



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2019 | TOM 4, № 2 | VOL. 4, № 2

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 2500-0764
16+

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

Учредитель:
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

ISSN 2500-0764

Адрес редакции и издателя:
650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а

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

Периодичность: 4 раза в год.
Подписано в печать 26.06.19 г.
Дата выхода в свет 27.06.19 г.
Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 808.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-
практический рецензируемый
журнал «Фундаментальная
и клиническая медицина»
включен в Перечень ведущих
рецензируемых научных
журналов и изданий,
выпускаемых в Российской
Федерации, в которых
рекомендована публикация
основных результатов
диссертационных исследований
на соискание ученых степеней
кандидата и доктора наук по
следующим специальностям:
14.01.01 – акушерство
и гинекология,
14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.05 – кардиология,
14.02.01 – гигиена,
14.02.02 – эпидемиология,
14.03.03 – патологическая
физиология (медицинские
науки).

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

Распространяется по подписке.

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

Свободная цена

Воспроизведение опубликованных
материалов без письменного
согласия не допускается.

Авторские материалы могут не
отражать точку зрения редакции.

Ответственность за достоверность
информации в рекламных публи-
кациях несет рекламодатель.

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

Проф. Е.Б. Брусина

Заместитель главного редактора

Проф. Т.В. Попонникова

Научный редактор

Проф. Д.Ю. Кувшинов

Ответственный секретарь

Проф. Л.А. Леванова

Редакционный совет

Академик РАН, проф. В.Г. Акимкин (Москва, Россия)
Проф. М. Абу-Абдаллах (Ливан)
Академик РАН, проф. Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
Член-корр. РАН, проф. О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)
Проф. Т.Е. Белокрыницкая (Чита, Россия)
Проф. А.Д. Ботвинкин (Иркутск, Россия)
Академик РАН, проф. Н.И. Брико (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ, проф. И.В. Бухтияров (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. В.И. Злобин (Иркутск, Россия)
Засл. деят. науки, проф. С.Н. Занько (Республика Беларусь)
Засл. деят. науки, проф. Е.Ф. Кира (Москва, Россия)
Проф. А. Крамер (Германия)
Проф. В.А. Куркин (Самара, Россия)
Проф. М. Лех (Польша)
Академик РАН, проф. М.А. Медведев (Томск, Россия)
Проф. Е.Л. Потеряева (Новосибирск, Россия)
Член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
Проф. Н.В. Рудаков (Омск, Россия)
Проф. А.Б. Салмина (Красноярск, Россия)
Проф. В. Цубке (Германия)
Проф. В.В. Цуканов (Красноярск, Россия)
Проф. А. Шиндлер (Германия)
Член-корр. РАН, проф. О.И. Уразова (Томск, Россия)
Проф. М. Эл-Джефут (Иордания)
Проф. А. Эльнашар (Египет)
Проф. С.В. Яковлев (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Проф. Н.В. Артымук (Кемерово, Россия)
Проф. Е.В. Григорьев (Кемерово, Россия)
Проф. В.М. Ивойлов (Кемерово, Россия)
Проф. Е.В. Коськина (Кемерово, Россия)
Проф. Е.А. Киселева (Кемерово, Россия)
Проф. Л.В. Начева (Кемерово, Россия)
Проф. А.Л. Онищенко (Новокузнецк, Россия)
Проф. Е.А. Тё (Кемерово, Россия)

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

Founder: Kemerovo State Medical University

ISSN 2500-0764

Editorial/Publisher Address:
22a, Voroshilova Street,
Kemerovo, Kemerovo Region,
650056,
Russian Federation

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

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2019/06/26

Published on 2019/16/27

Offset printing, 950 copies.

Order № 808.

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

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

Subscription-based distribution.

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

Free Price

Reproduction of the published content is strictly prohibited if not specially permitted.

Authors' and Editorial Board positions can be different.

Advertisers bear full responsibility for the authenticity in their advertisements.

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

Prof. Elena B. Brusina, MD, PhD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Tatiana V. Poponnikova, MD, PhD

Science Editor

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov, MD, PhD

Technical Editor

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD

Editorial Board

Prof. Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Michel Abou Abdallah, MD, PhD (Lebanon)

Prof. Natalia V. Artyuk, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Leonid S. Barbarash, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, PhD (Chita, Russian Federation)

Prof. Alexander D. Botvinkin, MD, PhD (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Nikolay I. Briko, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Igor V. Bukhtiyarov, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Valeriy M. Ivoylov, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Evgeniy F. Kira, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Moamar Al-Jefout, MD, PhD (Jordan)

Prof. Axel Kramer, MD, PhD (Germany)

Prof. Medard Lech, MD, PhD (Poland)

Prof. Elena A. Kiseleva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Elena V. Kos'kina, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Vladimir A. Kurkin, MD, PhD (Samara, Russian Federation)

Prof. Aboubakr M. Elnashar, MD (Egypt)

Prof. Mikhail A. Medvedev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Alexander L. Onishchenko, MD, PhD (Novokuznetsk, Russian Federation)

Prof. Elena L. Poteryaeva, MD, PhD (Novosibirsk, Russian Federation)

Prof. Viktor E. Radzinskiy, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, PhD (Omsk, Russian Federation)

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Prof. Adolf Schindler, MD, PhD (Germany)

Prof. Elena A. Te, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga I. Urazova, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Sergey V. Yakovlev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Sergey N. Zan'ko, MD, PhD (Republic of Belarus)

Prof. Vladimir I. Zlobin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Wolfgang Zubke, MD, PhD (Germany)

Prof. Vladimir V. Zukanov, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Уважаемые коллеги!

Спешим сообщить, что журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Это решение означает признание журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» полностью соответствующим критериям, предъявляемым к ведущим научным изданиям. Следует подчеркнуть, что одной из причин успеха является принятая в журнале практика тщательного рецензирования всех материалов, поступающих в Редакцию, проводимая ведущими учеными. Новый статус журнала, без сомнения, открывает дополнительные возможности для наших авторов.

В этом номере мы публикуем материалы фундаментальных исследований, посвященные морфологии, минеральному и органическому профилю магний-фосфатных и кальций-фосфатных бионов для оценки специфичности эндотелиотоксического действия; определению популяционной частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера BsmI (rs1544410) гена VDR.

Клинические исследования представлены обзором и оригинальными исследованиями роли матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; обсуждением возможностей эхокардиографии в оценке фиброза миокарда. В одной из статей анализируются проблемы переносимости беременности.

Тенденции заболеваемости раком желудка, бешенство в островных лесостепях Восточной Сибири, распространенность резистентных к антимикробным препаратам и dormantных форм *Klebsiella pneumoniae* безусловно будут также интересны читателям.

Широкий спектр обсуждаемых проблем представлен в разделе обзорных статей, которые посвящены современным принципам ведения пациентов с алкогольной болезнью печени; возможностям использования статинов для профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции после коронарного шунтирования; факторам риска развития гепатита В у пациентов на гемодиализе; обобщением имеющихся в литературе данных о фактическом питании школьников в разных субъектах Российской Федерации и за рубежом.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Брусина

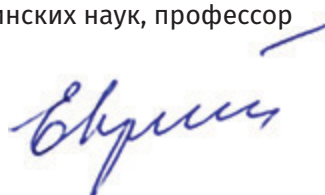


TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Daria K. Shishkova, Tatiana V. Glushkova, Olga S. Efimova, Anna N. Popova, Valentina Yu. Malysheva, Roman P. Kolmykov, Zinifer R. Ismagilov, Anton K. Gutakovsky, Yuriy A. Zhivodkov, Anton S. Kozhukhov, Oleg G. Sevostyanov, Viatcheslav F. Dolganyuk, Yuliya A. Kudryavtseva, Anton G. Kutikhin**
MORPHOLOGICAL AND CHEMICAL CHARACTERIZATION OF MAGNESIUM PHOSPHATE AND CALCIUM PHOSPHATE BIONS (Kemerovo, Russian Federation) c. **6**
- Natalia V. Fedorova, Albina I. German, Aleksandr N. Kokov, Natalia K. Brel, Tamara B. Pecherina, Vasiliy V. Kashtalap, Viktoria N. Karetnikova, Olga L. Barbarash**
ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATES OF CARDIAC FIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION (Kemerovo, Russian Federation) c. **17**
- Tamara B. Pecherina, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash**
THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (Kemerovo, Russian Federation) c. **28**
- Oxana N. Novikova, Liliya R. Mustafina**
POST-TERM PREGNANCY (Kemerovo, Tomsk, Russian Federation) c. **42**
- Ivan D. Zarva, Alexandr D. Botvinkin, Dmitry V. Goryaev, Petr M. Demchin, Galina M. Dmitrieva, Tatiana A. Zaykova, Galina V. Lutchenko, Tatiana G. Romanova, Maksim V. Rusin, Olga V. Sorokina, Yulia E. Suturina, Elena Yu. Shalginova, Lidia V. Shmatova**
GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEM ANALYSIS OF RABIES SPREAD IN ISLAND FOREST-STEPPE OF EAST SIBERIA (Irkutsk, Abakan, Krasnoyarsk, Russian Federation) c. **48**
- Svetlana A. Kuzmenko, Nadezhda I. Brezhneva, Artemy E. Goncharov, Alexey V. Tutelyan**
FEATURES OF NOSOCOMIAL KLEBSIELLA PNEUMONIAE POPULATION (Kemerovo, Saint-Petersburg, Moscow, Russian Federation) c. **58**
- Natalia G. Shirlina, Vladimir L. Stasenkov, Vladimir A. Shirinsky, Natalya A. Shirinskaya, Tatyana M. Obukhova**
TRENDS IN GASTRIC CANCER INCIDENCE AMONG THE POPULATION OF OMSK REGION (Omsk, Russian Federation) c. **66**
- Alexey N. Volkov, Elena V. Tsurkan**
POPULATION-GENETIC RESEARCH OF THE VDR GENE POLYMORPHISM (Kemerovo, Russian Federation) c. **72**

REVIEW ARTICLES

- Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh**
CURRENT MANAGEMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE (Krasnoyarsk, Russian Federation) c. **78**
- Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash**
CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION (Kemerovo, Russian Federation) c. **84**
- Olga V. Maleva, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash**
STATINS IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY (Kemerovo, Russian Federation) c. **95**
- Daria V. Kvashnina, Olga V. Kovalishena, Nikolay V. Saperkin**
RISK FACTORS OF HEPATITIS B IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS: A SYSTEMATIC REVIEW (Nizhny Novgorod, Russian Federation; Utrecht, Netherlands) c. **107**
- Natalia V. Tapeshekina, Larisa P. Pochueva, Oksana P. Vlasova**
ORGANIZING NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN: PROBLEMS AND SOLUTIONS (Novokuznetsk, Kemerovo, Russian Federation) c. **120**

CASE REPORTS

- Tatiana Y. Pomytkina, Alexandra Y. Davydova**
LYSOSOMAL STORAGE DISEASES: DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS (Kemerovo, Russian Federation) c. **129**
- Igor S. Zakharov, Vadim G. Mozes, Elena V. Rudaeva, Svetlana I. Yelgina, Yulia V. Vasyutinskaya, Valentina A. Noskova, Anastasia A. Podushko**
OVARIAN DERMOID CYST IN A PREGNANT WOMAN (Kemerovo, Russian Federation) c. **134**

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шишкова Д.К., Глушкова Т.В., Ефимова О.С., Попова А.Н., Малышева В.Ю., Колмыков Р.П., Исмагилов З.Р., Гутаковский А.К., Живодков Ю.А., Кожухов А.С., Севостьянов О.Г., Долганюк В.Ф., Кудрявцева Ю.А., Кутихин А.Г.
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ МАГНИЙ-ФОСФАТНЫХ И КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОНОВ (г. Кемерово, Россия) с. 6
- Федорова Н.В., Герман А.И., Коков А.Н., Брель Н.К., Печерина Т.Б., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА И СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (г. Кемерово, Россия) с. 17
- Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л.
РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST (г. Кемерово, Россия) с. 28
- Новикова О.Н., Мустафина Л.Р.
ПЕРЕНОШЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ (г. Кемерово, г. Томск, Россия) с. 42
- Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д., Горяев Д.В., Демчин П.М., Дмитриева Г.М., Зайкова Т.А., Луценко Г.В., Романова Т.Г., Русин М.В., Сорокина О.В., Сутурина Ю.Э., Шалгинова Е.Ю., Шматова Л.В.
АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ БЕШЕНСТВА В ОСТРОВНЫХ ЛЕСОСТЕПЯХ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ НА ОСНОВЕ ГИС-ТЕХНОЛОГИЙ (г. Иркутск, г. Абакан, г. Красноярск, Россия) с. 48
- Кузьменко С.А., Брежнева Н.И., Гончаров А.Е., Тутельян А.В.
ХАРАКТЕРИСТИКА СВОЙСТВ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ KLEBSIELLA PNEUMONIAE (г. Кемерово, г. Санкт-Петербург, г. Москва, Россия) с. 58
- Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А., Ширинская Н.В., Обухова Т.М.
МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА (г. Омск, Россия) с. 66
- Волков А.Н., Цуркан Е.В.
ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VDR (г. Кемерово, Россия) с. 72
- ОБЗОРЫ**
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (г. Красноярск, Россия) с. 78
- Печерина Т.Б., Барбараш О.Л.
МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА (г. Кемерово, Россия) с. 84
- Малева О.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л.
СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (г. Кемерово, Россия) с. 95
- Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Саперкин Н.В.
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПО ДАННЫМ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА (г. Нижний Новгород, Россия; г. Утрехт, Нидерланды) с. 107
- Тапешкина Н.В., Почуева Л.П., Власова О.П.
ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ (г. Новокузнецк, г. Кемерово, Россия) с. 120
- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- Помыткина Т. Е., Давыдова А. Я.
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (г. Кемерово, Россия) с. 129
- Захаров И.С., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Васютинская Ю.В., Носкова В.А., Подушко А.А.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА У БЕРЕМЕННОЙ (г. Кемерово, Россия) с. 134

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-6-16

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ МАГНИЙ-ФОСФАТНЫХ И КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОНОВ

ШИШКОВА Д.К.¹, ГЛУШКОВА Т.В.¹, ЕФИМОВА О.С.², ПОПОВА А.Н.², МАЛЫШЕВА В.Ю.², КОЛМЫКОВ Р.П.²,
ИСМАГИЛОВ З.Р.², ГУТАКОВСКИЙ А.К.³, ЖИВОДКОВ Ю.А.³, КОЖУХОВ А.С.³, СЕВОСТЬЯНОВ О.Г.⁴,
ДОЛГАНЮК В.Ф.⁴, КУДРЯВЦЕВА Ю.А.¹, КУТИХИН А.Г.¹

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

²Институт углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля
и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия

³ФГБУН Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН, г. Новосибирск, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

MORPHOLOGICAL AND CHEMICAL CHARACTERIZATION OF MAGNESIUM PHOSPHATE AND CALCIUM PHOSPHATE BIONS

DARIA K. SHISHKOVA¹, TATIANA V. GLUSHKOVA¹, OLGA S. EFIMOVA², ANNA N. POPOVA², VALENTINA YU. MALYSHEVA²,
ROMAN P. KOLMYKOV², ZINFER R. ISMAGILOV², ANTON K. GUTAKOVSKY³, YURIY A. ZHIVODKOV³, ANTON S. KOZHUKHOV³,
OLEG G. SEVOSTYANOV⁴, VIATCHESLAV F. DOLGANYUK⁴, YULIYA A. KUDRYAVTSEVA¹, ANTON G. KUTIKHIN¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

²Institute of Coal Chemistry and Material Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (18, Sovetskoy Avenue, Kemerovo, 650000), Russian Federation

³Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (13, Prospekt Lavrentieva, Novosibirsk, 630090), Russian Federation

⁴Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Резюме

Цель. Сравнить морфологию, минеральный и органический профиль магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ) для оценки пригодности МФБ как группы сравнения с целью тестирования специфичности эндотелиотоксического действия КФБ.

Материалы и методы. МФБ и КФБ были искусственно синтезированы посредством перенасыщения имитирующей состав крови среды солями магния и кальция соответственно. Морфологические свойства МФБ и КФБ были изучены при помощи электронной и атомно-силовой микроскопии, элементный состав – посредством энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии и CHNSO-анализа, функциональные группы – инфракрасной спектроскопией с преобразованием Фурье и спектроскопией комбинационного рас-

сеяния света, формула входящих в состав бионов химических соединений – рентгеновской порошковой дифрактометрией. Белковый профиль МФБ и КФБ был исследован методом электрофореза в полиакриламидном геле с последующим окрашиванием нитратом серебра.

Результаты. Как МФБ, так и КФБ представляли собой сферические частицы губчатой структуры диаметром 80-200 нм и средним диаметром около 120 нм, склонные к формированию кластеров из нескольких частиц. И МФБ, и КФБ состояли из углерода, кислорода, азота, водорода и фосфора, однако МФБ содержали магний и характеризовались минимальным содержанием кальция. МФБ и КФБ содержали фосфатные, карбонатные и гидроксильные группы, при этом МФБ состояли из магния фосфат гидрата и хантита, а КФБ – из гидроксиапатита и карбонат-гидроксиапатита. Белковый профиль МФБ и КФБ был схожим.

Заключение. МФБ сходны с КФБ во всем (размерность, форма, степень кристалличности, элементный состав, функциональные группы), кроме компонентов неорганической составляющей, и поэтому могут рассматриваться как подходящая группа сравнения для оценки

специфичности токсического действия КФБ на эндотелий.

Ключевые слова: наночастицы, бионы, токсичность, эндотелий, атеросклероз, элементный анализ, минеральный состав, органический состав.

Abstract

Aim. To compare morphological properties, mineral, and organic pattern of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB) for the assessment of MPB as a control group for the evaluation of CPB-specific endothelial toxicity.

Materials and Methods. Both MPB and CPB were artificially synthesized employing blood-mimetic medium supersaturated of magnesium and phosphorus salts, respectively. Morphology of MPB and CPB was investigated by electron and atomic force microscopy, elemental analysis was performed utilizing energy-dispersive X-ray spectroscopy, atomic emission spectroscopy, and CHN-SO analysis, functional groups were examined using Fourier-transform infrared spectroscopy and Raman spectroscopy, while chemical formula was identified by X-ray powder diffraction analysis. Protein profile of MPB and CPB was screened employing polyacrylamide gel electrophoresis with the following silver staining.

Results. Both MPB and CPB represented spherical spongy particles of 80-200 nm diameter and mean diameter of around 120 nm, tending to form clusters of several particles. Both MPB and CPB contained carbon, oxygen, nitrogen, hydrogen, and phosphorus. However, MPB also contained magnesium but had minimum calcium content while CPB had a significant amount of calcium but were devoid of magnesium. Both MPB and CPB contained phosphate, carbonate, and hydroxyl functional groups but MPB consisted of magnesium phosphate hydrate and huntite while CPB were comprised of hydroxyapatite and carbonate-hydroxyapatite. Protein composition of MPB and CPB was similar.

Conclusion. MPB are similar to CPB excepting the chemical formula; hence, MPB can be considered as an appropriate control group to evaluate specificity of CPB-related endothelial toxicity.

Keywords: nanoparticles, bions, toxicity, endothelium, atherosclerosis, elemental analysis, mineral profile, organic profile.

◀ English

Введение

Кальций-фосфатные бионы (КФБ) представляют собой эндогенные наночастицы, формируемые при перенасыщении крови ионами кальция (гиперкальциемии) и фосфора (гиперфосфатемии) в качестве механизма защиты от прямой эктопической кальцификации тканей [1, 2]. Вместе с тем в нашей предыдущей работе было обнаружено, что КФБ выделяются из приблизительно 75% атеросклеротических бляшек крупных артерий человека, оказывают токсическое действие на эндотелиальные клетки *in vitro* и вызывают гипертрофию внутренней оболочки (интимы) брюшной аорты крыс, являющуюся характерным признаком атеросклероза [2]. Таким образом, защищая организм от «большого зла» – быстрой и массивной кальцификации сосудов [3, 4], КФБ тем не менее способны являться одним из триггеров атеросклероза – хронического воспалительного процесса, характеризующегося формирова-

нием гетерогенных бляшек из клеток, внеклеточного матрикса и липидов во внутренней оболочке артерий [5, 6]. При критическом сужении артериального просвета или разрыве бляшки с последующим тромбозом происходит критическое падение уровня необходимого кровотока, что приводит к острому несоответствию объема поступающего в ткани кислорода необходимому для поддержания их жизнеспособности объему [5, 6]. Клинически это проявляется инфарктом миокарда (при нарушении сердечного кровотока), острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (при нарушении мозгового кровотока) и заболеваниями периферических артерий [5, 6].

Поскольку атеросклероз продолжает оставаться ведущей причиной смерти как в развитых, так и в развивающихся странах [7], а повреждение внутренней выстилки артерий (эндотелия) является обязательным условием для его развития [8, 9], изучение механизмов эндо-

телиотоксического действия КФБ имеет достаточно большую актуальность. Однако остается неизвестным, чем обусловлено токсическое действие КФБ на эндотелий – их специфическим химическим составом или их корпускулярной природой, общей для всех типов эндогенных наночастиц и многих вводимых в кровь наноразмерных средств таргетной доставки лекарственных препаратов [10, 11].

Для получения ответа на данный вопрос представляется необходимым решить задачу искусственного синтеза «идеальной группы сравнения» – наночастиц, которые бы не могли быть синтезированы эндогенно в условиях человеческого организма, но которые бы не отличались от КФБ ничем, кроме собственно составляющих их минералов. Было предположено, что в качестве подобной группы сравнения могут выступить магний-фосфатные бионы (МФБ), поскольку: 1) МФБ не способны образовываться в организме человека вследствиекратно превышающей летальную дозы ионов магния (Mg^{2+}), необходимой для их синтеза; 2) по литературным данным, МФБ наиболее близки к КФБ по размерности и форме [1]. Поэтому целью данного исследования стало сравнить морфологические характеристики и химический состав МФБ и КФБ.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ морфологических характеристик и химический состав МФБ и КФБ.

Материалы и методы

Искусственный синтез бионов

МФБ были синтезированы при помощи последовательного добавления 100 мкл 0,2М $MgCl_2$ (Sigma-Aldrich) и 100 мкл 0,2М Na_2HPO_4 (Sigma-Aldrich) в 700 мкл среды Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM, Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Gibco), содержащей 100 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки (Gibco). КФБ были синтезированы путем последовательного добавления 9,9 мкл 0,45М $CaCl_2$ (Sigma-Aldrich) и 22,5 мкл 0,2М Na_2HPO_4 в 1318 мкл среды DMEM, содержащей 150 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки. После кратковременного перемешивания на вортексе пробирки объемом 1,5 мл (Eppendorf) с реагентами для синтеза бионов инкубировались при $+37^\circ C$ (MCO-18AIC, Sanyo) в течение 24 ч с дальней-

шим центрифугированием при $200,000 \times g$ и $+4^\circ C$ в течение 1 ч (Optima MAX-XR, Beckman Coulter). С целью получения рабочего раствора осадок МФБ растворялся в 500 мкл, а осадок КФБ – в 300 мкл бидистиллированной воды, что позволяло достичь оптической плотности (ОП) в 0,5 стандарта МакФарланда (МкФ), являющейся минимально измеримой и патофизиологически релевантной величиной концентрации бионов в растворе. Все вышеуказанные процедуры проводились в стерильных условиях. Измерение ОП проводилось на микропланшетном спектрофотометре «Униплан» (АИФР-01, Пикон) на длине волны 650 нм. В случае необходимости получения сухого порошка для экспериментов раствор МФБ или КФБ замораживался при $-40^\circ C$ (Sanyo) и лиофилизировался в течение суток (FreeZone Plus 2.5 Liter Cascade Benchtop Freeze Dry System, Labconco).

Визуализация бионов

Визуализация бионов проводилась методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и атомно-силовой микроскопии (АСМ). Для СЭМ несколько капель раствора МФБ или КФБ помещались на стекло для микроскопии (Thermo Scientific) и высушивались в течение 2 ч при $37^\circ C$. Далее образец помещался на углеродный скотч (Ted Pella) и напылялся Au-Pd (SC7640, Emitech) с дальнейшим выполнением непосредственно СЭМ (Hitachi SU8220, Hitachi). Для ПЭМ несколько капель раствора МФБ или КФБ помещались на медную сеточку с углеродным напылением (Structure Probe, Inc.) с последующим проведением непосредственно ПЭМ (JEM-4000 EX, JEOL). Для АСМ несколько капель раствора МФБ или КФБ помещались на диск из слюды (Ted Pella), и далее осуществлялась непосредственно АСМ (Cypher™ Atomic Force Microscope, Asylum Research).

