
Mityushin V.M., Kozyreva E.V. Some types of ultrastructure of mitochondria of animal cells and their relationship to energy production. Cytology. 1978; 4: 371-379 [in Russian].
2. Almpansa Z., Demonakoua M., Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis: «Something old, something new...» 2016; 29: 1-9.
3. Biswas S, Sharma S Hepatic Fibrosis and its Regression: The Pursuit of Treatment. J Liver Res Disord Ther. 2016; 2(1): 1-4.
4. Deleve L.D., Wang X., Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. Hepatology. 2008; 48: 920-930.
5. Ding B.S., Cao Z., Lis R. et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. Nature. 2014; 505: 97-102.
6. Garcia-Tsao G., Friedman S., Iredale J. et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology. 2010; 51: 445-9.
7. Jacobson I.M., Cacoub P., Dal Maso L. et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 12: 1017-1029.
8. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981; 1: 431-435.
9. Luetkemeyer A.F., Wyles D.L. CROI 2016: Viral Hepatitis and Liver Fibrosis. 2016; 24(1): 47-58.
10. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R.F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. Gastroenterology. 2014; 4: 765 — 783.
11. Matignon M., Cacoub P., Colombat M. et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinaemia without evidence of hepatitis C virus infection. Medicine (Baltimore). 2009; 6: 341-348.
12. Mederacke I., Hsu C.C., Troeger J.S. et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. Nat Commun. 2013; 4: 2823.
13. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration. Science. 1997; 276: 60-66.
14. Pradere J.P., Kluwe J., De Minicis S. et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. Hepatology. 2013; 58: 1461-1473.
15. Pradhan A.M., Bhawe S.A., Joshi V.V. et al. Reversal of Indian childhood cirrhosis by D-penicillamine therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 20: 28-35.
16. Radaeva S., Sun R., Jaruga B. et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. Gastroenterology. 2006; 130: 435-452.
17. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet. 2012; 9813: 348-360.
18. Schaffner F., Popper H. Capillarization of the hepatic sinusoids in man. Gastroenterology. 1963; 4: 239-242.
19. Scheuer P.J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol. 1991; 13: 372-374.
20. Stueck A.E., Wanless I.R. Hepatocyte Buds Derived From Progenitor Cells Repopulate Regions of Parenchymal Extinction in Human Cirrhosis. Hepatology. 2015; 5: 1696-1707.
21. Syal G., Fausther M., Dranoff J.A. Advances in cholangiocyte immunobiology. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012; 303: G1077-G1086.
22. Taguchi K, Asano G. Neovascularization of pericellular fibrosis in alcoholic liver disease. Acta Pathol Jpn. 1988; 38: 615-626.
23. Wanless I.R., Nakashima E., Sherman M. Regression of Human Cirrhosis Morphologic Features and the Genesis of Incomplete Septal Cirrhosis. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 1599 — 1607.

А

Статья получена/Article received 15.11.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
09.01.2018 г.