Определение распределения размерности и поверхностного заряда

Распределение размерности и дзета-потенциал МФБ и КФБ были определены при помощи динамического и электрофоретического рассеяния света соответственно (Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments). Перед измерением суспензия бионов термостатировалась при $25^\circ C$ в течение 10 мин. Все измерения проводились трижды (30 последовательных сканирований на измерение) с дальнейшим расчетом среднего распределения.

Элементный анализ

Для определения химических элементов, входящих в состав бионов, помещали несколько капель раствора МФБ или КФБ на углеродный скотч, высушивали в течение 2 ч при 37°C и проводили элементный анализ методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (XFlash® 4010, Bruker). Для каждого образца определялись три квадранта с четко визуализируемыми бионами с последующим расчетом среднего атомного процента для каждого элемента. Атомно-эмиссионная спектроскопия лиофилизированного порошка МФБ или КФБ проводилась после его растворения в HNO₃ в течение 1 ч при 80°C. CHNSO-анализ проводился посредством каталитического окисления бионов при 1060°C.

Определение функциональных групп

Функциональные группы соединений, из которых состоят бионы, определялись методами инфракрасной спектроскопии (ИК) с преобразованием Фурье (Инфралюм ФТ-801, Симэкс, разрешение 4 см⁻¹ на длинах волн от 4,000 см⁻¹ до 500 см⁻¹) и спектроскопии комбинационного рассеяния света (LabRam HR800, Horiba Scientific, разрешение 0,222 см⁻¹ на от 4,000 см⁻¹ до 100 см⁻¹). Каждый представленный спектр рассчитывался как среднее 25 последовательных сканирований лиофилизированного порошка МФБ или КФБ.

Определение химических соединений и степени кристалличности

Собственно химические соединения, входящие в состав бионов, определялись путем анализа лиофилизированного порошка МФБ или КФБ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (Bruker D8 ADVANCE, Bruker) с медной рентгеновской трубкой при 40 кВ. Дифрактометрия проводилась по 2θ углу от 20 до 120 градусов при скорости в 0,02 градуса в секунду. Полученные спектры сравнивались с базой Объединенного комитета порошковых дифракционных стандартов для идентификации химической формулы соединения. Кроме того, при помощи этого же метода посредством сопоставления ширины получаемых пиков проводилось сравнение степени кристалличности МФБ и КФБ.

Определение белкового профиля

Белки, входящие в состав бионов, определялись методом электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия с последующим окрашиванием ни-

тратом серебра (AgNO₃). Аликвоты одинакового объема (20 мкл) раствора МФБ или КФБ с оптической плотностью 0,5 МкФ были смешаны с буфером Лэммли (1,5М Tris-HCl с pH 6,8, глицерол, β-меркаптоэтанол, додецилсульфат натрия, 1% бромфеноловый синий, дитиотреитол) в отношении 4:1 и затем загружены на 1 мм NuPAGE® Novex® 4-12% Bis-Tris гель (Life Technologies). В качестве положительного контроля и маркера молекулярной массы белков использовался белковый стандарт Precision Plus (Bio-Rad). Белки разделялись при помощи электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия при 100 В в течение 1 ч. Гель окрашивался при помощи набора SilverQuest (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. При появлении полос добавлялся стоп-раствор (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты в концентрации 39 мМ). Гели фотографировались с использованием сканера HP Scanjet Enterprise Flow (Hewlett Packard).

Определение липидного профиля

Липиды выделялись из раствора МФБ или КФБ по методу Фолча с использованием традиционного протокола и детектировались методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии, которая проводилась в соответствии с ГОСТ 30418-96 «Метод определения жирнокислотного состава» с использованием капиллярной колонки MDN-1 (твердосвязанный метилсиликон, 30 м x 0,25 мм, Sigma-Aldrich) и газового хромато-масс-спектрометра GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu) в соответствии со следующими параметрами: объем инжектора 1 мкл, температура инжектора 200°C, деление потока 1:10, температура интерфейса 210°C, температура детектора 200°C, скорость потока газа-носителя (He) 0,8 мл/мин, температурная программа: 100°C в течение 2 мин, 5°/мин до 120°C, 20°/мин до 260°C, затем 260°C в течение 2 мин. Идентифицировались массы от 1,5 до 1,900 m/z (отношение массы к заряду).

Определение углеводов

Определение массовой доли углеводов в растворе МФБ или КФБ проводилось в соответствии с ГОСТ Р 54667-2011 «Молоко и продукты переработки молока. Методы определения массовой доли сахаров».

Определение нуклеиновых кислот

Выделение ДНК и РНК из растворов МФБ или КФБ проводилось фенол-хлороформным и тризольным методами по классическому про-

токолу. Качественная оценка содержания ДНК и РНК (аликвоты по 20 мкл) осуществлялась методом электрофореза (115 В) в 1% агарозном геле (1 г агарозы на 100 мл однократного трис-ацетатного (ТАЕ)-буфера, содержащего 4 мкл бромистого этидия (EtBr)). Количественная оценка содержания ДНК и РНК проводилась на спектрофотометре NanoDrop 2000 UV-Vis (Thermo Scientific).

Результаты и обсуждение

Идентичность морфологических свойств бионов является одним из ключевых факторов, позволяющих осуществлять адекватное сравнение их токсичности, поскольку ранее было выявлено, что КФБ диаметром более 300 нм обладают большей цитотоксичностью в сравнении с КФБ диаметром менее 300 нм [12], а в параллельной серии экспериментов нами была показана кратно большая эндотелиотоксичность игольчатых КФБ в сравнении со сферическими (статья в печати). Поэтому с целью оценки размерности и формы МФБ и КФБ были проведены сканирующая электронная микроскопия, просвечивающая электронная микроскопия и атомно-силовая микроскопия. Все три метода визуализации показали, что как МФБ, так и КФБ представляют собой сферические частицы губчатой структуры диаметром 80-200 нм и средним диаметром около 120 нм и способны формировать кластеры из нескольких частиц (рисунок 1, рисунок 2, рисунок 3), что соответствует ранее полученным нами данным в от-

ношении КФБ, выделенным из атеросклеротических бляшек, а также подтверждает результаты проведенных нами ранее экспериментов по искусственному синтезу КФБ [2].

Стоит отметить, что, хотя электронная и атомно-силовая микроскопия позволяют детально оценить размерность и форму наночастиц, оценка распределения их размерности при помощи количественного анализа изображений может приводить к артефактам вследствие их неравномерного распределения по поверхности подложки, что в том числе может вести к избыточному рассеянию или агрегации частиц. Поэтому нами был дополнительно применен метод динамического рассеяния света, позволяющий оценить распределение размерности бионов в растворе (включая оценку их кластеризации), а также метод электрофоретического рассеяния света для измерения поверхностного заряда (дзета-потенциала) частиц, определяющего их склонность к агрегации. Динамическое рассеяние света подтвердило данные, полученные при визуализации МФБ и КФБ, причем как в отношении диаметра отдельных частиц, так и в отношении формирования кластеров до 1000 нм в диаметре (рисунок 4А). Дзета-потенциал МФБ и КФБ варьировал от -19 до -24 мВ, что подтвердило склонность бионов к агрегации (рисунок 4Б).

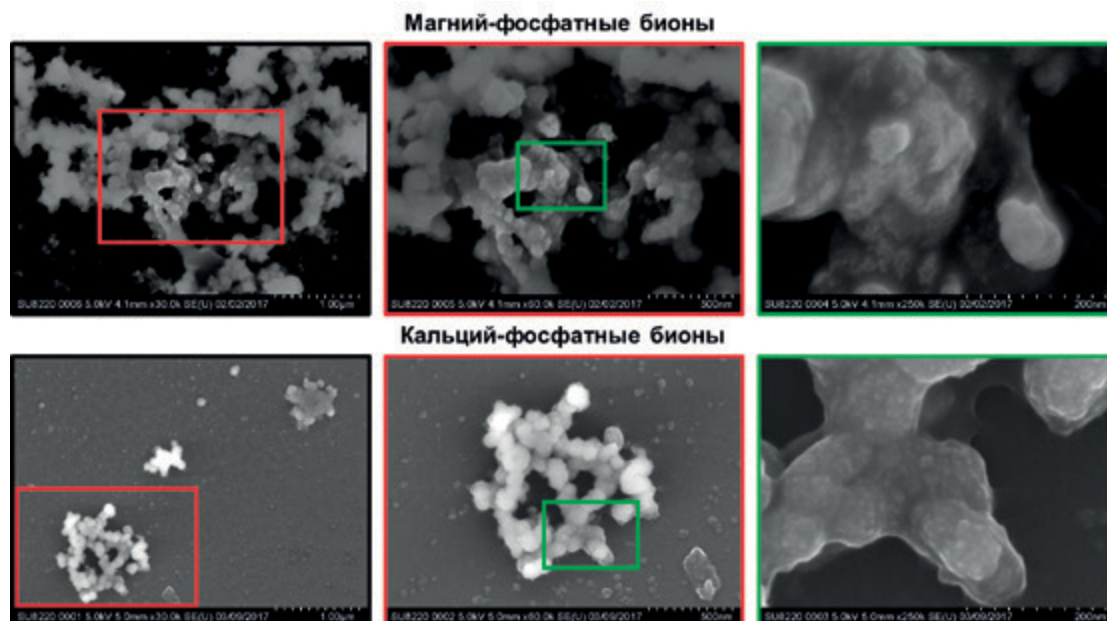
Другим не менее важным параметром сравнения МФБ и КФБ является их химический состав (минеральный и органический профиль). В идеале для оценки специфичности токсич-

Рисунок 1.

Сканирующая электронная микроскопия магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ)

Figure 1.

Scanning electron microscopy of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB)



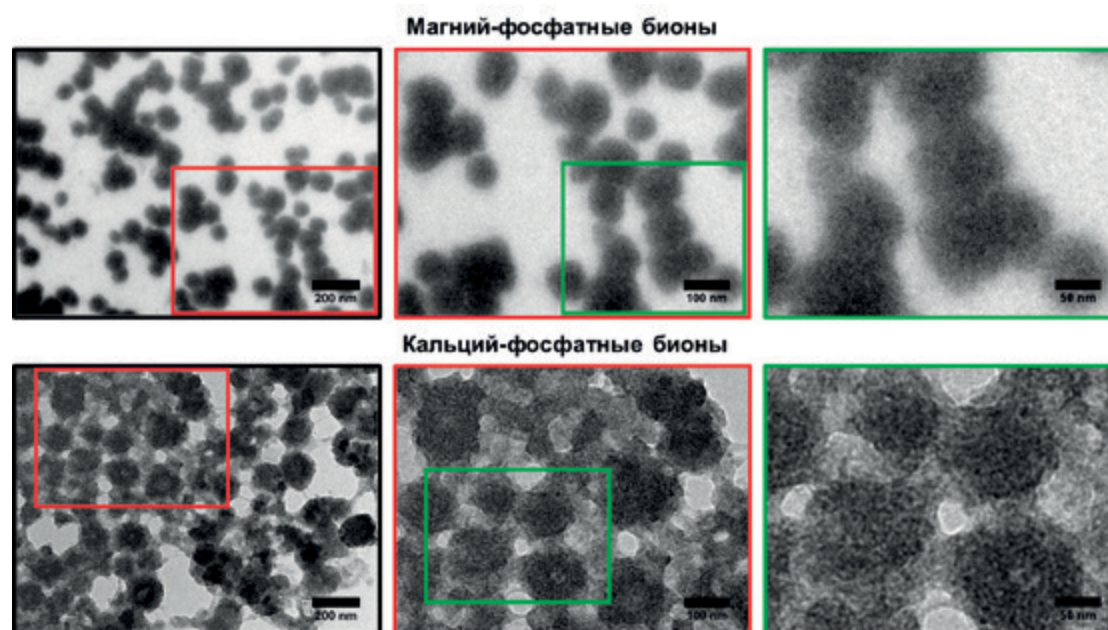


Рисунок 2.

Просвечивающая электронная микроскопия магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ)

Figure 2.

Transmission electron microscopy of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB)

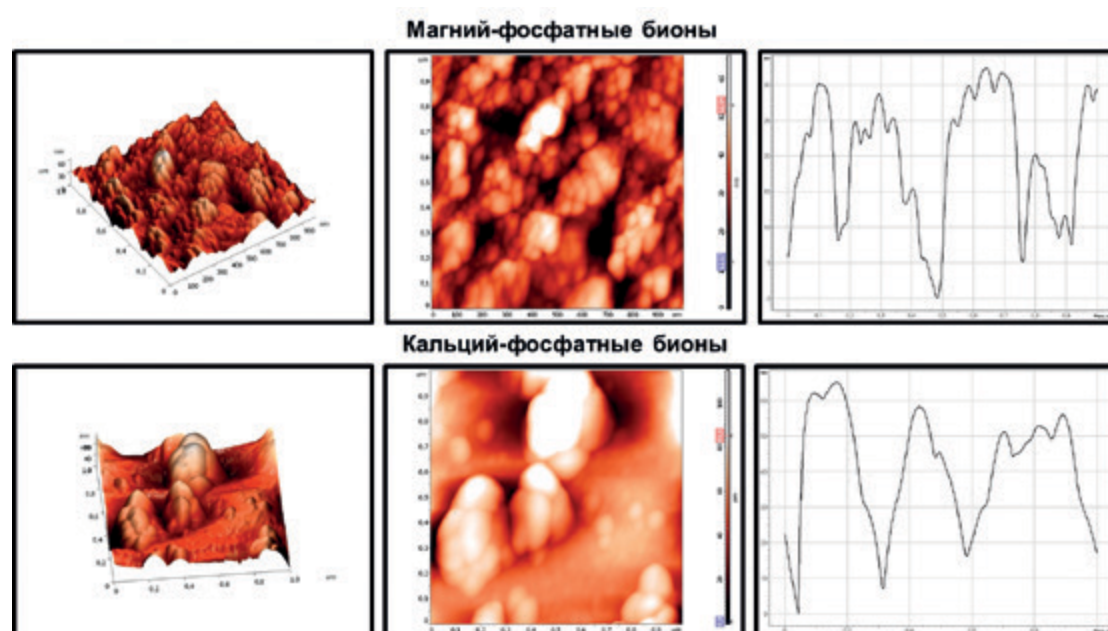


Рисунок 3.

Атомно-силовая микроскопия магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ)

Figure 3.

Atomic force microscopy of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB)

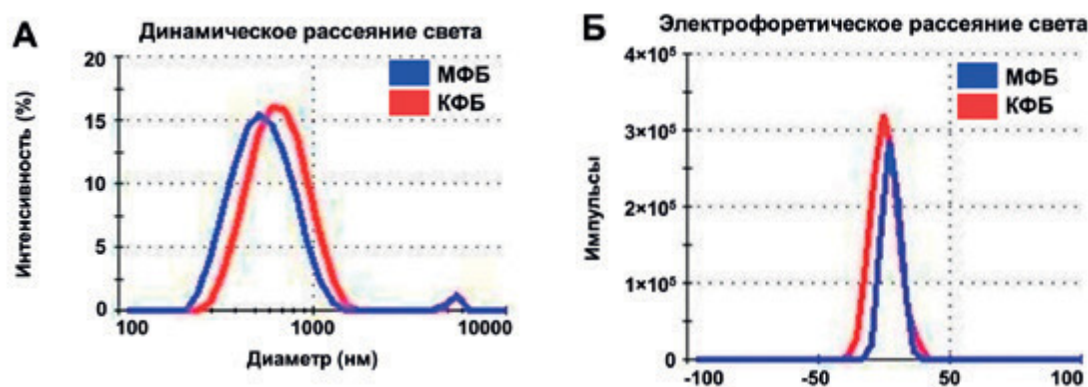


Рисунок 4.

Анализ распределения размерности и поверхностного заряда магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ) на анализаторе наночастиц Zetasizer Nano ZS

Figure 4.

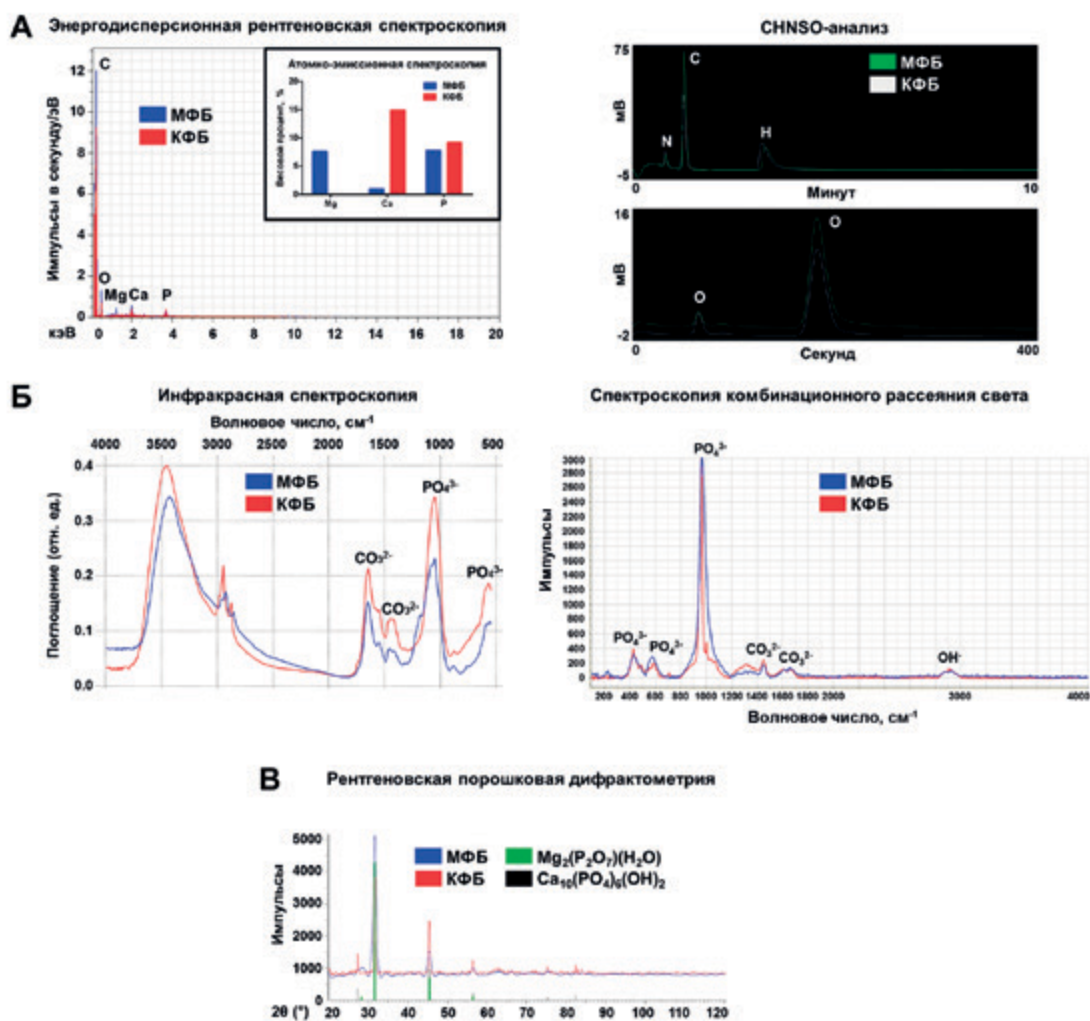
Particle-size distribution and surface charge of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB)

Рисунок 5.

Анализ минерального профиля магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ)

Figure 5.

Mineral profiling of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB)



ческого действия КФБ их элементный состав, функциональные группы и профиль входящих в их состав органических компонентов должны быть максимально схожими с таковыми у МФБ. С целью сравнительного анализа элементного состава МФБ и КФБ были выполнены энергодисперсионная рентгеновая спектроскопия, атомно-эмиссионная спектроскопия и СННСО-анализ. Данные методы показали сопоставимые результаты и позволили обнаружить, что КФБ состоят из углерода, кислорода, водорода, азота, кальция и фосфора, а МФБ — из тех же самых элементов и магния (рисунок 5А). Более того, количественное содержание всех вышеуказанных элементов, за исключением кальция, в МФБ было схожим с КФБ (рисунок 5А). Таким образом, по элементному составу МФБ отличались от КФБ лишь минимальным содержанием кальция и наличием магния. Следующим этапом изучения минерального профиля МФБ и КФБ стала идентификация функциональных групп. При помо-

щи инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье и спектроскопии комбинационного рассеяния света было обнаружено, что как МФБ, так и КФБ содержат фосфатные (PO_4^{3-}), карбонатные (CO_3^{2-}) и гидроксильные (OH^-) группы (рисунок 5Б). Наконец, посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии было выявлено, что МФБ состоят из магния фосфат гидрата ($\text{Mg}_2(\text{P}_2\text{O}_7)(\text{H}_2\text{O})$) и хантита ($\text{Mg}_3\text{Ca}(\text{CO}_3)_4$), а КФБ — из гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и карбонат-гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$) (рисунок 5В). Совпадение ширины пиков соединений указало на сходную степень кристалличности МФБ и КФБ (рисунок 5В). Стоит отметить, что основные пики МФБ соответствуют магния фосфат гидрату, а КФБ — гидроксиапатиту, поэтому для наглядности на рисунке 6 представлены сигнатуры именно данных соединений.

Все примененные методы химического анализа позволили сделать вывод, что МФБ и КФБ (помимо различий в содержании магния и каль-

ция) отличаются лишь формулой входящих в их состав химических соединений. Однако в нашей ранней работе и в ряде других исследований было убедительно показано, что КФБ содержат ряд сывороточных белков [1, 2, 13, 14], которые играют протективную роль, ослабляя повреждающие эффекты гидроксипатита [15]. Кроме того, другие классы биологических макромолекул (липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты) также теоретически могут определять патогенные эффекты бионов. Поэтому, помимо анализа минерального профиля, было решено провести анализ органического профиля КФБ и МФБ.

Используя электрофорез в агарозном геле в присутствии додецилсульфата натрия с последующим окрашиванием нитратом серебра, было выявлено, что МФБ и КФБ характеризуются присутствием белков с одинаковыми молекулярными массами и незначительными различиями в количественном содержании одних и тех же белков (рисунок 6А). Принимая во внимание, что все идентифицированные белки могут происходить лишь из фетальной бычьей сыворотки, необходимой для искусственного синтеза бионов, был проведен эмпирический анализ соответствия молекулярных масс сывороточным

белкам. Таким способом, а также на основании проведенного в нашей предыдущей работе иммуноблоттинга [2] было предположено, что в состав как МФБ, так и КФБ входили альбумин (66,5 кДа) и фетуин-А (48,4 кДа), являющиеся, по данным литературы, основными белками, характерными для бионов [1, 13, 14]. Для более подробного анализа белкового профиля МФБ и КФБ необходимо проведение жидкостной хромато-масс-спектрометрии, которая, однако, является достаточно дорогостоящим и технически сложным методом, требующим длительной оптимизации пробоподготовки образцов.

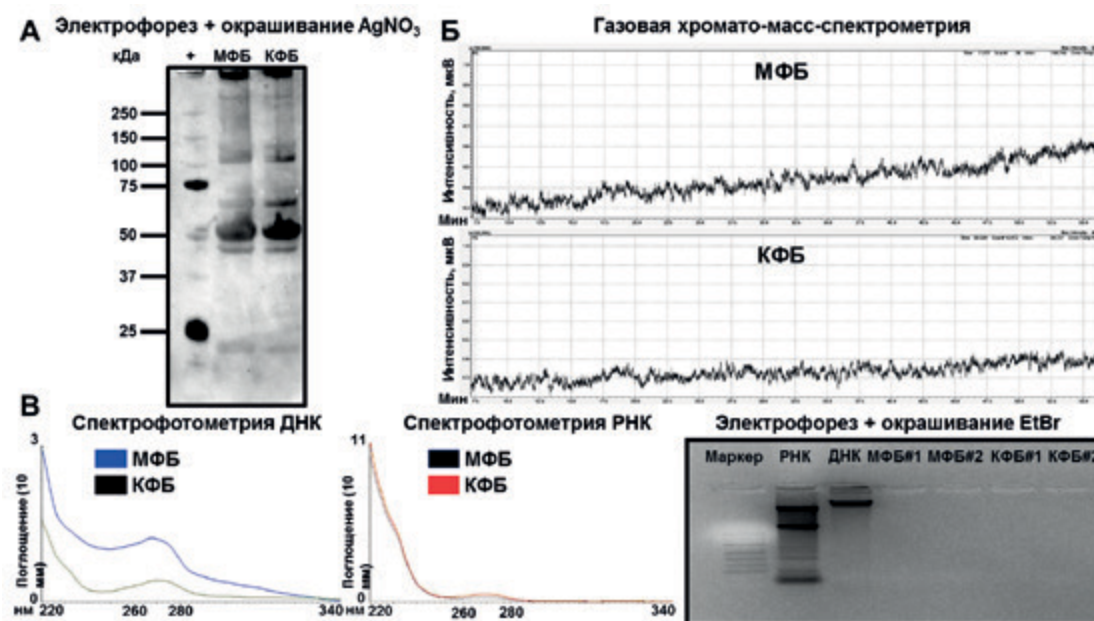
За исключением белков, ни МФБ, ни КФБ не содержали никаких других классов биологических макромолекул: не было выявлено ни липидов (рисунок 6Б), ни углеводов (не показано на рисунке вследствие того, что метод их определения не подразумевает какого-либо графика), ни нуклеиновых кислот (рисунок 6В), что является логичным вследствие отсутствия данных классов молекул в фетальной бычьей сыворотке или иных компонентах среды для искусственного синтеза бионов. Таким образом, можно заключить, что МФБ и КФБ обладают сходным органическим профилем.

Рисунок 6.

Анализ органического профиля магний-фосфатных бионов (МФБ) и кальций-фосфатных бионов (КФБ)

Figure 6.

Organic profiling of magnesium phosphate bions (MPB) and calcium phosphate bions (CPB)



Заключение

Имея идентичные с КФБ морфологические свойства, белковый и минеральный состав (за исключением различий в содержании магния и кальция, а также собственно формул составляющих химических соединений), МФБ могут применяться в биологических экспериментах

для оценки специфичности токсического действия КФБ *in vitro* и *in vivo*.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного

проекта № 17-04-00570 «Оценка специфичности токсического действия кальций-фосфатных бионов на эндотелий».

Funding

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research according to the research project № 17-04-00570.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. PLoS One. 2013; 8 (9): e75501. doi: 10.1371/journal.pone.0075501.
2. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. Sci Rep. 2016; 6: 27255. doi: 10.1038/srep27255.
3. Molenaar FM, van Reekum FE, Rookmaaker MB, Abrahams AC, van Jaarsveld BC. Extraosseous calcification in end-stage renal disease: from visceral organs to vasculature. Semin Dial. 2014; 27 (5): 477-487. doi: 10.1111/sdi.12177.
4. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. Am J Kidney Dis. 2015; 66 (1): 133-146. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.034.
5. Yurdagul A Jr, Finney AC, Woolard MD, Orr AW. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. Biochem J. 2016; 473 (10): 1281-1295. doi: 10.1042/BJ20150844.
6. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016; 118 (4): 620-636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
7. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390 (10100): 1151-1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
8. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016; 14 (9): 1021-1033. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527.
9. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016; 248: 97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
10. Blau R, Krivitsky A, Epshtein Y, Satchi-Fainaro R. Are nanotheranostics and nanodiagnostics-guided drug delivery stepping stones towards precision medicine? Drug Resist Updat. 2016; 27: 39-58. doi: 10.1016/j.drug.2016.06.003.
11. Matea CT, Mocan T, Tabaran F, Pop T, Mosteanu O, Puia C, et al. Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. Int J Nanomedicine. 2017; 12: 5421-5431. doi: 10.2147/IJN.S138624.
12. Peng HH, Wu CY, Young D, Martel J, Young A, Ojcius DM, et al. Physicochemical and biological properties of biomimetic mineralo-protein nanoparticles formed spontaneously in biological fluids. Small. 2013; 9 (13): 2297-2307. doi: 10.1002/smll.201202270.
13. Young JD, Martel J, Young L, Wu CY, Young A, Young D. Putative nanobacteria represent physiological remnants and culture by-products of normal calcium homeostasis. PLoS One. 2009; 4 (2): e4417. doi: 10.1371/journal.pone.0004417.
14. Martel J, Young D, Young A, Wu CY, Chen CD, Yu JS, et al. Comprehensive proteomic analysis of mineral nanoparticles derived from human body fluids and analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Biochem. 2011; 418 (1): 111-125. doi: 10.1016/j.ab.2011.06.018.
15. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. PLoS One. 2013; 8 (4): e60904. doi: 10.1371/journal.pone.0060904.

Сведения об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: искусственный синтез бионов, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1518-3888

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Authors

Mrs. Daria K. Shishkova, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: synthesised the bions; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-1518-3888

Dr. Tatiana V. Glushkova, PhD, Researcher, Laboratory for Novel Biomaterials, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: performed energy-dispersive X-ray spectroscopy.
ORCID: 0000-0002-1516-9765

Вклад в статью: проведение энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии.

ORCID: 0000-0002-1516-9765

Ефимова Ольга Сергеевна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории высокотемпературных углеродных материалов Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение измерений методами динамического и электрофоретического рассеяния света.

ORCID: 0000-0003-4495-0983

Попова Анна Николаевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории неорганических наноматериалов Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение рентгеновской порошковой дифрактометрии.

ORCID: 0000-0001-6970-9542

Малышева Валентина Юрьевна, ведущий технолог лаборатории высокотемпературных углеродных материалов Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье.

ORCID: 0000-0002-1018-6574

Колмыков Роман Павлович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение атомно-эмиссионной спектроскопии.

ORCID: 0000-0001-5647-5759

Исмагилов Зинфер Ришатович, доктор химических наук, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: координация проведения экспериментов по изучению химических свойств бионов.

ORCID: 0000-0002-1520-9216

Гутаковский Антон Константинович, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нанодиагностики и нанолитографии отдела физики и технологии полупроводников пониженной размерности, микро- и наноструктур Института физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Вклад в статью: проведение просвечивающей электронной микроскопии.

ORCID: 0000-0002-1786-5458

Живодков Юрий Алексеевич, ведущий инженер-технолог лаборатории нанодиагностики и нанолитографии отдела физики и технологии полупроводников пониженной размерности, микро- и наноструктур Института физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Вклад в статью: проведение сканирующей электронной микроскопии.

ORCID: 0000-0002-1522-1654

Dr. Olga S. Efimova, PhD, Researcher, Laboratory for High Temperature Carbon Materials, Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed dynamic and electrophoretic light scattering measurements.

ORCID: 0000-0003-4495-0983

Dr. Anna N. Popova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Inorganic Nanomaterials, Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed X-ray powder diffraction analysis.

ORCID: 0000-0001-6970-9542

Mrs. Valentina Yu. Malysheva, MSc, Leading Technologist, Laboratory for High Temperature Carbon Materials, Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed Fourier-transform infrared spectroscopy.

ORCID: 0000-0002-1018-6574

Dr. Roman P. Kolmykov, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Inorganic Nanomaterials, Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed atomic emission spectroscopy.

ORCID: 0000-0001-5647-5759

Prof. Zinfer R. Ismagilov, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: supervised the chemical analysis of bions.

ORCID: 0000-0002-1520-9216

Dr. Anton K. Gutakovsky, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Nanodiagnostics and Nanolithography, Department of Physics and Technology of Low-Dimensional Semiconductors, Micro- and Nanostructures, Rzhанov Institute of Semiconductor Physics, Novosibirsk, Russian Federation.

Contribution: performed transmission electron microscopy.

ORCID: 0000-0002-1786-5458

Mr. Yuriy A. Zhivodkov, MSc, Leading Engineer-Technologist, Laboratory of Nanodiagnostics and Nanolithography, Department of Physics and Technology of Low-Dimensional Semiconductors, Micro- and Nanostructures, Rzhанov Institute of Semiconductor Physics, Novosibirsk, Russian Federation.

Contribution: performed scanning electron microscopy.

ORCID: 0000-0002-1522-1654

Mr. Anton S. Kozhukhov, MSc, PhD Student, Laboratory of Nanodiagnostics and Nanolithography, Department of Physics and Technology of Low-Dimensional Semiconductors, Micro- and Nanostructures, Rzhанov Institute of Semiconductor Physics, Novosibirsk, Russian Federation.

Contribution: performed atomic force microscopy.

ORCID: 0000-0001-7769-1637

Dr. Oleg G. Sevostyanov, PhD, Associate Professor, Department of Experimental Physics, Institute for Basic Science, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed Raman spectroscopy.

ORCID: 0000-0002-1786-5458

Dr. Viatcheslav F. Dolganyuk, PhD, Senior Researcher, Research Institute for Biotechnology, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed polyacrylamide gel electrophoresis with silver staining and gas chromatography-mass spectrometry.

ORCID: 0000-0002-1875-1436

Кожухов Антон Сергеевич, аспирант лаборатории нанодиагностики и нанолитографии отдела физики и технологии полупроводников пониженной размерности, микро- и наноструктур Института физики полупроводников им. А.В. Ржанова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия.

Вклад в статью: проведение атомно-силовой микроскопии.
ORCID: 0000-0001-7769-1637

Севостьянов Олег Геннадьевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры экспериментальной физики Института фундаментальных наук Кемеровского государственного университета, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение спектроскопии комбинационного рассеяния света.
ORCID: 0000-0002-1786-5458

Долганюк Вячеслав Федорович, кандидат технических наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института биотехнологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение электрофореза в полиакриламидном геле с окрашиванием нитратом серебра и газовой хромато-масс-спектрометрии.
ORCID: 0000-0002-1875-1436

Кутихин Антон Геннадьевич, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Корреспонденцию адресовать:

Кутихин Антон Геннадьевич,
650002, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

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

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

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Corresponding author:

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

Для цитирования:

Шишкова Д.К., Глушкова Т.В., Ефимова О.С., Попова А.Н., Малышева В.Ю., Колмыков Р.П., Исагилов З.Р., Гутаковский А.К., Живодков Ю.А., Кожухов А.С., Севостьянов О.Г., Долганюк В.Ф., Кутихин А.Г. Морфологическая и химическая характеристика магний-фосфатных и кальций-фосфатных бионов // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4. № 2. С. 6-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-6-16>.

For citation:

Daria K. Shishkova, Tatiana V. Glushkova, Olga S. Efimova, Anna N. Popova, Valentina Yu. Malysheva, Roman P. Kolmykov, Zinifer R. Ismagilov, Anton K. Gutakovskiy, Yuriy A. Zhivodkov, Anton S. Kozhukhov, Oleg G. Sevostyanov, Viatcheslav F. Dolganyuk, Anton G. Kutikhin. Morphological and chemical characterization of magnesium phosphate and calcium phosphate bions. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 6-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-6-16>.

Статья поступила: 06.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Received: 06.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-17-27

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ФЕДОРОВА Н.В.¹, GERMAN A.I.¹, КОКОВ А.Н.¹, БРЕЛЬ Н.К.¹, ПЕЧЕРИНА Т.Б.¹, КАШТАЛАП В.В.^{1,2},
КАРЕТНИКОВА В.Н.^{1,2}, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

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

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

ORIGINAL RESEARCH

ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATES OF CARDIAC FIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

NATALIA V. FEDOROVA¹, ALBINA I. GERMAN¹, ALEXANDR N. KOKOV¹, NATALIA K. BREL¹, TAMARA B. PECHERINA¹,
VASILIY V. KASHTALAP^{1,2}, VIKTORIA N. KARETNIKOVA^{1,2}, OLGA L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель. Определение возможностей эхокардиографии (ЭхоКГ) в оценке фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с ИМпST. Эхокардиография выполнялась при поступлении пациента в стационар, на 8-10-е сутки течения ИМ и через год после ИМ. Оценка процессов фиброобразования в миокарде выполнена с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) через год после ИМ.

Результаты. У всех пациентов с ИМ выявляются признаки фиброза, однако у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)(40-49%) процент фиброза мио-

карда выше. Отмечена положительная корреляционная связь между процентом фиброза миокарда по данным МРТ, оцененным через 12 месяцев после ИМ, и размерами ЛЖ по ЭхоКГ, оцененными при поступлении в стационар ($p = 0,01$), а также обратная связь с ФВ ЛЖ ($r = -0,30$, $p = 0,01$). На 8-10-е сутки течения заболевания и через год после ИМ данные взаимосвязи сохраняются. Кроме того, степень выраженности фиброза миокарда коррелировала с проявлениями диастолической дисфункции миокарда.

Заключение. Стандартные эхокардиографические показатели ремоделирования позволяют прогнозировать тяжесть фиброобразования миокарда ЛЖ через один год у пациентов с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эхокардиография, фиброз миокарда.

Abstract

Aim. To identify the possibilities of echocardiography in the evaluation of myocardial fibrosis in

patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and Methods. We recruited 70 consecutive patients who have undergone percutane-

◀ English

ous coronary intervention due to STEMI. Echocardiography was performed at the time of admission, on 8th-10th day post-admission and one year after STEMI to evaluate left ventricular ejection fraction. Assessment of cardiac fibrosis was carried out at the latter time point using magnetic resonance imaging.

Results. All patients had the signs of cardiac fibrosis, yet they were more pronounced in those with decreased LVEF (40-49%). A positive correlation was observed between the extent of cardi-

ac fibrosis and LV dimensions at the admission ($p = 0.01$) while the correlation of cardiac fibrosis with LVEF was negative ($r = -0.30$, $p=0.01$) at all the time points. Cardiac fibrosis was associated both with systolic and diastolic dysfunction.

Conclusion. Echocardiographic evaluation of LVEF can be useful in making diagnosis and evaluating severity of cardiac fibrosis in patients with STEMI.

Keywords: myocardial infarction, echocardiography, myocardial fibrosis.

Введение

Заболевания, сопровождающиеся развитием фиброза органов и тканей, составляют около 45% причин всех летальных исходов в развитых странах мира [1]. Патология сердечно-сосудистой системы чаще других приводит к развитию фиброза [2]. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы по-прежнему остается высокой [3]. При этом более 50% сердечно-сосудистых смертей обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС), и около 13% из них приходится на долю инфаркта миокарда (ИМ) [4].

Известно, что фиброз – процесс, способный привести к развитию терминальной стадии любого заболевания из-за развития дисфункции пораженного фиброзом органа [5]. Фиброз миокарда характеризуется избыточной продукцией коллагена I и III типов и преобладанием данного процесса над деградацией коллагена. Выделяют два вида фиброза: репаративный, или очаговый, как реакцию на потерю кардиомиоцитов и замещение их коллагеном с формированием рубца, и диффузный, или реактивный, как реакцию на воспалительный процесс, развивающийся в периваскулярном пространстве без потери кардиомиоцитов [6, 7]. При ремоделировании вследствие ИМ можно наблюдать оба варианта фиброза [6, 7].

Миокардиальный фиброз способствует развитию как систолической, так и диастолической дисфункций миокарда и нарушению его электрической активности [8]. Поэтому особенно важно диагностировать фиброзирование миокарда на начальных стадиях, поскольку прогрессирование фиброза миокарда определяет отдаленный неблагоприятный исход сердечно-сосудистых заболеваний вследствие усугубления проявлений застойной сердечной недостаточности [9].

«Золотым стандартом» диагностики фиброза миокарда считается эндокардиальная биопсия с определением объемной фракции интерстициального коллагена, однако данная методика технически сложно выполнима и сопровождается высоким риском осложнений [10].

В настоящее время активно изучаются неинвазивные методики оценки фиброза миокарда. К таким относят эхокардиографию (ЭхоКГ), однако результаты применения этой методики могут дать скорее ориентировочную информацию и очень тесно зависят от субъективного фактора. Ее место в диагностике фиброзирования миокарда по-прежнему не определено [11]. Более точной методикой, которая позволяет выявить зоны локального фиброза миокарда, является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием [12].

Все вышеперечисленные методы оценки фиброза миокарда имеют свои преимущества и недостатки. В настоящее время отсутствует однозначное мнение о преимуществе какого-либо метода в оценке выраженности фиброза миокарда у пациентов с ИМ.

Цель исследования

Определение возможностей эхокардиографии в оценке фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы

В исследование было включено 70 пациентов с первичным острым ИМпST. Критерии включения носили стандартный характер: 1) подписанное пациентом информированное согласие; 2) возраст 18-75 лет; 3) наличие ИМпST согласно критериям Российского кардиологического общества и Европейского общества кар-

диологов [13]: ангинозный болевой синдром в грудной клетке длительностью ≥ 20 минут или его эквиваленты, подъем сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях, который оценивается на уровне точки J и составляет $\geq 0,2$ мВ у мужчин и $\geq 0,15$ мВ - у женщин, или впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса, диагностически значимое повышение маркеров некроза миокарда [миоглобиновой фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) или тропонина T/I]; 4) успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 5) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 40\%$; 6) острая сердечная недостаточность (ОСН) I класса по Killip; 6) проведение МРТ через 12 месяцев после ИМ.

Критериями исключения были: 1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии [печеночной недостаточности, острой или хронической почечной недостаточности, тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого инфекционного заболевания или обострения хронических, психических, аутоиммунных, онкологических заболеваний, заболеваний надпочечников и щитовидной железы]; 2) ИМ как осложнение ЧКВ или коронарного шунтирования; 3) возраст старше 75 лет; 4) тяжесть ОСН по Killip $> II$; 5) ФВ ЛЖ менее 40%.

У всех пациентов проводился сбор демографических, анамнестических и клинических данных, были выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования, включая коронароангиографию (КАГ) с эффективным ЧКВ на симптом-зависимой артерии. В рамках данного исследования пациентам была выполнена ЭхоКГ на 1-е сутки, 8-10-е сутки течения ИМ и через 12 месяцев после ИМ на аппарате фирмы «Aloka 5500» (Япония) с использованием датчика 2,5 МГц. Оценка морфометрических показателей, систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ проводилась в левой боковой проекции методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и в режиме непрерывной волны. Согласно современным рекомендациям по данным ЭхоКГ выделяли 3 степени тяжести (GRADE) диастолической дисфункции ЛЖ: GRADE I - $E/A < 0,8$, $DT > 200$ мс, $E/e < 8$ (септальное и боковое); GRADE II - $E/A 0,8-1,5$ (псевдонормальное), E/e' (среднее) - 9 – 12, $DT 160-200$ мс; GRADE III - $E/A \geq 2$, $DT < 160$ мс, $E/e \geq 13$ [14, 15].

Всем пациентам оценка степени фибрирования миокарда (% фиброза от общей массы миокарда) проводилась с использованием МРТ через один год после выписки из стационара на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония), с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Были использованы стандартные быстрые T1-взвешенные импульсные последовательности из кардиологического пакета с ЭКГ-синхронизацией. Параметры сканирования: время эхо (TE) – 24 мс, время повтора (TR) – 1000 мс, угол наклона – 90° , матрица – 256×256 , толщина среза – 7 мм. Ориентация срезов осуществлялась по короткой оси ЛЖ. После введения контрастного препарата на отсроченных МР-изображениях определялись участки рубцовых изменений миокарда. Обработку полученного пакета изображений осуществляли с помощью программы Segment (MEDVISO) [16].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA версии 10.0 (StatSoft). Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Анализ полученных данных выполнен с использованием стандартных параметров описательной статистики и непараметрических методов: 1) сравнение трех и более зависимых выборок по количественному признаку проводилось с использованием метода Фридмана ANOVA с последующей попарной оценкой с помощью критерия Вилкоксона; 2) сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни; 3) корреляционный анализ Спирмена выполнялся для оценки взаимосвязи признаков; 4) для анализа различия частот в двух независимых выборках применялся точный критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$.

Результаты

В общей выборке больных ИМ преобладали пациенты мужского пола, более половины – курящие и с наличием артериальной гипертензии в анамнезе. Подробная клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Таблица 1.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМпСТ

Table 1.

Clinicopathological features of the patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Показатели Features	Значения Values
Средний возраст (лет) ($M \pm \sigma$) Mean age, years ($M \pm \sigma$)	58,0 $\pm$ 1,1
Мужской пол, n (%) Male gender, n (%)	54 (77,1)
Стенокардия в анамнезе, n (%) Past medical history of stable angina, n (%)	16 (22,9)
ОИМ/ТИА в анамнезе, n (%) Past medical history of transient ischemic attack or stroke, n (%)	1 (1,4)
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, n (%) Past medical history of type 2 diabetes mellitus, n (%)	7 (10)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) Past medical history of arterial hypertension, n (%)	45 (64,3)
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%) Past medical history of atrial fibrillation, n (%)	4 (5,7)
ЧКВ в анамнезе, n (%) Past medical history of percutaneous coronary intervention, n (%)	0
Сердечная недостаточность в анамнезе, n (%) Past medical history of heart failure, n (%)	6 (8,5)
Курение, n (%) Smoking status, n (%)	38 (54,3)
СКФ по EPI (мл/мин/1,73м ²) Ме (Q25;Q75) Glomerular filtration rate, CKD-EPI (mL/min/1.73m ²), Me (Q25; Q75)	84 (72;100)

Примечания: ОИМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2.

Динамика эхокардиографических показателей у пациентов с ИМпСТ

Table 2.

Dynamic changes in echocardiographic features in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Показатели Features	1-е сутки ИМ (1) Admission	8-10-е сутки ИМ (2) 8-10 day post-admission	12 мес после ИМ (3) 12 months post-admission	P ANOVA	P
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	55,5 [47,5;60,5]	58 [51;63]	61 [54;65]	<0,0001	<0,001
КДР ЛЖ, см LVEDD, cm	5,4 [5,1;5,6]	5,4 [5,2;5,6]	5,4 [5,1;5,8]	0,039	1-2=0,49 1-3=0,05 2-3=0,02
КСР ЛЖ, см LVESD, cm	3,8 [3,6;4,2]	3,8 [3,4;4,1]	3,8 [3,3;4,0]	<0,0001	1-2<0,01 1-3<0,01 2-3=0,17
КДО ЛЖ, мл LVEDV, mL	141 [124;154]	135 [124;154]	141 [118;167]	0,18	1-2=0,65 1-3=0,03 2-3=0,03
КСО ЛЖ, мл LVESV, mL	62 [54;79]	62 [47;72]	60 [41;74]	<0,0001	1-2<0,01 1-3=0,01 2-3=0,36
Е (см/с) E (cm/sec)	57 [49;70]	58 [47;71]	55 [43;67]	0,53	1-2=0,92 1-3=0,32 2-3=0,62
А (см/с) A (cm/sec)	69 [59;78]	69 [55;77]	68 [58;76]	0,57	1-2=0,75 1-3=0,52 2-3=0,56
Е/А	0,76 [0,71;1,1]	0,77 [0,68;1,27]	0,8 [0,6;1,2]	0,63	1-2=0,10 1-3=0,54 2-3=0,51
DT (мс) DT (m/)	204 [170;226]	196 [170;221]	215 [183;235]	0,008	1-2=0,03 1-3=0,03 2-3<0,01

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, Е – пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока, связанного с систолой предсердий в фазу позднего наполнения, DT – временной интервал, измеряемый от вершины пика Е до падения скорости кровотока до изолинии.

Abbreviations: LVEF – left ventricular ejection fraction, LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter, LVESD – left ventricular end-systolic diameter, LVEDV – left ventricular end-diastolic volume, LVESV – left ventricular end-systolic volume, E – peak early diastolic velocity of mitral inflow, A – peak late atrial wave velocity of mitral inflow, DT – time interval from E to the baseline flow velocity.

Анализ показателей эхокардиографического исследования выявил наличие закономерного постинфарктного ремоделирования ЛЖ и улучшение систолической функции ЛЖ в динамике как к 8-10-м суткам ИМ, так и через один год после ИМ (таблица 2).

Через один год после выписки из стационара по результатам МРТ сердца с контрастированием на годовом этапе наблюдения у 70 пациентов был оценен процент фиброзной ткани по отношению к здоровому миокарду. Медиана распределения процента фиброзной ткани в миокарде в общей группе больных ИМ составила 5 [1;14] %.

Согласно современным рекомендациям [17], по данным ЭхоКГ на каждом этапе обследо-

вания (в 1-е сутки, на 8-10-е сутки ИМ и через год после ИМ) выделялись две группы пациентов – с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) и пациенты с «промежуточной» или «средней» ФВ ЛЖ (40-49%). Через 12 месяцев после ИМ отмечено, что в группе пациентов с ФВ ЛЖ 40-49% процент фиброзирования миокарда оказался выше по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ. Ретроспективно данная тенденция отмечена по ЭхоКГ как при поступлении ($p=0,04$), так и на 8-10-е сутки течения ИМ ($p=0,08$) (рисунок 1). Полученные результаты позволяют отметить, что фиброз миокарда тесно связан с ФВ ЛЖ, однако и при наличии сохранной ФВ ЛЖ процессы фиброирования присутствуют в миокарде.

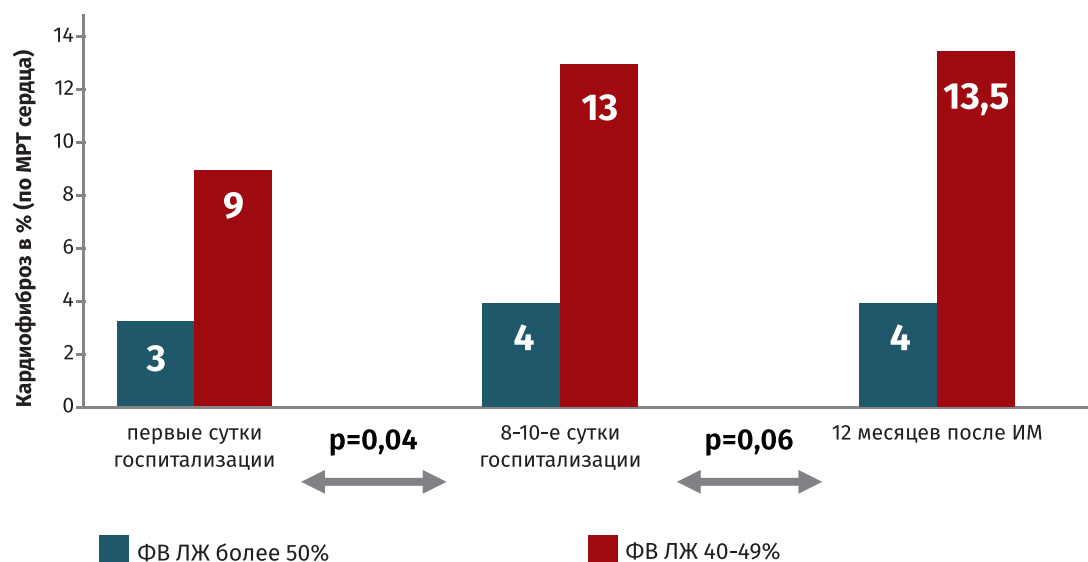


Рисунок 1.

Процент фиброирования миокарда, оцененный МРТ через год после ИМ, в зависимости от систолической функции ЛЖ, оцененной в различные сроки ИМ

Figure 1.

Extent of cardiac fibrosis (%) assessed by magnetic resonance imaging one year post-admission depending on left ventricular ejection fraction measured at ascending time points

При проведении корреляционного анализа отмечена положительная корреляционная связь между процентом фиброза миокарда по данным МРТ и размерами ЛЖ, оцененными по ЭхоКГ через 12 месяцев после ИМ, а именно конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), и отрицательная корреляционная связь с ФВ ЛЖ. Ретроспективно отмечена аналогичная тенденция в оценке корреляционных связей между данными МРТ и ЭхоКГ, оцененная в 1-е и 8-10-е сутки течения ИМ, а именно положительная зависимость показателя, отражающего фиброз миокарда, с одной стороны, и КДР, КСР, КДО и КСО, с другой, а также отрицательная связь с ФВ ЛЖ (таблица 3).

Признаки диастолической дисфункции через год от развития ИМ были определены у 17 (24,3%) пациентов, при этом из них GRADE 1 диагностирован у 10 (14,3%) пациентов, GRADE 2 – у 7 (10%) пациентов, GRADE 3 не встречался. Для анализа связи величины фиброирования миокарда с показателями ЭхоКГ, характеризующими диастолическую дисфункцию, оцененную через год после ИМ, было выбрано пограничное значение фиброза миокарда в 5%. К первой подгруппе пациентов с процентом выявленного фиброза $\geq 5\%$ отнесено 38 пациентов, ко второй подгруппе ($<5\%$) – 32 больных. При анализе связи степени диастолической дисфункции ЛЖ и фиброза миокарда (таблица 4) обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с фиброзом $\geq 5\%$ достоверно чаще встречался GRADE 1, в то

Таблица 3.

Взаимосвязь процента фиброза миокарда, оцененного по МРТ сердца, с размерами ЛЖ, оцененными по ЭхоКГ через 12 месяцев после ИМ, на 1-е и 8-10-е сутки ИМ

Table 3.

Association between the extent of cardiac fibrosis and left ventricular size at ascending time points

Показатели Features	12 месяцев 12 months post-admission		1-е сутки ИМ At the admission		8-10-е сутки ИМ 8-10 days post-admission	
	r	p	r	p	r	p
КДР, (см) LVEDD, cm	0,540	<0,01	0,36	<0,01	0,43	<0,01
КСР, (см) LVESD, cm	0,543	<0,01	0,37	<0,01	0,42	<0,01
КДО, (см) LVEDV, mL	0,540	<0,01	0,38	<0,01	0,45	<0,01
КСО, (см) LVESV, mL	0,541	<0,01	0,37	<0,01	0,42	<0,01
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	-0,50	<0,01	-0,30	<0,01	-0,29	0,02

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем.

Abbreviations: LVEF – left ventricular ejection fraction, LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter, LVESD – left ventricular end-systolic diameter, LVEDV – left ventricular end-diastolic volume, LVESV – left ventricular end-systolic volume

Таблица 4.

Величина фиброзной ткани (%) по данным МРТ сердца в зависимости от степени тяжести диастолической дисфункции

Table 4.

Proportion of fibrous tissue (%) according to cardiac magnetic resonance imaging depending on the severity of diastolic dysfunction

Степень выраженности диастолической дисфункции Severity of diastolic dysfunction	Выраженность кардиального фиброза Extent of cardiac fibrosis			P
	< 5%, n=32 (1)	≥ 5%, n=38 (2)	Me (Q25; Q75)	
GRADE 0, (n, %)	22 (68,7%)	31 (81,6%)	6 (1; 16)	0,04
GRADE 1, (n, %)	4 (12,5%)	6 (15,8%)	8 (2; 12)	0,04
GRADE 2, (n, %)	6 (18,8%)	1 (2,6%)	0 (0; 4)	-
GRADE 3, (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	-	-

время как для GRADE 2 достоверных различий не определено. Медиана процента фиброзной ткани составила для GRADE 0 – 6 (1; 16) %, в GRADE 1 – 8 (2; 12)% и в GRADE 2 – 0 (0; 4)%.

Таким образом, утяжеление проявлений диастолической дисфункции ассоциируется с большим объемом фиброзирования миокарда.

Обсуждение

Возможность ЭхоКГ отражать физические свойства ткани, а именно миокарда, продемонстрирована в исследованиях на популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [18, 19]. В работе зарубежных авторов увеличение интенсивности ультразвукового сигнала на гистограммах было прямо пропорционально росту гистологического объема коллагена в данной зоне [18]. В исследовании российских ученых показаны ассоциации процесса фиброирования миокарда с концентрической геометрией ЛЖ, увеличением массы миокарда ЛЖ и нарушением диастолической функции по данным ЭхоКГ [19].

У пациентов с перенесенным ИМпST процессы фиброирования более выражены, поскольку фиброгенез – основной механизм, направленный на восстановление миокарда и развитие постинфарктного ремоделирования [20]. Эхокардиографическими критериями ремоделирования служат такие показатели, как КСО,

КДО, КСР, КДР, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), ФВ ЛЖ [20]. В настоящей работе отмечена взаимосвязь процента фиброзированного миокарда именно с данными показателями. При этом в динамике эта взаимосвязь сохраняется, что свидетельствует о том, что процессы фиброгенеза в постинфарктном периоде продолжают. Необходимо отметить, что в данную работу включались пациенты с ИМ без развития ОСН и с сохранной ФВ ЛЖ (не менее 40%). Данная категория пациентов характеризуется более благоприятным ранним исходом, однако отдаленная выживаемость не отличается от таковой у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [21]. Тем не менее, и в исследуемой группе пациентов отмечены процессы фиброирования и ремоделирования миокарда в постинфарктном периоде. Оценка стандартных эхокардиографических показателей, особенно ФВ ЛЖ, позволяет косвенно судить о тяжести фиброза миокарда.

Сердечная недостаточность у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ рассматривается с позиции развития диастолической дисфункции, которая, в свою очередь, оказывает значительное неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз у пациентов с перенесенным ИМ [22, 23]. Накопленные данные ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что фиброз миокарда способ-

ствует развитию диастолической дисфункции [24, 25]. Однако стандарт его диагностики сопряжен с риском развития осложнений, ввиду чего активно дискутируется возможность использовать МРТ как альтернативу биопсии миокарда. Вместе с тем мало работ, посвященных изучению возможных ассоциаций эхокардиографических показателей сократительной и релаксационной способностей миокарда с фиброзом миокарда по данным МРТ с контрастированием [26].

Известно, что МРТ сердца представляется перспективной методикой, позволяющей неинвазивно оценить структуру миокарда [27]. Так, 3%-ное увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде, по данным МРТ, ассоциировано с 50%-ным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [28].

Широко изучены возможности МРТ в оценке наличия и выраженности процессов фиброобразования миокарда ЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и фибрилляцией предсердий (ФП) [29, 30]. Так, по данным ряда авторов отмечено, что у пациентов с ГКМП объем контрастируемого миокарда в отсроченную фазу коррелирует со степенью нарушения систолической функции ЛЖ (снижением фракции выброса и гипокинезом миокарда) и со степенью гипертрофии [31]. Помимо этого, показана высокая распространенность участков фиброза по МРТ у данной категории пациентов (77%) [31].

Роль МРТ у пациентов с ИМ изучена недостаточно. Показано, что МРТ является одним из точных методов при определении размеров инфарктной и перинфарктных зон, глубины поражения и структуры миокарда, а также позволяет получить представление о функциональных характеристиках миокарда, таких как глобальная и региональная сократимость миокарда, наличие диастолической дисфункции [28, 32, 33].

Другая известная лучевая методика – компьютерная томография (КТ) сердца у пациентов с ИБС, включая ИМ, чаще используется для оценки кальциевого индекса и наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий [34]. Работы по использованию КТ в качестве метода оценки процессов фиброобразования миокарда малочисленны [34].

Однако использование таких методик, как КТ и МРТ требует не только современного оборудования и методик получения изображений сердца, но и необходимости в последующей об-

работке полученных данных с помощью специального программного обеспечения [35].

Полученные нами результаты показывают возможности эхокардиографических показателей косвенно отражать фибротические процессы в миокарде, приводящие к развитию систоло-диастолической дисфункции и ремоделированию миокарда ЛЖ.

В последнее время растет доказательная база, показывающая хорошее технико-экономическое обоснование, легкую воспроизводимость и точность эхокардиографии при различных клинических применениях. Тем не менее нет достаточных данных для применения этого метода как стандарта в оценке фиброобразования миокарда и определенных показателей, отвечающих за данный процесс, что актуализирует дальнейшие исследования в этом направлении, особенно с позиции уточнения ассоциации показателей, характеризующих диастолическую функцию миокарда, с тяжестью кардиального фиброза [36].

Заключение

Стандартные эхокардиографические показатели ремоделирования позволяют прогнозировать тяжесть фиброобразования миокарда ЛЖ через один год у пациентов с инфарктом миокарда.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding

The study was performed within the Complex Program of Basic Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases # 0546-2015-0012 «Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in large industrial region of Siberia».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Wynn TA, Vanilla KM. Macrophages in tissue repair regeneration and fibrosis. *Immunity*. 2016; 44 (3): 450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
2. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (1): 88-93. Russian (Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 1. С. 88-93. doi: 10.17116/terarkh201789188-93).
3. The top 10 causes of death: WHO Fact Sheet N 310. Updated January 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (accessed: 25.08.2018).
4. Healthcare in Russia 2015: statistical compilation. Moscow, 2015. 174 p. Russian (Здравоохранение в России 2015: статистический сборник. Москва, 2015. 174 с.).
5. Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*. 2013; 5 (167): 167. doi: 10.1126/scitranslmed.3004700.
6. Creemers EE, van Rooij E. Function and Therapeutic Potential of Noncoding RNAs in Cardiac Fibrosis. *Circ Res*. 2016; 118 (1): 108-118. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305242.
7. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (22): 2449-2456. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.
8. Mitkovskaya NP, Nizhnikova OG, Statkovich TV, Pateyuk IV, Balysh EM, Pinchuk AF. Pathogenic aspects of cardiac remodelling due to myocardial infarction. *Medical Journal*. 2013; 1 (43): 12-18. Russian (Митьковская Н.П., Нижникова О.Г., Статкевич Т.В., Патеюк И.В., Балыш Е.М., Пинчук А.Ф. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда // Медицинский журнал. 2013. № 1 (43). С. 12-18).
9. Dutta D, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C, Marzetti E. Contribution of impaired mitochondrial autophagy to cardiac aging: mechanisms and therapeutic opportunities. *Circ Res*. 2012; 110 (8): 1125-1138. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246108.
10. Kopitsa NP, Belaya NI, Titarenko NV. Methods of diagnostics of myocardial fibrosis in hypertensive patients. *Arterial Hypertension*. 2008; 2 (2): 39-42. Russian (Копица Н.П., Беляя Н.В., Титаренко Н.В. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 2, № 2. С. 39-42).
11. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Rosei EA, et al. Effects of antihypertensive treatment on ultrasound measures of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: results of a randomized trial comparing the angiotensin receptor antagonist, candesartan and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril. *J Hypertens*. 2009; 27 (3): 626-632. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283232838.
12. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial tissue characterization: histological and pathophysiological correlation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014; 7 (3): 9254. doi: 10.1007/s12410-013-9254-9.
13. Ruda MJ, Averkov OV, Golitsyn SP, Graciansky NA, Komarov AL, Panchenko EP, et al. Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction: clinical guidelines. *Bulletin of Cardiology*. 2014; 9 (4): 3-60. Russian (Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации // Кардиологический вестник. 2014. Т. 9, № 4. С. 3-60).
14. Grant A, Negishi K, Negishi T, Collier P, Kapadia SR, Thomas JD, et al. Grading diastolic function by echocardiography: hemodynamic validation of existing guidelines. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13: 28. doi: 10.1186/s12947-015-0023-6.
15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29 (4): 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
16. Segment CMR. Medviso. Available at: <http://medviso.com/products/cmr> (accessed 16.04.2019).
17. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 22 (1): 7-81. Russian (Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22, № 1. С. 7-81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81).
18. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997; 10 (6): 657-664. doi: 10.1016/S0894-7317(97)70028-2.
19. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Safarova AF, Moiseev VS. Echocardiographic assessment of myocardial fibrosis in young men with arterial hypertension and different types of left ventricular remodeling. *Cardiology*. 2011; 5 (2): 34-39. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф., Моисеев В.С. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и разными типами ремоделирования левого желудочка // Кардиология. 2011. Т. 51, № 2. С. 34-39).
20. Zakirov AN, Oganov RG, Zakirova NE, Klochkova GR, Musina FS. Myocardial remodeling in ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009; 5 (1): 42-45. Russian (Закиров А.Н., Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Клочкова Г.Р., Мусина Ф.С. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 5, № 1. С. 42-45).
21. Garganeeva AA, Borel KN, Okrugin SA, Kuzheleva EA. Effect of left ventricular ejection fraction on remote prognosis of patients after a cardiac catastrophe. Analysis of 5-year monitoring performed as a part of the population-based program "Registry of acute myocardial infarction".

- Heart Failure Journal. 2014; 85 (4): 218-223. Russian (Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кужелева Е.А. Влияние фракции выброса левого желудочка на отдаленный прогноз пациентов, перенесших коронарную катастрофу: Анализ пятилетнего мониторинга в рамках популяционной программы «регистр острого инфаркта миокарда». Журнал Сердечная недостаточность. 2014. Т. 15, № 4 (85). С. 218-223).
22. Dulai R, Sheikh AS, Qureshi A, Katechia S, Peysakhova Y, Johns M, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of HF with preserved versus reduced ejection fraction. Br J Cardiol. 2016; 23 (1). doi: 10.5837/bjc.2016.005.
23. Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. Circulation. 2012; 125 (6): 743-745. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086843.
24. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circ Res. 2004; 94 (12): 1533-1542. doi: 10.1161/01.RES.0000129254.25507.d6
25. Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. Herz. 2002; 27 (2): 92-98.
26. Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, Pu M, Tran T, Mauri F, et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: non-invasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo. Circ Cardiovasc Imaging. 2009; 2 (6): 437-443. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.838367.
27. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Wojnalowicz A, Mysiak A, Marwick TH. Integrated backscatter as a fibrosis marker in the metabolic syndrome: association with biochemical evidence of fibrosis and left ventricular dysfunction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012; 13 (6): 459-467. doi: 10.1093/ejehocord/jer291.
28. Kokov AN, Masenko VL, Semenov SE, Barbarash OL. Cardiac MRI in evaluation postinfarction changes and its role in determining the revascularization tactics. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014; (3): 97-102. Russian (Коков А.Н., Масенко В.Л., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. МРТ сердца в оценке постинфарктных изменений и ее роль в определении тактики реваскуляризации миокарда // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. Т. 3. С. 97-102). doi: 10.17802/2306-1278-2014-3-97-102.
29. Sinitsyn VE, Merzhina EA, Larina OM. Cardiac magnetic resonance imaging opportunities in the diagnosis of cardiomyopathy. Clinical and Experimental Surgery. 2014; 1 (3): 54-63. Russian (Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2014. Т. 1, № 3. С. 54-63).
30. Stukalova OV, Aparina OP, Mironova NA, Golitsyn SP. Left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation according to magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. Almanac of Clinical Medicine. 2015; (43): 29-37. Russian (Стукалова О.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Голицын С.П. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных фибрилляцией предсердий. Альманах клинической медицины. 2015. № 43. С. 29-37).
31. Amano Y, Takayama M, Takahama K, Kumazaki T. Delayed hyper-enhancement of myocardium in hypertrophic cardiomyopathy with asymmetrical septal hypertrophy: comparison with global and regional cardiac MR imaging appearances. J Magn Reson Imaging. 2004; 20 (4): 595-600. doi: 10.1002/jmri.20172.
32. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. JACC Cardiovascular Imaging. 2012; 5: 494-508. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.02.009.
33. Kukharchik GA, Pavlova AM, Mitrofanov NA. Potentials of cardiovascular magnetic resonance imaging in myocardial infarction. Bulletin of St. Petersburg University. Medicine. 2012; (2): 73-81. Russian (Кухарчук Г.А., Павлова А.М., Митрофанов Н.А. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при инфаркте миокарда // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2012. № 2. С. 73-81).
34. Sakovich RA. Multislice computed tomography in cardiology practice. Medical and Biological Problems of Life. 2013; 1 (9): 148-156. Russian (Сакович Р.А. Мультиспиральная компьютерная томография в кардиологической практике // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. № 1(9). С. 148-156).
35. Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, Chen Z, Perry D, Uddin A et al. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. J Cardiovasc Magn Reson. 2013; 15: 105. doi: 10.1186/1532-429X-15-105.
36. Khadzegova AB, Yuschuk EN, Sinicina IA, Shupenina Eyu, Khuchinaeva AM, Nadina EV. The new capabilities in assessment of the heart functional state in arterial hypertension. Journal Sono Ace-Ultrasound. 2012; (24): 46-51. Russian (Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н., Синицына И.А., Шупенина Е.Ю., Хучинаева А.М., Надина Е.В. Новые возможности оценки функционального состояния сердца при артериальной гипертензии // SonoAce Ultrasound. 2012. № 24. С. 46-51).

Сведения об авторах

Федорова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, врач-кардиолог кардиологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; кардиолог-липидолог ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика

Authors

Dr. Natalia V. Fedorova, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Cardiologist-Lipidologist, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: recruited the patients; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.

Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: отбор пациентов для исследования, обработка результатов исследования, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0002-3841-8539

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

Вклад в статью: отбор пациентов в исследование, частичная обработка результатов исследования, написание части статьи.

ORCID: 0000-0001-6276-1698

Коков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературных источников для обсуждения, редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0002-7573-0636

Брель Наталья Кирилловна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение МРТ и КТ, формирование базы данных, написание части текста статьи.

ORCID: 0000-0002-5643-4022

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: формирование базы данных, клиническое сопровождение проекта

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Каштапал Василий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Вклад в статью: научное руководство регистром ОКС г. Кемерово, написание части статьи, редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературных источников для обсуждения, редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0002-9801-9839

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; заведующая кафедрой кардиологии и

ORCID: 0000-0002-3841-8539

Dr. Albina I. German, MD, PhD Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: recruited the patients; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6276-1698

Dr. Alexandr N. Kokov, MD, PhD, Head of the Laboratory for X-ray and Tomography Diagnostics, Division of Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7573-0636

Dr. Natalia K. Brel, MD, Radiologist, Radiology Unit, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: examined the patients; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5643-4022

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: examined the patients; processed and analyzed the data.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Dr. Vasily V. Kashtalap, MD, DSc, Head of the Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Prof. Viktoria N. Karetnikova, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Circulation Pathology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9801-9839

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

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

Вклад в статью: окончательное редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Федорова Наталья Васильевна,
650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6
E-mail: BNatalia88@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Natalia V. Fedorova,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: BNatalia88@mail.ru

Для цитирования:

Федорова Н. В., Герман А. И., Коков А. Н., Брель Н. К., Печерина Т. Б., Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Эхокардиографические корреляты фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и сохранной фракцией выброса левого желудочка // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 17-27. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-17-27>.

For citation:

Natalia V. Fedorova, Albina I. German, Aleksandr N. Kokov, Natalia K. Brel, Tamara B. Pecherina, Vasiliy V. Kashtalap, Viktoria N. Karetnikova, Olga L. Barbarash. Echocardiographic correlates of cardiac fibrosis in patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 17-27. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-17-27>.

Статья поступила: 12.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Received: 12.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-28-41

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST

ПЕЧЕРИНА Т.Б.¹, ГРУЗДЕВА О.В.², БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

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

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

ORIGINAL RESEARCH

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

TAMARA B. PECHERINA, OLGA V. GRUZDEVA, OLGA L. BARBARASH

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian
Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель. Оценить роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование последовательно были включены 175 пациентов с диагнозом ИМпST. Средний возраст пациентов в общей группе составил 61,3 (47; 89) года. Из них 116 пациентов мужского пола (66,3 %) и 59 – женского (33,7%). Группа контроля была представлена 87 здоровыми добровольцами в возрасте 59 (43; 68) лет. У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 12-е сутки от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-1, 3 и 9, а также NT-proBNP и proANP методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа. Эхокардиографическое исследование выполнено всем пациентам на первые и 12-е сутки госпитализации. В зависимости от эхокардиографических показате-

лей все пациенты были разделены на несколько групп по наличию/отсутствию систолической или диастолической дисфункции ЛЖ.

Результаты. При анализе концентраций матриксных металлопротеиназ (ММП) в сыворотке крови пациентов с ИМ установлено, что концентрации ММП-1 в 1,7 раза на первые сутки и в 2,7 раза на 12-е сутки превышают значения здоровых лиц. При оценке динамики концентрации ММП в периоде стационарного лечения было установлено, что значения всех изучаемых ММП в сыворотке крови на 12-е сутки ИМпST оказались в 1,1-1,6 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с показателями первых суток заболевания. В группе больных ИМпST концентрации NT-proBNP в 2,3 раза (1-е сутки) и в 1,5 раза (12-е сутки) превышают значения контрольной группы; при этом концентрации proANP – в 3,5 раза (1-е сутки), в 1,8 раза (12-е сутки). При оценке госпитальной динамики показателей концентрации натрийуретических пептидов было установлено, что концентрации NT-proBNP и proANP у больных ИМпST сни-

жаются к 12-м суткам ИМ. При анализе концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от наличия признаков систолической дисфункции миокарда ЛЖ определено, что в группе пациентов с ФВ ЛЖ <55% (n = 128) регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-3, а также для NT-proBNP и proANP как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ, концентрация их в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в 2-3 раза превышала аналогичные значения в группе больных без систолической дисфункции. Достоверных различий концентраций ММП-1 и ММП-9 в изучаемых группах выявлено не было. Сравнительный анализ концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от выявления признаков диастолической дисфункции ЛЖ продемонстрировал, что в группе пациентов с E/A < 1 (n = 112) также регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-9 как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ (p < 0,05), концентрация их в группе пациентов с диасто-

лической дисфункцией ЛЖ в 1,5-2 раза превышала аналогичные значения в группе больных без диастолической дисфункции ЛЖ.

Заключение. Определено, что наибольшая чувствительность и специфичность в отношении выявления пациентов с признаками формирующегося в госпитальном периоде патологического ремоделирования, имеет место у ММП-3, определяемой на 1-е сутки ИМ. При этом доказано, что пациенты с признаками систолической дисфункции в госпитальном периоде заболевания имели достоверно более высокие значения ММП-3, NT-proBNP и proANP на 1-е и 12-е сутки ИМ относительно пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с диастолической дисфункцией таковых различий выявлено не было. Следует предположить, что ММП-3 и NT-proBNP, proANP, определенные на 1-е и 12-е сутки ИМ, могут быть использованы в качестве маркеров формирующегося патологического ремоделирования миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: биологические маркеры, инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция.

Abstract

Aim. To assess the role of matrix metalloproteinases (MMPs) in pathological remodeling of the left ventricular myocardium in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and Methods. We recruited 175 consecutive patients with STEMI (average age 61.3 (range 47-89) years, 116 (66.3%) males and 59 (33.7%) females). Control group was represented by 87 healthy volunteers (average age 59 (range 43-68) years). Serum levels of MMP-1, MMP-3, MMP-9, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and pro-atrial natriuretic peptide (proANP) were measured at the time of admission and on the 12th day from the onset using enzyme-linked immunosorbent assay. Echocardiography was performed in all patients at the same time points to assess cardiac fibrosis. Groups were stratified according to the extent of left ventricular dysfunction.

Results. Levels of MMP-1 were 1.7-fold and 2.7-fold higher on the 1st and 12th day after STEMI onset, respectively, as compared to healthy individuals. Similar trend was found for NT-proBNP and proANP (2.3-fold and 1.5-fold

increase in serum NT-proBNP and 3.5/1.8-fold increase in proANP in patients with STEMI in comparison with healthy blood donors on the 1st and 12th day after STEMI onset). Concentrations of all MMPs on the 12th day 1.1-1.6-fold exceeded those at the admission; however, the reverse was the case for NT-proBNP and proANP. Patients with systolic dysfunction (< 55% left ventricular ejection fraction, n = 128) and diastolic dysfunction (E/A < 1, n = 112) had higher concentrations of all indicated markers, yet statistically significant differences were determined only for MMP-3, NT-proBNP, and proANP in patients with systolic dysfunction and for MMP-9 in those with diastolic dysfunction both on the 1st and 12th day after STEMI onset.

Conclusion. Patients with systolic dysfunction have significantly higher levels of serum MMP-3, NT-proBNP, and proANP on the 1st and 12th day after STEMI as compared to those without while patients with diastolic dysfunction are characterized by higher MMP-9 level at the same time points.

Keywords: biomarkers, myocardial infarction, diastolic dysfunction.

◀ English

Введение

Ремоделирование миокарда и, как следствие, левожелудочковая недостаточность являются одним из основных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с инфарктом миокарда как в раннем, так и в отдаленном периодах. Ремоделирование миокарда – это комплексный процесс изменения структурно-геометрического и функционального состояния миокарда [1, 2]. В его основе на тканевом уровне лежат изменения клеточно-стромального соотношения и морфо-функциональных характеристик основных клеточных элементов [3–4]. Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой сочетание патогенетических механизмов, когда растяжение и увеличение зоны инфарктированной ткани уже в первые 72 часа приводят к возрастанию объема левого желудочка (ЛЖ) с сочетанной перегрузкой объемом и давлением неинфарктированных участков миокарда [5]. Ремоделирование миокарда является основным патогенетическим компонентом развития систолической и диастолической дисфункции у больных ИМ. Доказано, что прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ зависит не только от размеров ИМ, локализации очага некроза, объема жизнеспособного миокарда, выраженности гипертрофии кардиомиоцитов, но и от состояния экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [6].

ЭЦМ занимает до 25% массы всего ЛЖ и состоит из волокон коллагена (1, 3, 4 типов), гликопротеингликанов, сигнальных молекул и в норме обеспечивает целостное и координированное сокращение миокарда [7, 8], на процесс деградации которого влияет система матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов (ТИМП). Активно изучается роль ММП в патогенезе патологического ремоделирования миокарда [9, 10]. Важнейшими составляющими патологического ремоделирования являются экспрессия эндотелина, цитокинов [фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)], продукция оксида азота, натрийуретических пептидов [мозгового (BNP) и предсердного (ANP) натрийуретических пептидов], а также высвобождение протеолитических ферментов, продукция которых инициирована некрозом кардиомиоцитов [10]. Кроме того, доказано, что провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, -6, трансформирующий фактор роста, ФНО- α и другие, могут стимулировать синтез ММП [10, 11].

В ранее проведенных исследованиях определено, что высокие концентрации ММП способствуют прогрессированию процессов патологического ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако исследования, посвященные изучению роли ММП в развитии патологического ремоделирования миокарда у пациентов с инфарктом миокарда, немногочисленны, а результаты их противоречивы [10, 12].

Цель исследования

Оценить роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование, организованное на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», последовательно включены 175 пациентов с диагнозом ИМ-пST. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Диагноз ИМ был подтвержден согласно критериям ВНОК (2007 г.): начало симптомов не более чем за 48 ч до госпитализации; симптомы, заставляющие предположить ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент ≥ 20 мин, одышка, синкопальное состояние, остановка кровообращения и др.); электрокардиографические изменения, подъем или снижение сегмента ST ≥ 1 мм в двух смежных отведениях; предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; формирование патологического зубца Q; выявление кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (общая креатинфосфокиназа — КФК и ее фракция МВ, тропонины I и T). Критериями исключения были возраст пациента моложе 18 лет, а также любые клинически значимые состояния, способные изменять уровень изучаемых биохимических маркеров (онкологические и системные заболевания; наличие почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности; острые инфекционные заболевания или обострение хронических; психические заболе-

вания, а также смерть больного в первые сутки после госпитализации).

Средний возраст пациентов в общей группе больных ИМпСТ составил 61,3 (33; 89) года. Из 175 больных было 116 (66,3%) мужчин. Преобладающими анамнестическими факторами ри-

ска явились артериальная гипертензия (АГ) — 76% и стенокардия в анамнезе (53,7%), а также проявления хронической сердечной недостаточности (50,3%) (таблица 1). Продолжительность периода пребывания больных в стационаре составила 14±2 дня.

Признак Feature	Значение Value n (%)
Мужчины Male gender	116 (66,3)
Возраст, годы Age, years	62 (33; 87)
Курение Smoking status	69 (39,2)
АГ в анамнезе Past medical history of arterial hypertension	133 (76,0)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m ²)	55 (31,4)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	34 (19,4)
ПИКС Cardiac fibrosis	36 (20,6)
Стенокардия в анамнезе Past medical history of stable angina	94 (53,7)
ОНМК Past medical history of stroke	15 (8,6)
ХСН Chronic heart failure	88 (50,3)
ИМ передней локализации Anterior myocardial infarction	90 (51,4)
ФВ ЛЖ, % Left ventricular ejection fraction, %	49 (23; 68)
ФВ ЛЖ < 46% Left ventricular ejection fraction < 46%	68 (38,9)
Класс ОСН по Killip II-IV Acute heart failure, Killip II-IV	31 (17,7)
Оценка по шкале TIMI, баллы TIMI score	6 (2;13)

Таблица 1.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМпСТ

Table 1.

Clinicopathological features of the patients with STEMI

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). Здесь и в таблице 5: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сер-

дечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ОСН — острая сердечная недостаточность.

Data are presented as n (%) or median and interquartile range.

У всех больных проводили сбор демографических, клинических, анамнестических данных, а также стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, электрокардиологическое исследование. Коронарография (КГ) пациентам выполнена на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Исследования выполнялись на ультразвуковом сканере «ACUSON 128 XP/10» (США) по общепринятой методике из парастерального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечениях с одновременной регистрацией ЭКГ. Эхокардиографическое исследование выполнено всем пациентам на первые и 12-е

сутки госпитализации на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). Проводилось определение конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР), размеров левого и правого предсердия (ЛП и ПП), также оценивали общую сократимость миокарда, состояние клапанного аппарата, размеров стенок ЛЖ, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, аневризмы, поврежденных папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике в двухмерном и одномерном режимах, а также в режимах импуль-

сной и непрерывно-волновой доплер-ЭХО-КГ. Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по формуле: $ФВ = (КДО - КСО/КДО) \times 100\%$ (по методике Тейхольца). Для диагностики диастолической дисфункции производилась оценка трансмитрального кровотока с помощью показателей: отношение пиковой скорости раннего диастолического (Е) и предсердного (А) наполнения (отношение Е/А), время изоволюметрической релаксации (ВИР), время потока раннего диастолического наполнения (отношение D/T) с помощью импульсной доплер-Эхо-КГ.

У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 12-е сутки от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-1, 3 и 9, а также NT-proBNP и proANP методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США). [10, 13].

С помощью спектрофотометрии оценивали активность КФК и МВ-КФК, которая составила: 450,0 (24,7; 8887,0) и 65,0 (11,3; 875,0) ед./л соответственно.

Группа контроля была представлена 87 здоровыми добровольцами в возрасте 59 (43; 68) лет, в анамнезе которых ранее не прослеживалось АГ, ИБС, СД, а также клинически значимой сопутствующей патологии, из них было 52 (59,8%) мужчины и 35 (40,2%) женщин. Медикаментозное лечение эти лица не получали.

В зависимости от эхокардиографических показателей все пациенты были разделены на несколько групп по наличию/отсутствию систолической или диастолической дисфункции ЛЖ. При этом признаком систолической дисфункции ЛЖ считали $ФВ\ ЛЖ < 55\%$. Диастолическая дисфункция диагностировалась при $Е/А < 1$ — она была отнесена к нерестриктивному типу, проявляющемуся замедленным расслаблением миокарда ЛЖ и отсутствием повышения конечного диастолического давления. Систолическая дисфункция была диагностирована у 128 (73%) больных, в то время как диастолическая дисфункция выявлена у 112 (64%) пациентов.

В стационаре все больные получали терапию с учетом рекомендаций ВНОК (2007 г.) по лечению больных с острым ИМпСТ, включавшему β -адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); кроме того, по показаниям назначались нитраты, диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона, блокаторы кальциевых каналов. При

оценке качества медикаментозной терапии, получаемой пациентами в стационаре, выявлено несоответствие назначений действующим рекомендациям ВНОК (2007 г.). Так антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и/или клопидогрель) была назначена 96,6% пациентов, β -адреноблокаторы — 97,1%, ингибиторы АПФ — 87,4%, статины — в 93,1% случаев.

При поступлении в стационар селективная КГ выполнена 156 (89%) пациентам с последующим проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии — 131 (75%) больному. Основные причины отказа от проведения ЧКВ — характер поражения коронарного русла (многососудистое, диффузное, дистальное поражение). Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась стрептокиназой и алтеплазой 10 (5,7%) пациентам (таблица 2).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 7.0 (StatSoft, Inc, США). Применяли стандартные методы описательной статистики. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). При распределении данных, отличном от нормального, две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни. Оценку значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводили с помощью критерия Вилкоксона. Анализ различий частот в двух независимых группах выполняли при помощи точного критерия Фишера с двусторонней достоверной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Диагностическую ценность исследуемых методов проверяли с помощью построения ROC-кривой, где диагностически значимым являлось значение площади под ROC-кривой (С-статистика), превышающее 0,70 (с помощью программы MedCalc Statistical Software версии 9.3.0.0, Бельгия).

Результаты

При оценке динамики эхокардиографических показателей на первые и 12-е сутки госпитального периода у больных ИМпСТ определено, что достоверных различий по данным показателям нет. Учитывая это, в последующем анализе учитывались только данные ЭХО-КГ, проведенной на 12-е сутки заболевания.

В результате чего у всех пациентов выявлены признаки ремоделирования миокарда с преобладанием систолической либо диастолической дисфункции (таблица 3).

Медикаментозная и реперфузионная терапия <i>Treatment option</i>	Число больных <i>Number of patients</i>	
	абс. п	%
Дезагреганты <i>Antiplatelet drugs</i>	169	96,6
Антикоагулянты <i>Anticoagulants</i>	169	96,6
β-адреноблокаторы <i>Beta blockers</i>	170	97,1
Блокаторы ангиотензина II <i>Angiotensin II receptor blockers</i>	3	1,7
Ингибиторы АПФ <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>	153	87,4
Статины <i>Statins</i>	163	93,1
Нитраты <i>Nitrates</i>	86	49,1
Антагонисты рецепторов альдостерона <i>Aldosterone receptor antagonists</i>	67	38,3
Диуретики <i>Diuretics</i>	86	49,1
Реваскуляризация <i>Revascularization</i>	141	80,6
ЧКВ со стентированием <i>Percutaneous coronary intervention</i>	130	74,3
Баллонная ангиопластика <i>Balloon angioplasty</i>	1	0,6
Системная ТЛТ <i>Systemic thrombolytic therapy</i>	10	5,7

Таблица 2.

Лечение на стационарном этапе

Table 2.

Inpatient treatment

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фер-

мент; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ — тромболитическая терапия.

Параметр <i>Parameter</i>	Значения, 1-е сутки (n = 175) <i>Values, 1st day (n = 175)</i>	Значения, 12-е сутки (n = 175) <i>Values, 12th day (n = 175)</i>	p*
КДО, мл <i>LVEDV, mL</i>	159,74 (90,0; 307,0)	162,09 (87,0; 306,0)	p > 0,05
КСО, мл <i>LVESV, mL</i>	81,04 (35,0; 203,0)	83,1 (37,0; 204,0)	p > 0,05
КДР, см <i>LVEDD, cm</i>	5,68 (4,8; 7,6)	5,64 (4,6; 7,7)	p > 0,05
КСР, см <i>LVESD, cm</i>	4,22 (3,0; 6,3)	4,18 (3,2; 6,7)	p > 0,05
ФВ, % <i>LVEF, %</i>	49 (23; 68)	52 (21; 68)	p > 0,05
Е/А	0,78 (0,47; 2,2)	0,62 (0,47; 2,0)	p > 0,05
Д/Т	227,0 (216,0; 238,0)	223,0 (210,0; 236,0)	p > 0,05
ВИР, мс <i>IVRT, ms</i>	120 (97,0; 132,0)	117 (94,0; 135,0)	p > 0,05

Таблица 3.

Динамика эхокардиографических показателей в периоде госпитализации у пациентов с ИМнСТ

Table 3.

Dynamic changes in echocardiographic parameters during the hospitalization in patients with STEMI

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение пиковой скорости раннего диастолического (Е) и предсердного (А) наполнения, ВИР — время изоволюметрической релаксации.

Data are presented as median and interquartile range;

LVEDV — left ventricular end-diastolic volume, LVESV — left ventricular end-systolic volume, LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter, LVESD — left ventricular end-systolic diameter, LVEF — left ventricular ejection fraction, E — peak early diastolic velocity of mitral inflow, A — peak late atrial wave velocity of mitral inflow, D/T — time interval from E to the baseline flow velocity, IVRT — isovolumic relaxation time

*according to Mann-Whitney U-test

При анализе концентраций матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови пациентов с ИМ установлено, что концентрации ММП-1 в 1,7 раза на первые сутки и в 2,7 раза на 12-е сутки превышают значения здоровых лиц. При оценке динамики концентрации ММП в пери-

оде стационарного лечения было установлено, что значения всех изучаемых биомаркеров в сыворотке крови на 12-е сутки ИМпСТ оказались в 1,1-1,6 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с показателями первых суток заболевания (таблица 4).

Таблица 4.

Концентрации ММП (-1, -3, -9) в сыворотке крови у больных ИМпСТ в сравнении с результатами лиц контрольной группы

Table 4.

Serum levels of MMP-1, MMP-3, MMP-9 in patients with STEMI as compared to healthy blood donors

Показатель Feature	Контрольная группа, n = 87 (1) Healthy blood donors, n = 87 (1)	Больные с ИМпСТ, n = 175 Patients with STEMI, n = 175		P
		1-е сутки (2) 1 st day (2)	12-е сутки (3) 12 th day (3)	
ММП-1, пг/мл MMP-1 pg/mL	0,9 (0,5; 18,6)	1,5 (0,3; 19,5)	2,4 (0,2; 24,0)	* $p_{1,2}=0,002$ * $p_{1,3}=0,0001$ # $p_{2,3}=0,0001$
ММП-3, пг/мл MMP-3, pg/mL	12,5 (0,2; 65,0)	15,0 (1,2; 86,9)	17,5 (3,8; 208,3)	* $p_{1,2}=0,03$ * $p_{1,3}=0,04$ # $p_{2,3}=0,0001$
ММП-9, пг/мл MMP-9, pg/mL	86,0 (15,2; 200,0)	109,0 (14,2; 1496,0)	121,6 (1,8; 1868,0)	* $p_{1,2}=0,03$ * $p_{1,3}=0,03$ # $p_{2,3}=0,045$

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

*статистический критерий Манна-Уитни, #статистический критерий Вилкоксона

Data are presented as median and interquartile range

*according to Mann-Whitney U-test, #Wilcoxon signed-rank test

Таким образом, пациенты с ИМпСТ характеризуются достоверно более высокими значениями ММП -1, -3 и -9 на протяжении всего периода госпитализации по сравнению с значениями, полученными в контрольной группе. При этом для всех анализируемых МПП характерно повышение их концентрации к 12-м суткам госпитального периода.

При анализе концентраций в сыворотке крови натрийуретических пептидов как биомаркеров ремоделирования миокарда определено, что их медианные значения превышают показатели здоровых лиц. Так, в группе больных ИМпСТ концентрации NT-proBNP в 2,3 раза (пер-

вые сутки) и в 1,5 раза (12-е сутки) превышают значения контрольной группы; при этом концентрации proANP – в 3,5 раза (первые сутки), в 1,8 раза (12-е сутки). При оценке госпитальной динамики показателей концентрации натрийуретических пептидов было установлено, что концентрации NT-proBNP и proANP у больных ИМпСТ снижаются к 12-м суткам ИМ. Так, значения NT-proBNP на 12-е сутки ИМпСТ оказались в 1,5 раза ($p=0,0001$) ниже по сравнению с показателями первых суток заболевания. Аналогичная тенденция определена и для proANP, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5.

Концентрация натрийуретических пептидов в сыворотке крови у больных ИМпСТ в сравнении с результатами пациентов контрольной группы

Table 5.

Serum levels of natriuretic peptides in patients with STEMI as compared to healthy blood donors

Показатель Feature	Контрольная группа, n = 83 (1) Healthy blood donors, n = 83 (1)	Больные с ИМпСТ, n = 175 Patients with STEMI, n = 175		P
		1-е сутки (2) 1 st day (2)	12-е сутки (3) 12 th day (3)	
NT-proBNP, фмоль/мл NT-proBNP, fmol/mL	42,5 (13,2; 146,0)	98,0 (4,6; 543,7)	64,03 (4,6; 543,7)	* $p_{1,2}=0,0001$ * $p_{1,3}=0,0001$ # $p_{2,3}=0,0001$
proANP, нмоль/мл proANP, nmol/mL	0,5 (0,2; 4,8)	1,75 (0,1; 12,1)	0,92 (0,1; 14,9)	* $p_{1,2}=0,0001$ * $p_{1,3}=0,0001$ # $p_{2,3}>0,05$

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль)

*статистический критерий Манна-Уитни, #статистический критерий Вилкоксона

Data are presented as n (%) or median and interquartile range

*according to Mann-Whitney U-test, #Wilcoxon signed-rank test

Группу больных ИМпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ представили 84 мужчин (65,63%) мужчин и 44 (34,37%) женщины. При сравнении пациентов в зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции ЛЖ по наличию сопутствующих заболеваний (хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни) и основных факторов риска достоверных различий в группах выявлено не было. Определено, что среди пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в 1,5 раза чаще встречался ранее перенесенный ИМ ($p=0,03$) по сравнению с пациентами без систолической дисфункции ЛЖ. Вместе с тем выявлены статистически значимые различия по клиническим характеристикам больных. Так, в группе пациентов с ИМпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ достоверно чаще отмечался ИМ передней локализации (57,03% vs 36,17%; $p=0,003$), а также наличие ОЧН II-IV класса по Killip (22,65% vs 6,38%; $p=0,001$) по сравнению с пациентами без систолической дисфункции ЛЖ (**Таблица 6**).

При анализе концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от наличия признаков систолической дисфункции миокарда ЛЖ определено, что в группе пациентов с ФВ ЛЖ $<55\%$ ($n=128$) регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-3, а также для NT-proBNP и proANP как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ, концентрация их в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в 2-3 раза превышала аналогичные значения в группе больных без систолической дисфункции. Достоверных различий концентраций ММП-1 и ММП-9 в изучаемых группах выявлено не было.

Признаки диастолической дисфункции ЛЖ ($E/A < 1$) выявлены у 112 больных, в группе которых преобладали мужчины – 68 (60,7%) человек. Медиана возраста в группе составила 65 (40; 80) лет. По наличию сопутствующей патологии (хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни) достоверных различий в группах с диастолической дисфункцией и без нее выявлено не было. При сравнительном анализе анамнестических данных определено, что в группе больных с диастолической дисфункцией достоверно ($p < 0,05$) частота рас-

пространенности АГ и гиперхолестеринемии на 19,55% ($p=0,03$) и 9,62% ($p=0,04$) соответственно больше, чем в группе больных без признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Определено, что среди пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ почти в 2 раза чаще встречался ранее перенесенный ИМ ($p=0,002$). В группе с диастолической дисфункцией ЛЖ достоверно чаще встречались ИМ передней локализации (65,5% vs 47,62%; $p=0,03$), а также развитие ОЧН II-IV класса по Killip (20,54% vs 12,7%; $p=0,02$). Это обусловлено тем, что в группу пациентов с диастолической дисфункцией вошли и пациенты с наличием ФВ ЛЖ $< 55\%$. По другим основным клиническим показателям статистически значимые различия между группами выявлены не были.

Сравнительный анализ концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от выявления признаков диастолической дисфункции ЛЖ продемонстрировал, что в группе пациентов с $E/A < 1$ ($n=112$) также регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-9 как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ, концентрация их в группе пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ в 1,5-2 раза превышала аналогичные значения в группе больных без диастолической дисфункции ЛЖ (**Таблица 8**). Достоверных различий концентраций ММП-3, ММП-1 и NT-proBNP в изучаемых группах выявлено не было (**таблица 6**).

Таким образом, для больных ИМпСТ с признаками систолической дисфункции ЛЖ характерны более высокие значения ММП-3, а также NT-proBNP и proANP на 1-е и 12-е сутки ИМ. В то же время у больных ИМпСТ с диастолической дисфункцией ЛЖ отмечены более высокие значения только ММП-9 (на 1-е и 12-е сутки) по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа изучаемых маркеров и эхокардиографических показателей, определенных на 1-е сутки ИМ, выявлена статистически значимая прямая связь между уровнями ММП-3 и КДО (на 1-е сутки: $r=0,41$, $p=0,02$; на 12-е сутки: $r=0,35$, $p=0,03$), ММП-3 и КСО (на 1-е сутки: $r=0,33$, $p=0,04$; на 12-е сутки: $r=0,35$, $p=0,04$), ММП-3 и КСР (на 12-е сутки: $r=0,49$, $p=0,001$), а также NT-proBNP и КСО (на 1-е сутки: $r=0,41$, $p=0,03$; на 12-е сутки: $r=0,36$, $p=0,002$). Выявлена об-

Таблица 6.

Концентрации ММП (-1, -3, -9), NT-proBNP, proANP в сыворотке крови больных ИМ-пСТ в зависимости от наличия систолической и диастолической дисфункции ЛЖ

Table 6.

Serum levels of MMP-1, MMP-3, MMP-9, NT-proBNP, and proANP in patients with STEMI having systolic or diastolic left ventricular dysfunction

Показатель Feature	С систолической дисфункцией ЛЖ (n = 128) Left ventricular systolic dysfunction (n = 128)		Без систолической дисфункции ЛЖ (n = 47) Without left ventricular systolic dysfunction (n = 47)		P*
	1-е сутки (1) 1 st day (1)	12-е сутки (2) 12 th day (2)	1-е сутки (3) 1 st day (3)	12-е сутки (4) 12 th day (4)	
ММП-1, пг/мл MMP-1, pg/mL	1,53 (0,28; 19,54)	2,6 (0,21; 24,0)	1,28 (0,34; 12,69)	2,14 (0,28; 11,88)	P _{1,3} >0,05 P _{2,4} >0,05
ММП-3, пг/мл MMP-3, pg/mL	35,35 (1,2; 86,88)	48,1 (3,8; 208,3)	14,4 (1,9; 67,04)	16,5 (4,6; 56,82)	P _{1,3} =0,005 P _{2,4} =0,004
ММП-9, пг/мл MMP-9, pg/mL	126,0 (21,4; 1868)	115,35 (14,16; 1496)	121,0 (23,3; 923,3)	106,6 (20,0; 998,0)	P _{1,3} >0,05 P _{2,4} >0,05
NT-proBNP, фмоль/мл NT-proBNP, fmol/mL	128,0 (4,6; 543,7)	74,8 (1,3; 364,0)	46,8 (5,2; 411,0)	50,84 (4,09; 208,0)	P _{1,3} =0,002 P _{2,4} =0,002
proANP, нмоль/мл proANP, nmol/mL	2,02 (0,1; 12,1)	1,14 (0,1; 14,9)	0,4 (0,14; 9,3)	0,32 (0,11; 6,4)	P _{1,3} =0,001 P _{2,4} =0,03
Показатель Feature	С диастолической дисфункцией ЛЖ (n = 112) With left ventricular diastolic dysfunction (n = 112)		Без диастолической дисфункции ЛЖ (n = 63) Without left ventricular diastolic dysfunction (n = 63)		P*
	1-е сутки (1) 1 st day (1)	12-е сутки (2) 12 th day (2)	1-е сутки (3) 1 st day (3)	12-е сутки (4) 12 th day (4)	
ММП-1, пг/мл MMP-1, pg/mL	1,7 (0,76; 13,54)	2,6 (0,26; 24,0)	1,22 (0,30; 9,54)	2,0 (0,22; 10,88)	P _{1,3} >0,05 P _{2,4} >0,05
ММП-3, пг/мл MMP-3, pg/mL	19,35 (2,8; 106,88)	25,1 (3,8; 208,3)	11,4 (1,2; 58,04)	23,8 (2,6; 66,83)	P _{1,3} >0,05 P _{2,4} >0,05
ММП-9, пг/мл MMP-9, pg/mL	229,0 (26,6; 1868)	175,0 (17,34; 1326)	122,1 (22,3; 789,3)	106,6 (20,0; 998,0)	P _{1,3} =0,005 P _{2,4} =0,004
NT-proBNP, фмоль/мл NT-proBNP, fmol/mL	103,0 (3,6; 543,7)	96,4 (1,3; 387,1)	72,6 (3,1; 437,2)	56,67 (3,38; 235,0)	P _{1,3} >0,05 P _{2,4} >0,05
proANP, нмоль/мл proANP, nmol/mL	1,72 (0,14; 13,8)	1,04 (0,1; 14,9)	0,4 (0,18; 8,7)	3,5 (0,11; 6,4)	P _{1,3} =0,05 P _{2,4} >0,05

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль)

*статистический критерий Манна-Уитни

Data are presented as n (%) or median and interquartile range

*according to Mann-Whitney U-test

ратная корреляционная связь между показателями ММП-3, NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($p < 0,05$). Несмотря на то, что сравнительный анализ продемонстрировал достоверно более высокие концентрации ММП-1, ММП-3 и proANP в группе больных ИМпСТ с признаками диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, корреляционный анализ показал статистически значимую отрицательную связь между концентрациями proANP и отношением пиковой скорости трансмитрального потока (на 1-е сутки: $r = -0,44$, $p = 0,004$; на 12-е сутки: $r = -0,39$, $p = 0,01$), а также временем потока раннего диастолического наполнения (на 1-е сутки: $r = -0,21$, $p = 0,04$; на 12-е сутки: $r = -0,22$, $p = 0,04$). В свою очередь, концентрации ММП-1 и ММП-9 не показали статистически значимой связи с показателями ЭХО-КГ.

Учитывая результаты анализа, следует предположить, что ММП-1, ММП-3 и NT-proBNP, определенные на 1-е и 12-е сутки ИМ, могут быть использованы для оценки наличия патологического ремоделирования миокарда ле-

вого желудочка. Для выявления биомаркеров (концентрации которых определены в 1-е сутки ИМ), оказывающих наибольшее влияние на развитие патологического ремоделирования миокарда ЛЖ к 10-12-м суткам ИМ, проведен анализ различия частот бинарного признака в двух независимых выборках с последующим расчетом доверительного интервала для разности относительных частот. В связи с этим все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ ($n = 143$), 2-я группа – без признаков ремоделирования ($n = 32$). В данном случае в группу с ремоделированием миокарда ЛЖ вошли все пациенты с наличием как систолической, так и/или диастолической дисфункции ЛЖ. Определено, что пациенты с концентрациями ММП-3 (1-е сутки) $> 18,0$ пг/мл (ОШ=2,5; 95% ДИ 0,2-0,5), а также при значениях NT-proBNP $> 79,1$ фмоль/мл (ОШ=2,4; 95% ДИ 0,3-0,5) имеют большую вероятность развития патологического ремоделирования миокарда ЛЖ к 10-12-м суткам ИМ (таблица 7).

Показатель Feature	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	χ^2	P
ММП-1 (1-е сутки) > 1,2 пг/мл MMP-1 (1 st day) > 1.2 pg/mL	0,8	0,3-1,0	0,54	0,257
ММП-3 (1-е сутки) > 18,0 пг/мл MMP-3 (1 st day) > 18.0 pg/mL	2,5	1,2-2,9	2,56	0,001
ММП-9 (1-е сутки) > 66,9 пг/мл MMP-9 (1 st day) > 66.0 pg/mL	1,1	0,6-1,4	1,3	0,06
NT-proBNP (1-е сутки) > 79,1 фмоль/мл NT-proBNP (1 st day) > 79.1 fmol/mL	2,4	1,9-2,7	2,45	0,03
proANP (1-е сутки) > 0,6 нмоль/мл proANP (1 st day) > 0.6 nmol/mL	0,4	0,1-0,7	0,79	0,397

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

OR — odds ratio, CI — confidence interval

Таблица 7.

Биомаркеры, ассоциированные с развитием патологического ремоделирования миокарда ЛЖ к 10-12-м суткам ИМ

Table 7.

Biomarkers associated with the development of left ventricular pathological remodeling on the 10th-12th day after STEMI onset

На следующем этапе проведен ROC-анализ для определения прогностического потенциала каждого из маркеров в отношении развития патологического ремоделирования миокарда в периоде госпитализации у больных ИМпСТ (рисунк 1).

По результатам анализа площадь под ROC-кривой для ММП-3 (1-е сутки) составила 0,89 (95% ДИ: 0,84 - 0,94; $p < 0,0001$), в то время как чувствительность данной прогностической модели — 98,5%, а специфичность — 84,4%. Для ММП-1 (1-е сутки) площадь под ROC-кривой была 0,58 (95% ДИ: 0,50 - 0,66; $p = 0,1415$), чувствительность — 26,2 и специфичность — 90,3. В то же время прогностический потенциал NT-proBNP (1-е сутки) был выше, чем ММП-1, но значительно ниже, чем ММП-3: площадь под ROC-кривой составила 0,74 (95% ДИ: 0,67 - 0,8; $p < 0,0001$), чувствительность — 68,5, а специфичность — 75,0.

Обсуждение

Прогнозирование патологического ремоделирования у больных ИМ является важной клинической задачей, учитывая высокую частоту развития СН, которая приводит к снижению качества жизни пациентов, увеличению числа госпитализаций и повышению риска внезапной кардиальной смерти. В последние годы проводились многочисленные исследования с целью выявления наиболее важных показателей, позволяющих оценить риск развития СН как клинического следствия процесса ремоделирования, и собственно ремоделирования миокарда, оцениваемого по данным клинко-инструментального обследования.

Попытки использовать биологические маркеры для прогнозирования течения патологического ремоделирования предпринимаются уже более 10 лет. Так, Hyungseop Kim [14] с соавторами предложили способ прогнозирования

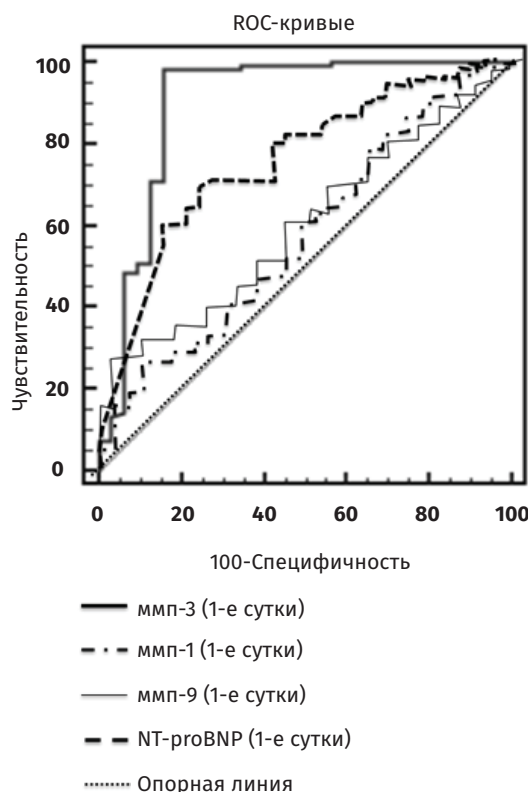


Рисунок 1.

Характеристические ROC-кривые ММП (-1, -3, -9) и NT-proBNP в определении риска патологического ремоделирования ЛЖ в периоде госпитализации у больных ИМпСТ

Figure 1.

ROC curves of MMP-1, MMP-3, MMP-9, and NT-proBNP in determining the risk of pathological left ventricular remodeling during the hospitalization in patients with STEMI

развития патологического ремоделирования миокарда ЛЖ у больных, перенесших ОКС, с использованием биологических маркеров. Определено, что после начала развития ИМ происходит активация ряда нейrogормонов. Выраженность и время их воздействия тесно связаны с размерами инфаркта и степенью дисфункции ЛЖ. Данный метод основан на определении уровней NT-proBNP, СРБ и ТнI в крови на момент поступления пациента с ИМ. Пациенты с уровнями СРБ > 3,5 мг/л и NT-proBNP > 500 пг/мл вошли в группу высокого риска развития СН и других неблагоприятных серьезных исходов. Недостатком является низкая чувствительность способа прогнозирования патоло-

гического ремоделирования миокарда, так как оценивалась комбинированная конечная точка, включавшая кардиальную смерть, ИМ, в том числе повторный, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, появление или прогрессирование СН. Кроме того, результаты ремоделирования миокарда оценивались в среднем через 1 год от включения в исследование. Уровни NT-proBNP и СРБ, использованные для проведения прогноза, оценивались при поступлении пациента с ОКС и в этот момент отражали процесс острого ремоделирования, связанного с ишемией, повреждением и экспансией миокарда.

Представленные факты явились стимулом для поиска новых, более совершенных подходов к прогнозированию патологического ремоделирования миокарда, в частности, с использованием ММП. Один из возможных способов прогнозирования патологического ремоделирования миокарда ЛЖ с использованием ММП был предложен Dominic Kelly [15]. В своем исследовании, в которое включено 348 больных ИМ, Dominic Kelly проанализировал связь между параметрами ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ, изменениями КДО и КСО ЛЖ, движениями свободной стенки ЛЖ при проведении ЭХО-КГ во время госпитализации и в динамике через 6 месяцев), исходами ИМ, с одной стороны, и уровнями TIMP1, ММП-9, с другой, сравнивая последние с уровнем NTproBNP. Доказано, что высокие концентрации ММП-3 в сыворотке крови связаны с развитием патологического ремоделирования ЛЖ ($p=0,017$), а также определена прямая корреляционная связь между концентрациями ММП-3 и КДО ($p=0,017$), КСО ($p=0,007$) и обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($p=0,043$). Данная прогностическая модель показала независимую прогностическую ценность для ФВ ЛЖ во время госпитализации уровней TIMP-1, ММП-9, NTproBNP и для ФВ ЛЖ через 6 месяцев – только уровней TIMP-1 и NTproBNP. У пациентов с уровнями TIMP-1 более 135 нг/мл или NTproBNP более 1472 фмоль/мл был высокий риск развития конечной точки. Чувствительность прогнозирования первичной конечной точки составила для TIMP-1 39% и для NTproBNP – 34%; специфичность – TIMP-1 – 97% и NTproBNP – 93%; точность способа прогнозирования первичной конечной точки (включавшей не только случаи госпитализации с прогрессированием СН за счет патологического ремоделирования, но и смерти) с

учетом NTproBNP составила 83,7%, TIMP-1 – 88,1%. В проведенном нами исследовании подтверждением наличия тесной связи с ММП стала выявленная статистически значимая прямая связь между ММП-3, NT-proBNP, (определенными на 1-е сутки ИМ), с одной стороны, и значениями показателей ремоделирования миокарда ЛЖ: КСР, КСО, КДР и КСР, с другой, и обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ.

Однако сопоставление прогностического значения концентраций ММП-3, ММП-9 и NT-proBNP в острый и ранний постинфарктный периоды часто приводит к противоречивым результатам [16, 17]. Так, по данным А.Е. Березина [18], установлено существование тесной ассоциации плазменного уровня ММП-3, ММП-9 и NT-proBNP с рядом клинических, гемодинамических и прогностических характеристик. Squire I. с соавторами [19] определили, что уровень ММП-2 и ММП-9 в плазме крови у пациентов с острым ИМ тесно коррелирует с эхокардиографическими показателями ремоделирования и тяжестью нейро-гуморальной активации и может быть использован как независимый предиктор развития патологического ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ. Причем если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то активность ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны инфарктирования [20]. Существуют данные, что уровень циркулирующей ММП-3 в плазме крови коррелирует с вероятностью смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, а также величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ [21]. Таким образом, система ММП привлекает внимание исследователей именно возможностью с помощью мониторинга концентрации различных ее изоформ в плазме крови достаточно точно оценивать локальную активность пролиферативных систем.

Анализ различий в госпитальной динамике концентраций ММП и других традиционных биомаркеров продемонстрировал возможность наличия отличительных особенностей ремоделирования у пациентов с систолической и диастолической дисфункциями миокарда. В работах, посвященных изучению диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ИМ, активно дискутируется роль ММП-9. В иссле-

довании Chu J.W., в которое включены 116 пациентов, доказано, что высокие концентрации ММП-9 обратно коррелируют с признаками диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (показателями E/A, D/T). При этом скорректированное отношение шансов для ММП-9 в оценке развития диастолической дисфункции миокарда составило 11.2 (2.3-56.0, $p < 0,004$) [22].

Противоположные данные получены в исследовании Багрий А.Э. [23], в которое были включены 48 больных ИМпСТ. У всех пациентов на 1-3-е сутки определялись сывороточные концентрации ММП-2 и ММП-9, а также проводилось эхокардиографическое исследование на 10-14-е сутки ИМ. В исследовании определено, что сывороточные концентрации ММП-2 и ММП-9 были достоверно ($p < 0,05$) выше в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 45\%$), а также находились в прямой корреляционной связи с КДР и обратно коррелировали с ФВ ЛЖ. В исследовании Shifang Ding [24] в анализ включено 96 пациентов с острым ИМ; анализировались концентрации ММП-9 в сыворотке крови в зависимости от признаков ремоделирования ЛЖ. Доказано, что высокие концентрации ММП-9 наблюдаются в группе пациентов с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ, а также прямо коррелируют с такими показателями, как КДО, КСО, а также обратно коррелируют с ФВ ЛЖ. Однако в исследовании Ana Lucia Cogni [25] продемонстрировано, что в группе пациентов с ИМпСТ ($n=29$) с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ, напротив, наблюдались низкие сывороточные концентрации ММП-9 ($p=0,007$) и высокие концентрации ММП-2 ($p=0,011$), определенные через 12 и 72 часа от начала клинических проявлений ИМ.

В проведенном нами исследовании не выявлено статистически значимых различий по уровню концентраций ММП-1 в группе больных ИМпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ. Однако в исследовании Szejima H. и Ogawa H. [26] был изучен вопрос о взаимосвязи высоких концентраций ММП-1 сыворотки крови и ФВ ЛЖ у больных острым ИМ. В исследование были включены 24 пациента, у которых проводилось определение сывороточных концентраций ММП-1 через 24 часа, 3 дня, 7 дней, 2 недели и 4 недели от начала заболевания. Эхокардиографическое исследование проводилось через 4 недели от ИМ. Авторы определили, что сывороточные концентрации ММП-1 были выше

через 7 дней и 2 недели, чем при поступлении ($p < 0,001$). Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ФВ ЛЖ (1-я – группа ФВ ЛЖ $< 55\%$, 2-я группа – ФВ ЛЖ $\geq 55\%$). Обе группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным. Определено, что концентрации ММП-1 в сыворотке крови, определенные через 24 часа ($p < 0,01$), 7 дней ($p < 0,01$) и 2 недели ($p < 0,05$), были ниже в группе пациентов с ФВ ЛЖ $< 55\%$.

Таким образом, результаты исследований, направленных на оценку роли биомаркеров, в частности ММП, в развитии патологического ремоделирования у пациентов с ИМ, демонстрируют отсутствие единого мнения. До сих пор не определены наиболее диагностически ценные ММП, оптимальные сроки их оценки, а также их связь с характером процесса ремоделирования.

Заключение

Определено, что наибольшая чувствительность и специфичность в отношении выявления пациентов с признаками формирующегося в госпитальном периоде патологического ремоделирования, имеет место у ММП-3, определяемой на 1-е сутки ИМ. При этом доказано, что пациенты с признаками систолической дисфункции в госпитальном периоде заболевания имели достоверно более высокие значения ММП-3, NT-proBNP и proANP на 1-е и 12-е сутки ИМ относительно пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с диастолической дисфункцией таковых различий выявлено не было. Следует предположить, что ММП-3 и NT-proBNP, proANP, определенные на 1-е и 12-е сутки ИМ, могут быть использованы в качестве маркеров формирующегося патологического ремоделирования миокарда левого желудочка.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch

of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2015-0012 "Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in a large industrial region of Siberia"

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106 (1): 62-69. doi: 10.5935/abc.20160005.
- Lukaszewski M, Kosiorowska K, Kaminska D, Obremska M, Mazanowska O, Krajewska M. Myocardial remodeling after kidney transplantation: a case report. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 372. doi: 10.1186/s12882-018-1185-x.
- Lai YC, Li N, Lawrence W, Wang S, Levine A, Burchhardt DM, et al. Myocardial remodeling and susceptibility to ventricular tachycardia in a model of chronic epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018; 3 (2): 213-223. doi: 10.1002/epi4.12107.
- Hassell ME, Vlastra W, Robbers L, Hirsch A, Nijveldt R, Tijssen JG, et al. Long-term left ventricular remodelling after revascularisation for ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Open Heart.* 2017; 4 (1): e000569. doi: 10.1136/openhrt-2016-000569.
- Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2016; 2016: 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832.
- Ali SR, Ranjbarvaziri S, Talkhabi M, Zhao P, Subat A, Hojjat A, et al. Developmental heterogeneity of cardiac fibroblasts does not predict pathological proliferation and activation. *Circ Res.* 2014; 115 (7): 625-635. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303794.
- Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res.* 2016; 118 (6): 1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71 (4): 549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.
- Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007; 87 (4): 1285-1342. doi: 10.1007/s00251-018-1093-z.
- Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018; 68-69: 490-506. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.013.
- Bowers SL, Banerjee I, Baudino TA. The extracellular matrix: at the center of it all. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48 (3): 474-482. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.024.
- Ruddy JM, Ikonomidis JS, Jones JA. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. *J Vasc Res.* 2016; 53 (1-2):1-16. doi: 10.1159/000446703.
- Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (25): 3102-3109. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.044.
- Kim H, Yang DH, Park Y, Han J, Lee H, Kang H, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ J.* 2006; 70: 1379-1384. doi: 10.1253/circj.70.1379.
- Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008; 29 (17): 2116-2124. doi: 10.1093/eurheartj/ehn315.
- Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002; 106 (23): 2913-2918. doi: 10.1161/01.CIR.0000041661.63285.AE.
- Wu TC, Leu HB, Lin WT, Lin CP, Lin SJ, Chen JW. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35 (9): 537-545. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01548.x.
- Berezin AYe, Samura TA. Prognostic potential of matrix metalloproteinase 3, matrix metalloproteinase 9, and brain natriuretic peptide in patients who have had Q myocardial infarction. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2012; (1): 43-51. Russian (Березин А.Е., Самура Т.А. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы 3, матриксной металлопротеиназы 9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q инфаркт миокарда // Укр. терапевт. журн. 2012. № 1. С. 43-51).
- Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2004; 10 (4): 328-333. doi: 10.1016/j.cardfail.2003.11.003.
- Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007; 28 (6): 711-718. doi: 10.1093/eurheartj/ehm003.
- Kelly D, Khan S, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Samani NJ, et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur*

- J Heart Failure. 2008; 10 (2): 133-139. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.009.
22. Chu JW, Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, Wilkins GT, van Rij AM, et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. *Int J Cardiol.* 2013. 167 (4): 1242-1246. doi 10.1016/j.ijcard.2012.03.147.
23. Bagriy AE, Chumachenko NV, Tsyba NYu, Babina TV. Evaluation of plasma levels of MMP-2 and MMP-9 in predicting left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction with ST elevation. *Nutrition Experimental and Clinical Medicine: Donetsk.* 2010. 1 (14): 23-26. Russian (Багрий А.Э., Чумаченко Н.В., Цыба Н. Ю., Бабина Т.В. Оценка плазменных уровней ММП-2 и ММП-9 в прогнозировании ремоделирования левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST // Питание экспериментальной та клінічної медицини: сб. ст. Донецк, 2010. Т. 1, вып. 14. С. 23-26).
24. Atik T, Durmaz B, Yorganci OU, Cogulu O, Kioutsouk M, Ozkinay F. Changes of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during left ventricular remodeling in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention. *Biomed Res.* 2013; 24 (2): 179-184.
25. Cogni AL, Farah E, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Metalloproteinases-2 and -9 predict left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100 (4): 315-321. doi: 10.5935/abc.20130049.
26. Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Cicchitelli G, Antelli A, et al. Hydroxyl radical generation, levels of tumor necrosis factor-alpha, and progression to heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (11): 2000-2008. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.036.

Сведения об авторах

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: формирование базы данных, клиническое сопровождение проекта.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: научное редактирование.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: окончательное редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна,
650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

Для цитирования:

Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST// *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 28-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-28-41>.

Authors

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: examined the patients; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Prof. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Contribution: wrote the manuscript.

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Corresponding author:

Dr. Tamara B. Pecherina,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

For citation:

Tamara B. Pecherina, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash. The role of matrix metalloproteinases in left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 28-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-28-41>.

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-42-47

ПЕРЕНОШЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

НОВИКОВА О.Н.¹, МУСТАФИНА Л.Р.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

ORIGINAL RESEARCH

POST-TERM PREGNANCY

OXANA N. NOVIKOVA¹, LILIYA R. MUSTAFINA²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Siberian State Medical University (2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050), Russian Federation

Резюме

Цель. Изучение частоты и течения беременности и родов у женщин с переносимой беременностью.

Материалы и методы. С 2015 по 2017 год в родильном доме ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» проведен анализ 6506 родов. Выделено две группы: основная (n=130) с переносимой беременностью, сравнения (n=130), родивших в срок 37-41 неделя.

Результаты. Частота переносимой беременности составила 2%. Среди патологии у женщин чаще встречалось ожирение. Наиболее частыми осложнениями беременности были хроническая гипоксия плода, гестационная анемия, гестационный сахарный диабет. Течение родов чаще ос-

ложнялось несвоевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности, более частым абдоминальным оперативным родоразрешением. Новорожденные характеризовались более высокой массой тела при рождении и более низкой оценкой по Апгар при рождении.

Заключение. Переносимая беременность сопряжена с высоким риском как материнских, так и перинатальных осложнений. Для профилактики этих осложнений необходимо индуцировать роды в сроках после 41 недели гестации. Вопрос о методах диагностики переносимой беременности и соответственно определении контингента женщин для индукции родов остается дискуссионным до настоящего времени.

Ключевые слова: переносимая беременность, запоздалые роды.

English ►

Abstract

Aim. To assess the incidence and course of labor and delivery in women with post-term pregnancy.

Materials and Methods. We studied 6,506 medical records of women admitted to the Birthing Center of the Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital during 2015-2017. Out of them, 130 women with post-term pregnancy were assigned to the study group, and 130 women with full-term pregnancy (37-41 weeks) were enrolled in the control group to evaluate the frequency of maternal and neonatal complications.

Results. The incidence of post-term pregnancy was 2%. These patients commonly

suffered from obesity. Chronic hypoxia, gestational anemia, gestational diabetes were among the most frequent complications of pregnancy. Women with post-term pregnancies had higher prevalence of premature rupture of membranes, abnormal labor, and cesarean sections while their newborns had higher birth weight and lower Apgar scores.

Conclusion. Post-term pregnancy is associated with a high risk of both maternal and neonatal complications. Labor induction after 41 weeks of pregnancy is an efficient preventive measure.

Keywords: post-term pregnancy, complications, childbirth.

Введение

Переношенная беременность является одной из важных проблем современного акушерства. Течение переношенной беременности характеризуется высоким процентом осложнений (преэклампсия, анемия, гипоксия плода и т.д.) [1,2], а также осложнений в родах (несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, клинически узкий таз, гипотоническое послеродовое кровотечение, родовой травматизм матери и плода) [3,4]. Частота переношенной беременности, по данным различных авторов, составляет от 2 до 14% [5].

Цель исследования

Изучение частоты и течения беременности и родов у женщин с переношенной беременностью.

Материалы и методы

За период с 2015 по 2017 год проведен анализ 6506 родов в родильном доме ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», из них с переношенной беременностью было 130 родов, что составило 2,0%.

В группу I включено 130 женщин, у которых был заключительный диагноз запоздалых родов. Группа II состояла из 130 женщин со срочными родами. Критериями включения в первую группу были срок беременности 42+ недели, наличие признаков перенашивания у новорожденного (отсутствие смазки, плотные кости черепа, закрытие швов на головке, изменения

состояния кожных покровов на кистях и стопах). Критериями исключения из первой группы были курение матери, наличие пороков развития плода, многоплодная беременность, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий.

Критериями включения в группу сравнения были срок беременности 37-41 неделя, спонтанная одноплодная беременность, спонтанное развитие родовой деятельности. Критериями исключения из группы сравнения были наличие признаков недоношенности и переношенности у новорожденного, курение матери, наличие тяжелой соматической патологии, многоплодие.

Обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (модуль Basic Statistic/Tables). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основная статистика/Таблицы», «Различие между двумя пропорциями» программы Статистика 6.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

За 3 года в ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» произошло 6506 родов, из них с переношенной беременностью было 130 родов, что составило 2%. Эти данные представлены в **таблице 1**.

Роды Labors	2015	2016	2017	Всего Total
Всего проведено родов Total labors	2474	2326	1706	6506
из них с переношенной беременностью Post-tern pregnancies	28 (1,1%)	49 (2,1%)	53 (3,1%)	130 (2,0%)

Таблица 1.

Частота переношенной беременности за 2015-2017 гг

Table 1.

Frequency of post-term pregnancy during 2015-2017

Преобладающее число женщин было из сельской местности – 101 (77,7%), из городской местности – 29 (22,3%). Обследуемые женщины по возрасту распределились следующим образом: в основной группе до 20 лет – 21 (16,2%), в группе сравнения – 25 (19,2%), $p=0,516$; от 21 до 25 лет – в основной группе 42 (32,3%), в группе сравнения 48 (36,9%), $p=0,435$; от 26 до 30 лет – 35 (26,9%) и 40 (30,8%) соответствен-

но, $p=0,494$; от 31 до 35 лет – 21 (16,2%) и 20 (15,4%), $p=0,865$; старше 36 лет – 11 (8,5%) и 7 (5,4%) соответственно, $p=0,329$. Состояли в браке 109 (83,8%) женщин основной группы и 110 (84,6%) группы сравнения, $p=0,865$; одинокие – 21 (16,2%) и 20 (15,4%) соответственно, $p=0,865$.

Первая явка беременных на диспансерный учет по беременности до 12 недель составила

Таблица 2.

Осложнения беременности у женщин с перенашиванием беременности

Table 2.

Pregnancy complications in women with post-term pregnancy

Наименование осложнений <i>Complication</i>	2015 n = 28	2016 n = 49	2017 n = 53	Всего n = 130
Хроническая гипоксия плода <i>Intrauterine hypoxia</i>	7 (25%)	10 (20,4%)	11 (20,8%)	28 (21,5%)
Гестационная анемия <i>Gestational anemia</i>	4 (14,3%)	7 (14,3%)	8 (15,1%)	19 (14,6%)
Гестационный сахарный диабет <i>Gestational diabetes</i>	4 (14,3%)	7 (14,3%)	7 (13,2%)	18 (13,8%)
Гестационный пиелонефрит <i>Gestational pyelonephritis</i>	4 (14,3%)	7 (14,3%)	7 (13,2%)	18 (13,8%)
Ранний токсикоз <i>Early toxicosis</i>	4 (14,3%)	7 (14,3%)	7 (13,2%)	18 (13,8%)
Преэклампсия <i>Pre-eclampsia</i>	3 (10,7%)	3 (6,1%)	4 (7,5%)	10 (7,7%)
Внутриутробные инфекции <i>Intrauterine infections</i>	1 (3,6%)	3 (6,1%)	4 (7,5%)	7 (5,4%)
Без осложнений <i>No complications</i>	10 (35,7%)	7 (14,3%)	7 (13,2%)	24 (18,5%)

73,1% (95 женщин) в основной группе и 75,4% (98 женщин) группы сравнения, $p=0,671$; поздняя – 26,9% (35 женщин) и 24,6% (32 женщины), $p=0,671$. Первобеременных в основной группе было 42 (32,3%), в группе сравнения – 48 (36,9%), $p=0,435$, повторнобеременных соответственно – 88 (67,7%) и 82 (63,1%), $p=0,435$. Первородящие в основной группе составили 63 (48,5%) женщины, в группе сравнения – 60 (46,2%), $p=0,710$, повторнородящие – 67 (51,5%) и 70 (53,8%) женщин соответственно, $p=0,710$. Таким образом, различий по возрасту и паритету в группах не выявлено.

В анамнезе у 7 (5,4%) женщин основной группы было нарушение менструального цикла, у 18 (13,8%) был один аборт, у 10 (7,7%) – два и более аборта, у 3 (2,3%) – самопроизвольный выкидыш. В группе сравнения нарушение менструального цикла было у 10 (7,7%) женщин, $p=0,452$, один аборт – у 20 (15,4%) женщин, $p=0,726$, два и более абортов – у 10 (7,7%), $p=1,000$, самопроизвольный выкидыш в анамнезе – у 5 (3,8%), $p=0,473$.

В основной группе ожирением страдала 21 (16,2%) женщина, железодефицитной анемией 14 (10,8%), вегето-сосудистой дистонией по смешанному типу, заболеваниями щитовидной железы и дефицитом массы тела – по 7 (5,4%) женщин. В группе сравнения ожирением страдало 8 (6,2%) женщин, $p=0,011$, железодефицитной анемией 16 (12,3%), $p=0,698$, вегето-сосудистой дистонией по смешанному типу, заболеваниями щитовидной железы – по

9 (6,9%) женщин, $p=0,606$, дефицитом массы тела – 3 (2,3%) женщин, $p=0,198$.

Осложнения беременности у женщин с перенашиванием беременности отражены в **таблице 2**.

Наиболее частыми осложнениями у беременных женщин с перенашиванием беременности были хроническая гипоксия плода – 21,5%, гестационная анемия – 14,6%, гестационный сахарный диабет и гестационный пиелонефрит – по 13,8%. Таким образом, осложнения в период беременности наблюдались у 106 (81,5%) женщин, а отсутствие осложнений – у 24 (18,5%). Дородовая госпитализация беременных до 40 недель была проведена у 53 (40,8%) женщин, в 40-42 недели – у 46 (35,4%), более 42 недель – у 3 (2,3%), поступали сразу на роды – 28 (21,5%). Таким образом, остается высокий процент беременных, своевременно не госпитализированных с переносимой беременностью на профилактическую койку акушерского стационара.

Анализ родов показал, что родоразрешались через естественные родовые пути в основной группе 98 (75,4%) женщин, в группе сравнения 104 (80%), $p=0,372$; путем операции кесарева сечения соответственно – 32 (24,6%) и 26 (20%), $p=0,372$, причем в 30 (93,8%) случаев в основной группе кесарево сечение проводилось в экстренном порядке. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению явились в 13 (40,6%) случаев острая гипоксия плода, в 11 (34,4%) случаев – клинически уз-

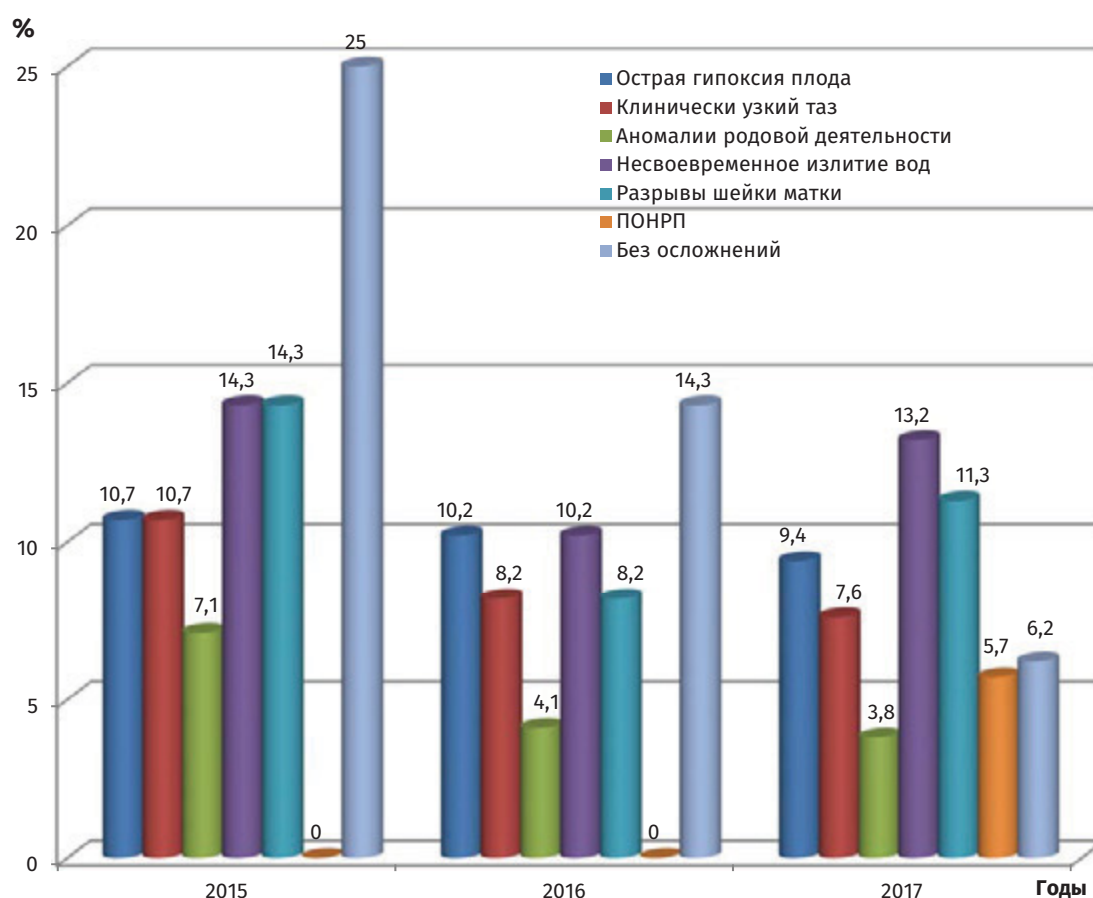


Рисунок 1.

Осложнения родов у женщин с переносенной беременностью

Figure 1.

Complications of delivery in women with post-term pregnancy

кий таз, в 3 (9,4%) случаях дискоординированная родовая деятельность и в 3 (9,4%) – слабость родовой деятельности. В плановом порядке родоразрешены путем операции кесарева сечения 2 (6,2%) женщины по поводу рубца на матке после предыдущего кесарева сечения и истончения рубца. Индуцированных родов в основной группе было 7 (5,4%) случаев. Осложнения родового акта у женщин с переносенной беременностью по годам отражены на рисунке 1.

Из рисунка видно, что самыми частыми осложнениями в родах у женщин с переносенной беременностью были острая гипоксия плода – 10%, клинически узкий таз – 8,5%, несвоевременное излитие околоплодных вод – 12,3%. Таким образом, осложнения в родах наблюдались у 108 (83,1%) женщин и только 22 (16,9%) не имели осложнений в родах.

Всего в группах родилось по 130 детей, из них все живые. Плодов мужского пола в основной группе 73 (56,2%), в группе сравнения 66 (50,8%), $p=0,385$; женского соответственно – 57 (43,8%) и 64 (49,2%), $p=0,385$. Масса детей при рождении распределилась следующим образом: от 2500 до 3000 г – 27 (20,8%) в основ-

ной группе и 24 (18,5%) в группе сравнения, $p=0,640$; от 3001 до 3500 г – соответственно 36 (27,7%) и 48 (36,9%), $p=0,112$; от 3501 до 4000 г – 42 (32,3%) и 46 (35,4%), $p=0,601$; от 4001 до 4500 г – 22 (16,9%) и 6 (4,6%), $p=0,002$, свыше 4500 г – 3 (2,3%) и 6 (4,6%), $p=0,309$. Таким образом, в основной группе при рождении количество мальчиков преобладало над количеством девочек, было увеличено количество крупновесных детей. Оценку по шкале Апгар на первой минуте в основной группе 4-6 баллов имели – 7 (5,4%), в группе сравнения – 3 (2,3%), $p=0,198$; 7 баллов – 32 (24,6%) и 15 (11,5%) соответственно, $p=0,007$; 8-9 баллов – 91 (70%) и 112 (86,2%) детей, $p=0,002$. Таким образом, в группе женщин с переносенной беременностью достоверно чаще отмечалось снижение оценки новорожденного по шкале Апгар на первой минуте. Всем родившимся в асфиксии в родильном зале были оказаны реанимационные мероприятия.

Обсуждение

Изучение проблемы перенашивания беременности остается актуальным по настоящее время, так как большинство исследователей

связывают течение переносимой беременности и запоздалые роды с высоким процентом осложнений [1,2,6]. Данные нашего исследования также подтверждают высокую частоту таких осложнений, как хроническая гипоксия плода (21,5%), гестационная анемия (14,6%), гестационный сахарный диабет (13,8%). В настоящее время нет индикаторов или маркеров перенашивания или пролонгирования беременности. Пролонгированная беременность, в свою очередь, не сопряжена с теми рисками, которые влечет за собой переносимая беременность.

В литературе широко обсуждается вопрос о предрасполагающих факторах перенашивания беременности. Ряд исследователей предполагает наличие генетических и эпигенетических факторов более длительного созревания плода [7], снижение активности симпатической нервной системы и реакции на болевые ощущения [8], что может обуславливать нарушение механизмов инициации родовой деятельности. В настоящее время появились работы, связывающие осложнения при переносимой беременности и запоздалых родах с индексом массы тела женщины. Считается, что метаболические нарушения, присущие женщинам с высоким индексом массы тела, нарушают не только гормональную регуляцию гестационного процесса, но и приводят к изменениям рецепторной активности матки, снижают активность ферментных систем, ответственных за маточное сокращение. В исследованиях показана корреляционная связь осложнений с ожирением III степени и выше [9, 10], что подтверждается данными и нашего исследования.

Как вариант улучшения исходов для матери и плода при переносимой беременности рассматривается индукция родов [11,12], но большинством авторов признается положительный эффект индукции родов при сроках беременности более 41 недели. Более раннее вмешательство сопряжено с сокращением возможности естественных родов [7] за счет увеличения частоты аномалий родовой деятельности, оперативного родоразрешения, ухудшения исходов для новорожденного, в том числе частоты дизадаптации центральной нервной системы новорожденных, развития респираторного дистресс-синдрома и т.д. Для улучшения исхода индукции родов рекомендуется подготовка шейки матки до начала индукции

[2]. Кроме того, некоторыми исследованиями показано, что акцентирование внимания пациентки на возможных осложнениях, связанных с пролонгированием беременности, приводит к более частому соглашению женщины на медицинское вмешательство и индукции родов в сроках до 41 недели [13].

Состоянию здоровья новорожденных при запоздалых родах, а также последующему развитию детей также уделено много внимания [3,6,14]. Запоздалые роды рассматриваются как факторы риска развития тяжелых психических расстройств как в раннем, так и в более позднем возрасте [4], с повышенным риском избыточного веса и ожирения в зрелом возрасте, особенно у девочек, рожденных после 43 недель [10]. В нашем исследовании мы получили результаты, свидетельствующие о снижении оценки новорожденного по шкале Апгар на первой минуте, и хотя в настоящее время считается, что данная оценка имеет низкий прогностический коэффициент дальнейшего состояния ребенка, можно предположить, что дети при запоздалых родах имеют снижение компенсаторно-приспособительных процессов плаценты.

Заключение

Переносимая беременность сопряжена с высоким риском как материнских, так и перинатальных осложнений. Как один из вариантов решения этой проблемы рассматривается индукция родов в сроках после 41 недели гестации, но вопрос о методах диагностики переносимой беременности и, соответственно, определении контингента женщин для индукции родов остается дискуссионным до настоящего времени.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Linder N, Hirsch L, Fridman E, Klinger G, Lubin D, Kouadio F, et al. Post-term pregnancy is an independent risk factor for neonatal morbidity even in low-risk singleton pregnancies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017; 102 (4): F286-F290. doi:10.1136/archdischild-2015-308553.
2. Girma W, Tseadu F, Wolde M. Outcome of Induction and Associated Factors among Term and Post-Term Mothers Managed at Jimma University Specialized Hospital: A Two Years, Retrospective Analysis. Ethiop J Health Sci. 2016; 26 (2): 121-130.
3. Frank R, Garfinkle J, Oskoui M, Shevell MI. Clinical profile of children with cerebral palsy born term compared with late- and post-term: a retrospective cohort study. BJOG. 2017; 12 (11): 1738-1745. doi:10.1111/1471-0528.14240.
4. Lahti M, Eriksson JG, Heinonen K, Kajantie E, Lahti J, Wahlbeck K, et al. Late preterm birth, post-term birth, and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood. Psychol Med. 2015; 45 (5): 985-999. doi: 10.1017/S0033291714001998.
5. Näslund Thagaard I, Krebs L, Lausten-Thomsen U, Olesen Larsen S, Holm JC, Christiansen M, et al. Dating of Pregnancy in First versus Second Trimester in Relation to Post-Term Birth Rate: A Cohort Study. PLoS One. 2016; 11 (1): e0147109. doi: 10.1371/journal.pone.0147109.e.
6. Schierding W, O'Sullivan JM, Derraik JG, Cutfield WS. Genes and post-term birth: late for delivery. BMC Res Notes. 2014; 7: 720. doi: 10.1186/1756-0500-7-720.
7. Schierding W, Antony J, Karhunen V, Väärämäki M, Franks S, Elliott P, et al. GWAS on prolonged gestation (post-term birth): analysis of successive Finnish birth cohort. J Med Genet. 2018; 55 (1): 55-63. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104880.
8. Wallstrom T, Hellgren C, Akerud H, Wiberg-Itzel E. Skin conductance activity in post-term pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28 (16): 1912-1916. doi: 10.3109/14767058.2014.972357.
9. Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, Crowe L, Jones D, Robalino S, et al. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2017; 18 (3): 293-308. doi: 10.1111/obr.12489.
10. Derraik JG, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F. Body Mass Index, Overweight, and Obesity in Swedish Women Born Post-term. Paediatr Perinat Epidemiol. 2016; 30 (4): 320-324. doi: 10.1111/ppe.12292.
11. Dekker RL. Labour induction for late-term or post-term pregnancy. Women Birth. 2016; 29 (4): 394-398. doi: 10.1016/j.wombi.2016.01.007.
12. Kjeldsen LL, Sindberg M, Maimburg RD. Earlier induction of labor in post term pregnancies-A historical cohort study. Midwifery. 2015; 31 (5): 526-531. doi: 10.1016/j.midw.2015.02.003.
13. Maimburg RD. Women's experience of post-term pregnancy. Pract Midwife. 2016; 19 (6): 21-23.
14. Smithers LG, Searle AK, Chittleborough CR, Scheil W, Brinkman SA, Lynch JW. A whole-of-population study of term and post-term gestational age at birth and children's development. BJOG. 2015; 122 (10): 1303-1311. doi: 10.1111/1471-0528.13324.

Сведения об авторах

Новикова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Мустафина Лилия Рамильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия.

Вклад в статью: статистическая обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3526-7875

Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: Oxana777_07@mail.ru

Для цитирования:

Новикова О.Н., Мустафина Л.Р. Переношенная беременность // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 42-47. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-42-47>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Prof. Oxana N. Novikova, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Prof. Liliya R. Mustafina, MD, DSc, Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Corresponding author:

Prof. Oxana N. Novikova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: Oxana777_07@mail.ru

For citation:

Oxana N. Novikova, Liliya R. Mustafina. Post-term pregnancy. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 42-47. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-42-47>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-48-57

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ БЕШЕНСТВА В ОСТРОВНЫХ ЛЕСОСТЕПЯХ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ НА ОСНОВЕ ГИС-ТЕХНОЛОГИЙ

ЗАРВА И.Д.¹, БОТВИНКИН А.Д.¹, ГОРЯЕВ Д.В.², ДЕМЧИН П.М.⁵, ДМИТРИЕВА Г.М.², ЗАЙКОВА Т.А.⁶, ЛУЦЕНКО Г.В.⁶,
РОМАНОВА Т.Г.³, РУСИН М.В.², СОРОКИНА О.В.⁴, СУТУРИНА Ю.Э.², ШАЛГИНОВА Е.Ю.³, ШМАТОВА Л.В.⁵

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

²Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия

³Управление Роспотребнадзора по Республике Хакасия, г. Абакан, Россия

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия

⁵ГКУ «Краевая ветеринарная лаборатория» по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия

⁶ГКУ «Хакасская ветеринарная лаборатория», г. Абакан, Россия

ORIGINAL RESEARCH

GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEM ANALYSIS OF RABIES SPREAD IN ISLAND FOR- EST-STEPPE OF EAST SIBERIA

IVAN D. ZARVA¹, ALEXANDR D. BOTVINKIN¹, DMITRIY V. GORYAEV², PETR M. DEMCHIN³, GALINA M. DMITRIEVA²,
TATIANA A. ZAYKOVA⁴, GALINA V. LUTSENKO⁴, TATIANA G. ROMANOVA⁵, MAXIM V. RUSIN², OLGA V. SOROKINA⁶,
YULIA E. SUTURINA², ELENA YU. SHALGINOVA⁵, LIDIA V. SHMATOVA³

¹Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003), Russian Federation

²Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Welfare in Krasnoyarsk Region (21, Karataeva Street, Krasnoyarsk, 660097), Russian Federation

³Krasnoyarsk Regional Veterinary Laboratory (5G, Dudinskaya Street, Krasnoyarsk, 660020), Russian Federation

⁴Republic of Khakassia Veterinary Laboratory (5, Schorsa Street, Abakan, 655012), Russian Federation

⁵Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Welfare in Republic of Khakassia (5a, Marshala Zhukova street, Abakan, 655017), Russian Federation

⁶Krasnoyarsk Regional Center for Hygiene and Epidemiology (38, Sopochnaya Street, Krasnoyarsk, 660100), Russian Federation

Резюме

Цель. Выявить особенности пространственно-временного распространения бешенства после заноса вируса на изолированные лесостепные территории, где эта инфекция среди лисиц ранее не регистрировалась.

Материалы и методы. Проанализирован 871 случай бешенства у животных за 2002-2018 гг., зарегистрированный в республике Хакасия и Красноярском крае. Картографирование проводили с использованием ГИС-технологий (программа QGIS 3.6.3) на ландшафтной основе карты мира «Natural Earth».

Результаты. Около 50% случаев бешенства зарегистрировано среди лисиц (*Vulpes vulpes*).

Составлена серия картограмм по каждому году. Основная часть случаев приурочена к степным и лесостепным ландшафтам. Распространение бешенства за пределы лесостепных котловин происходило по долинам крупных рек со средней скоростью 142,9 км в год ($\sigma = 63,7$).

Заключение. После заноса вируса в 2002 г., бешенство в течение 3-х лет распространилось во все степные и лесостепные котловины Приенисейской Сибири. В последующем сформировался природный очаг с «пульсирующими» границами. Ядро очага расположено в Минусинской и Чулымско-Енисейской котловинах. Результаты картографирования могут быть использованы для организации мероприятий по борьбе с бешенством,

включая оральную вакцинацию лисиц.

Ключевые слова. Бешенство лисиц, при-

родный очаг, пространственно-временная динамика, скорость распространения эпизоотии.

Abstract

Aim. To identify spatiotemporal features of rabies spread in island forest-steppe areas of East Siberia, a geographic region where this infection was not previously recorded among foxes.

Materials and Methods. We analyzed 871 cases of rabies in animals registered during 2002–2018 in Republic of Khakassia and Krasnoyarsk Region. Mapping was carried out using geographic information system technologies (QGIS 3.6.3 program). The cartograms were prepared annually.

Results. About 50% of rabies cases were registered among foxes (*Vulpes vulpes*), and the cases were mainly confined to the steppe and for-

est-steppe landscapes. The spread of rabies beyond the forest-steppe hollows occurred along the valleys of large rivers with an average speed of 142.9 km per year ($\sigma = 63.7$).

Conclusion. After the introduction of the virus in 2002, rabies spread over 3 years to all the steppe and forest-steppe hollows of the Yenisey Siberia. Subsequently, a natural focus with pulsating boundaries was formed. The core of the outbreak is located in the Minusinsk and Chulym-Yenisei hollows. The results of the mapping can be used to combat rabies, for instance, in performing oral vaccination of foxes.

Keywords: fox rabies, natural focus, spatiotemporal dynamics, rate of outbreak spread

◀ English

Введение

Бешенство – фатальная зоонозная инфекция с глобальным распространением. По данным ВОЗ, тысячи людей погибают от этой болезни в юго-восточной Азии после укусов собак; в Европе и Северной Америке регистрируются единичные случаи несмотря на широкое распространение бешенства среди диких животных. Диспропорция обусловлена разными возможностями для проведения надзорных мероприятий и постэкспозиционной профилактики бешенства, а также различиями в структуре источников инфекции. В Европе и Северной Азии основным резервуаром вируса бешенства в настоящее время служит лисица (*Vulpes vulpes*) [1–3]. Природные очаги, поддерживаемые лисицами, в Сибири приурочены, главным образом, к степным и лесостепным ландшафтам и с 1950-х годов проявляют себя на юге Западной Сибири спорадическими случаями гидрофобии у людей [4,5].

В начале XXI века вспышки бешенства, связанные с лисицами, впервые выявлены в Восточной Сибири – на юге Красноярского края и в Хакасии. Было сделано заключение, что здесь сформировался новый природный очаг бешенства в результате заноса вируса с сопредельных территорий [5–7]. Ретроспективный анализ эпидемиологических данных свидетельствует, что на протяжении всего 20-го столетия бешенство в Хакасии не регистрировалось; на юге Красноярского края в середине 20 века были описаны эпизоотии городского типа, сопровождавшие-

ся заболеваниями людей в 1964–1966 гг. После 1970 г. бешенство регистрировалось почти исключительно на крайнем севере Красноярского края [7,8].

Особенностью недавно описанного природного очага является его географическая изолированность от зональных степей Северной Азии. Бешенство регистрировалось в населенных пунктах, расположенных в межгорных котловинах, которые принято называть островными лесостепями Восточной (или Приенисейской) Сибири [9,10]. Котловины отделены друг от друга, а также и от степей Западной Сибири, Казахстана и Монголии горными хребтами и обширными пространствами таежных лесов.

Бешенство отличается от многих других природно-очаговых зоонозов значительной подвижностью границ очаговой территории. Однако скорость и особенности распространения инфекции среди лисиц, а также возможности формирования устойчивой паразитарной системы зависят от природных условий, определяющих численность и подвижность основного хозяина [2,11–13]. В ходе надзора за бешенством, который непрерывно осуществлялся ветеринарной и санитарно-эпидемиологической службами, накоплены обширные материалы, которые предоставляют редкую возможность проследить начальные этапы формирования природного очага в регионе с очень своеобразными природными условиями. На модели этой географически расчлененной территории имеется возможность оценить динамику эпизо-

тий бешенства и значение различных экологических барьеров в условиях сибирского климата.

Цель исследования

Выявить особенности пространственно-временного распространения бешенства после заноса вируса на относительно изолированные лесостепные территории, где эта инфекция среди лисиц ранее не регистрировалась.

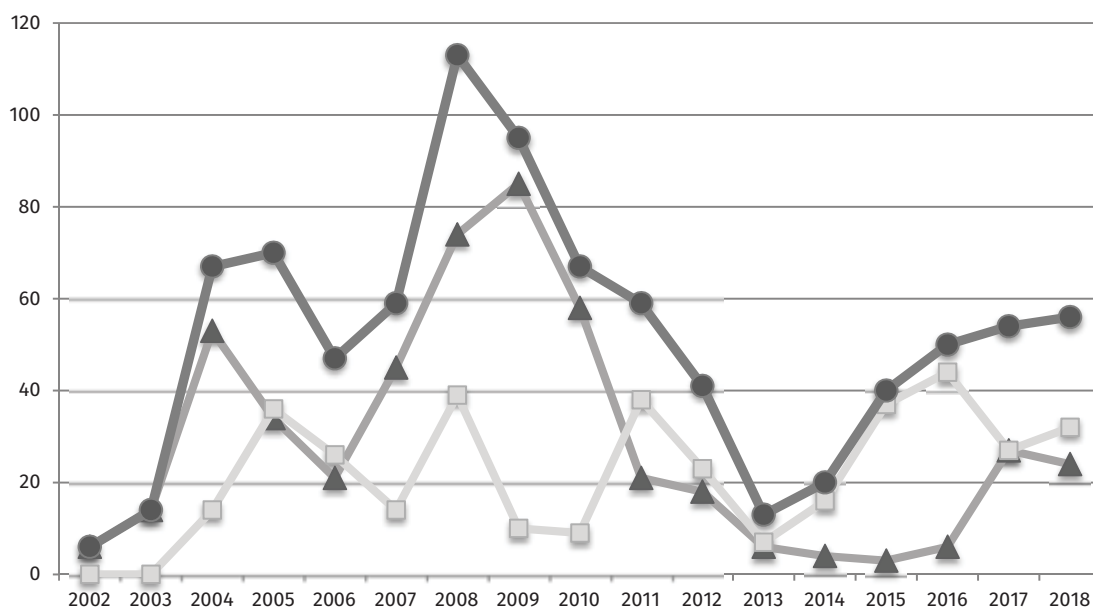
Материалы и методы

На основе ГИС-технологий проведен картографический анализ пространственного распределения зарегистрированных случаев бешенства среди животных в динамике начиная с первого случая, выявленного на юге Красноярского края в 2002 г. Сведения о регистрации случаев бешенства за 2002-2018 гг. на территории Хакасии и в южной части Красноярского края выбраны из оперативных сводок, составленных по результатам обследования очагов региональной санитарно-эпидемиологической и ветеринарной службами. В анализ включены как лабораторно, так и клинически подтвержденные случаи, для которых имелась возможность привязки к местности (таблица 1). Не включены случаи, зарегистрированные в зоне распространения арктического бешенства (севернее 65° с.ш.). Лабораторная диагностика выполнена на базе ветеринарной лаборатории в г. Красноярске в соответствии с ГОСТ 26075-13; основной диагностический тест – метод флуоресцирующих антител (ГОСТ 26075-13.

Межгосударственный стандарт. Животные. Методы лабораторной диагностики бешенства. <http://docs.cntd.ru/document/1200104625>). Пространственное распределение случаев оценивали на основе картографирования по географическим координатам ближайшего населенного пункта с использованием программы QGIS 3.6.3 и электронной ландшафтно-географической карты мира «Natural Earth». Очаги, расположенные на расстоянии менее 5 км друг от друга, отмечали одним значком. Составлена серия картограмм по календарным годам, которые в статье объединены по периодам наиболее интенсивного распространения инфекции (рисунок 1). Для оценки максимальной скорости распространения эпизоотии измеряли по прямой расстояние между точкой регистрации первого случая в текущем году и 3-5 наиболее удаленными от него точками в следующем году. Оценивали продвижение в северо-восточном направлении за ряд лет с последующим расчетом средних величин ($n=50$). На картах выделены светлой заливкой безлесные территории – степь, лесостепь, сельскохозяйственные земли, в горных районах на юго-востоке региона – альпийские участки выше границы леса. Статистическая обработка включала расчет доверительных интервалов с уровнем значимости 95% (95% ДИ) – для сравнения относительных показателей, средней арифметической, среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$) и коэффициента вариации – для оценки скорости распространения эпизоотии.

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости бешенством животных на территории Республики Хакасия и юге Красноярского края (● – сумма по двум территориям; ▲ – Красноярский край; ■ – Республика Хакасия)

Figure 1. Long-term trend of rabies incidence in Republic of Khakassia and South of Krasnoyarsk Region (● – total incidence within the territories; ▲ – Krasnoyarsk Region; ■ – Republic of Khakassia)



	Число зарегистрированных случаев по периодам подъема заболеваемости <i>Number of cases</i>			Всего случаев <i>Total cases</i>	
	2002-2006	2007-2013	2014-2018	абс. <i>n</i>	% (95% ДИ) % (95% CI)
Лисица (<i>Vulpes vulpes</i>) <i>Fox</i>	75	213	144	432	49,6 (46,3-52,9)
Волк (<i>Canis lupus</i>) <i>Wolf</i>	11	14	4	29	3,3 (2,1-4,5)
Собака <i>Dog</i>	64	109	37	210	24,1 (21,3-27)
Кошка <i>Cat</i>	18	46	7	71	8,2 (6,3-10)
С/х <i>Livestock</i>	28	52	27	107	12,3 (10,1-14,5)
Прочие <i>Other</i>	8	13	1	22	2,5 (1,5-3,6)
Всего <i>Total</i>	204	447	220	871	100

Таблица 1.

Число зарегистрированных случаев бешенства в Республике Хакасия и на юге Красноярского края за 2002-2018 гг. (лабораторно и клинически подтвержденные случаи с привязкой к местности)

Table 1.

Absolute numbers of rabies cases in Republic of Khakassia and South of Krasnoyarsk Region during 2002-2018. Only verified cases were included

Результаты

За 2002-2018 гг. в пределах исследуемой территории зарегистрировано более 790 эпизоотических очагов инфекции и более 850 случаев у животных разных видов, из них для 839 было возможно определить географические координаты. После выявления первых случаев наблюдался рост заболеваемости с периодическими спадами и подъемами (рисунки 1). Эти колебания учтены при анализе структуры заболеваемости и картографировании.

Структура заболеваемости по видам животных однозначно свидетельствует о ведущей роли лисицы в поддержании циркуляции вируса бешенства. Доля лисиц среди всех зарегистрированных случаев увеличивалась на протяжении периода наблюдения и составила в 2002-2006 гг. 36,8% (95% ДИ 30,1-43,4), в 2007-2013 – 47,7% (95% ДИ 43,0-52,3) и в 2014-2018 гг. – 65,5% (95% ДИ 59,2-71,7). Бешенство у других диких животных установлено в единичных случаях. Около 30% всех случаев зарегистрировано среди домашних плотоядных и менее 13% – среди сельскохозяйственных животных (таблица 1).

Бешенство среди диких животных регистрировалось несколько чаще в Республике Хакасия, чем в Красноярском крае – 61,6% (56,7-66,5) против 50,9 (45,8-54,4); доля собак и кошек, наоборот, была больше в Красноярском крае – 41,3% (37,0-45,6) против 20,2% (12,3-28,0) в Хакасии. Однако в целом не вызывает сомнений, что резервуаром инфекции служили дикие хищные млекопитающие.

По данным регистрации случаев бешенства по годам составлена серия картограмм, по по-

следовательности которых анализировали пространственную динамику эпизоотии. Картограммы в статье объединены за 3 – 4 года по периодам подъема заболеваемости (рисунки 2-4) и за весь период наблюдения (рисунок 5).

Первые очаги бешенства были выявлены в апреле 2002 г. в Минусинской котловине на правобережье Енисея на юге Красноярского края, сначала в Идринском, а затем Козульском и Курагинском районах в точках, удаленных друг от друга на 265 км. Уже на следующий год очаги зарегистрированы в Республике Хакасия на левобережье Енисея (в том числе в г. Абакан) и в нескольких районах Красноярского края, в том числе – вблизи границ с Кемеровской областью. Далее распространение бешенства происходило стремительно: в 2003 г. бешенство среди лисиц и собак подтверждено в городах Красноярске и Зеленогорске, их окрестностях, а также выявлены первые случаи в Канской лесостепи в долине р. Кан; к 2004 г. бешенство продвинулось вниз по Енисею на 230 км от Красноярска до места впадения р. Ангара. Таким образом, в течение трех лет после регистрации первого случая бешенство было выявлено во всех межгорных степных и лесостепных котловинах региона (Минусинской, Сыда-Ербинской, Назаровской, Чулымо-Енисейской и Канской). Число случаев бешенства на территориях, вовлеченных в эпизоотию, возрастало. Например, в Канской лесостепи в 2004 г. было выявлено 18 новых очагов (рисунок 2).

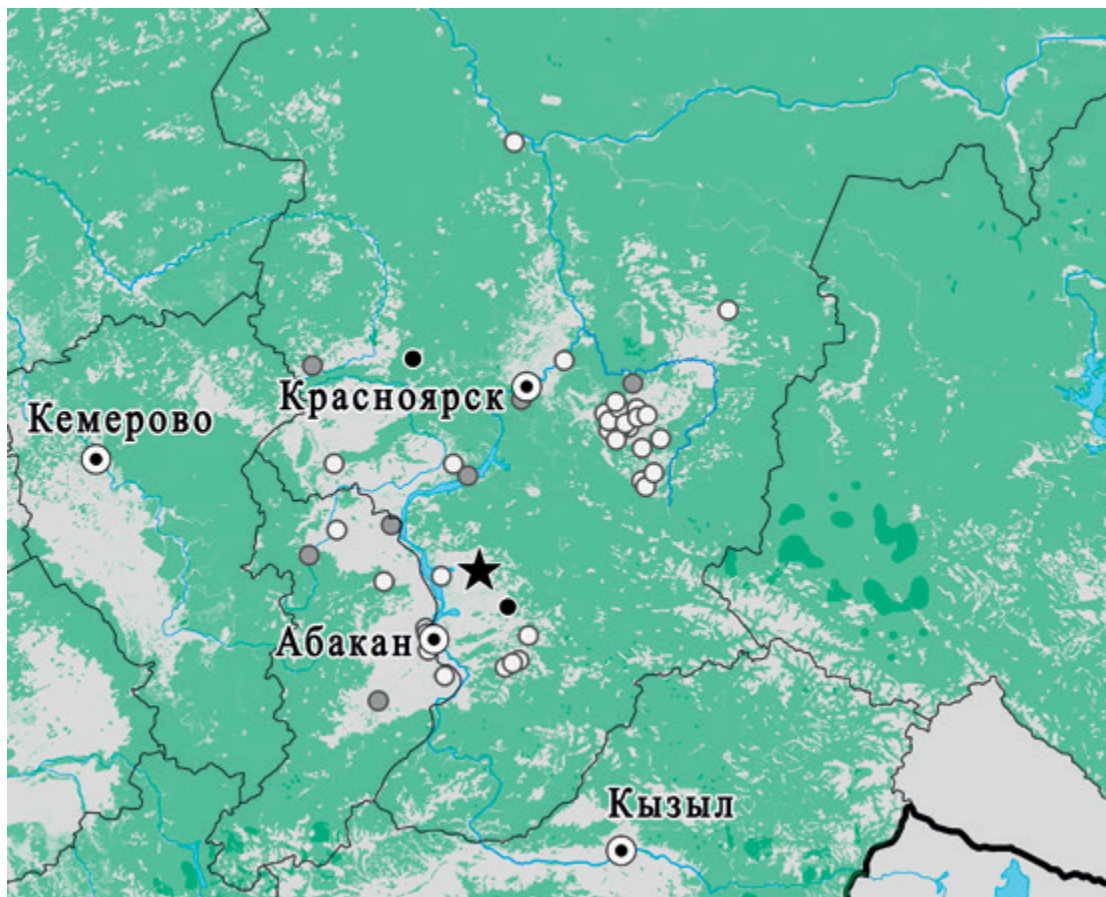
В 2005-2007 гг. заболеваемость регистрировалась практически на всех ранее пораженных территориях, но число случаев уменьшилось.

Рисунок 2.

Распространение бешенства на территории Республики Хакасия и Красноярского края в 2002-2004 гг. (звездочкой обозначен первый очаг, выявленный в 2002 г., черные точки – другие случаи за 2002 г., серые – 2003 г., белые – 2004 г.)

Figure 2.

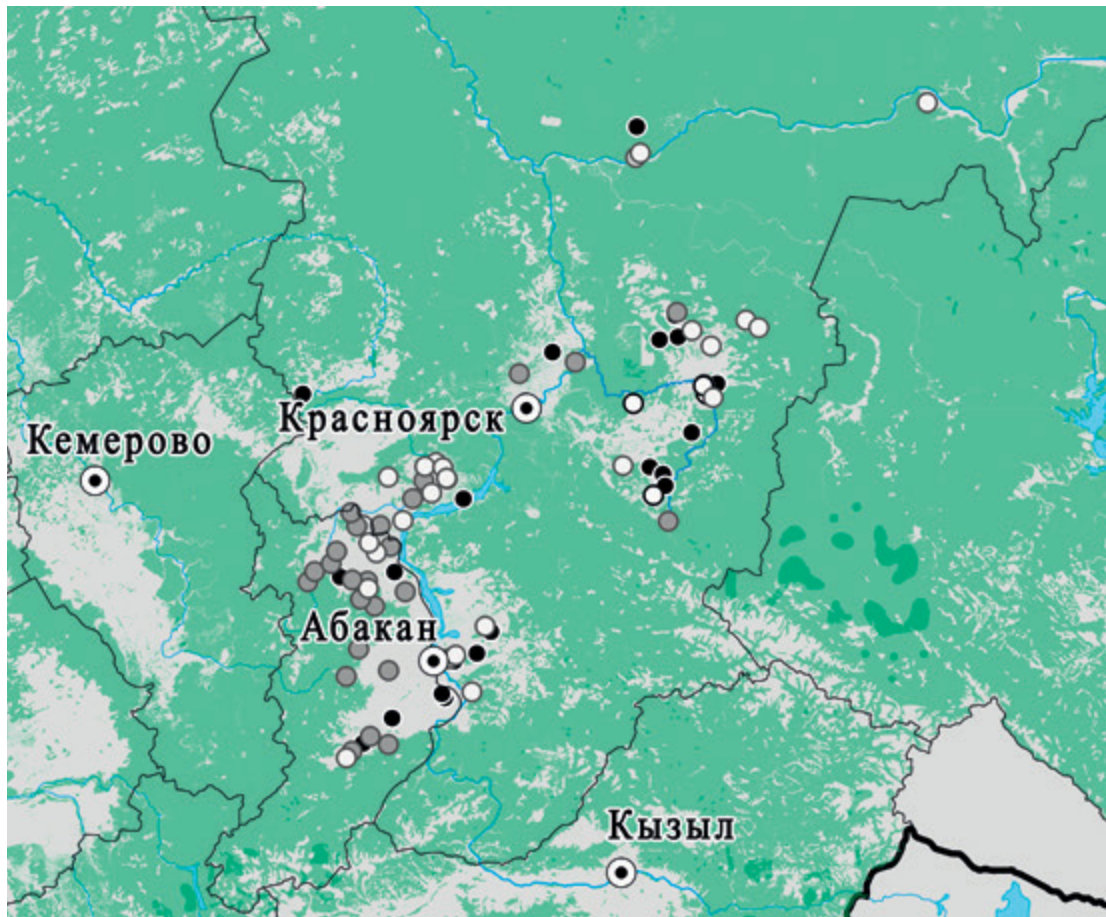
Spread of rabies in Republic of Khakassia and Krasnoyarsk Region during 2002-2004. Star denotes the first revealed focus (2002) while black, grey, and white dots denote other cases registered in 2002, 2003, and 2004, respectively

**Рисунок 3.**

Распространение бешенства на территории Республики Хакасия и Красноярского края в 2007-2009 гг. (черные точки – другие случаи за 2007 г., серые – 2008 г., белые – 2009 г.)

Figure 3.

Spread of rabies in Republic of Khakassia and Krasnoyarsk Region during 2007-2009. Black, grey, and white dots denote cases registered in 2007, 2008, and 2009, respectively



В 2008 г. зарегистрирован подъем заболеваемости, сначала в Хакасии на левобережье Енисея с ухудшением ситуации в 2009 г. на правобережье и в Канской лесостепи. Наблюдалось продвижение инфекции на периферийные участки котловин и по долине реки Ангара за пределы лесостепи: самая восточная точка отмечена в 60 км от границы с Иркутской областью (**рисунок 3**).

В 2010-2011 гг. отмечены наиболее удаленные на север точки регистрации бешенства в долине Енисея ниже впадения в него р. Ангара, а также увеличение числа случаев на самом юге Минусинской котловины. После 2012 г. заболеваемость снижалась в основном за счет уменьшения числа случаев в Красноярском крае. С 2013 по 2016 гг. бешенство не регистрировалось в Канской котловине и севернее Красноярска. В этот период эпизоотия продолжалась преимущественно на территории Хакасии и на западе Красноярского края в районе Ачинска и Назарово в долине р. Чулым. В 2016 г. выявлены очаги в Минусинской котловине на правобережье в районе, где в 2002 г. были зарегистрированы первые случаи (**рисунок 4**). С 2017-2018 гг. бешенство вновь распространилось в Канскую ле-

состепь и по Енисею севернее Красноярска.

В итоге с 2002 по 2016 гг. очаги бешенства были зарегистрированы практически на всей территории, занятой степными и лесостепными ландшафтами. С наибольшим постоянством заболевание выявлялось в пределах Минусинской, Чулымо-Енисейской и Назаровской котловин, с перерывами в несколько лет – в Канской лесостепи. На северо-восток бешенство в отдельные годы проникало на сотни км от места регистрации первых случаев по долинам крупных рек (**рисунок 5**). Наиболее удаленные на северо-восток случаи (севернее 57°30' с.ш.) регистрировались в основном среди домашних животных (20 – собаки, 2 – кошки, по 1 – волк и лисица).

Новые случаи выявлялись на расстоянии от 30 до 312 км от первичных очагов, зарегистрированных в предыдущем году. Средняя скорость распространения (по 50 промерам) составила $142,9 \pm 63,7$ км за отрезок времени от 1-го до 2-х лет (коэффициент вариации 44,6%). Максимальные расстояния: 220 км (волк, 2003-2004 гг.); 312 км (лисица, 2016-2017 гг.).

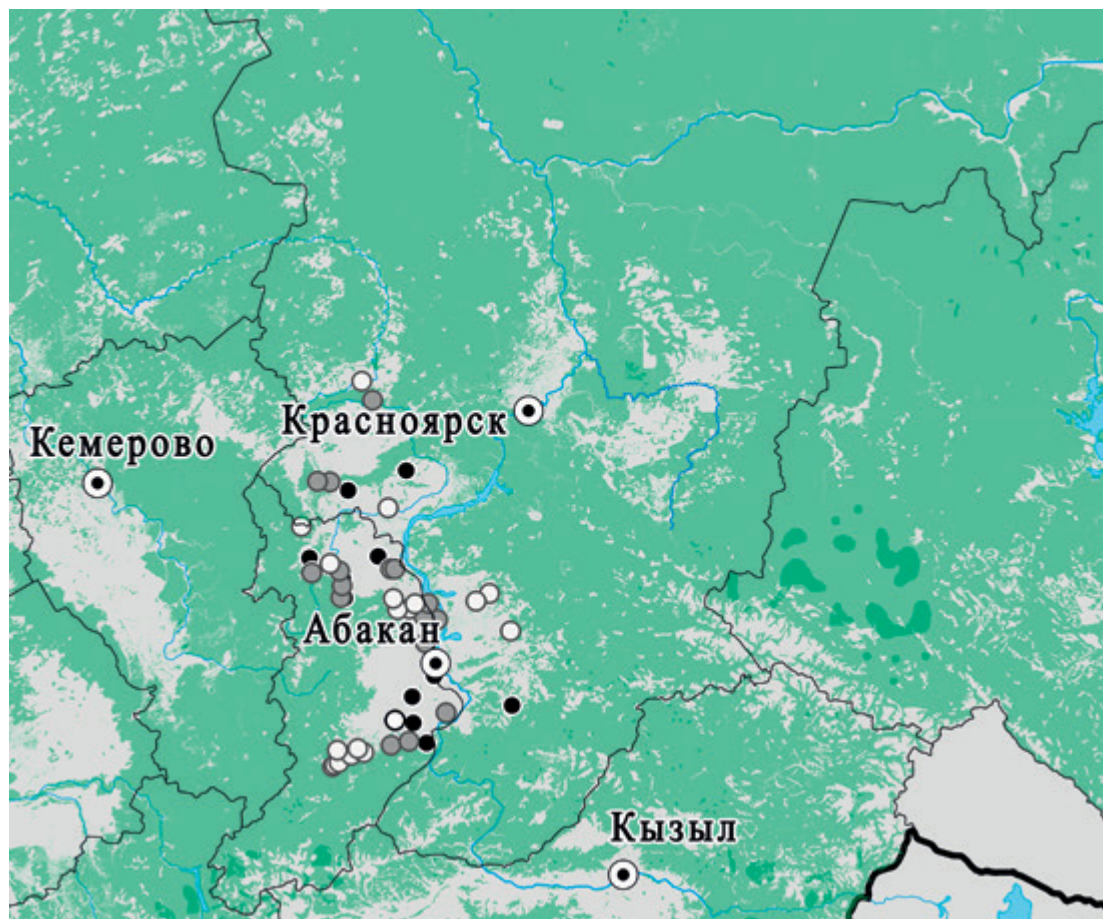
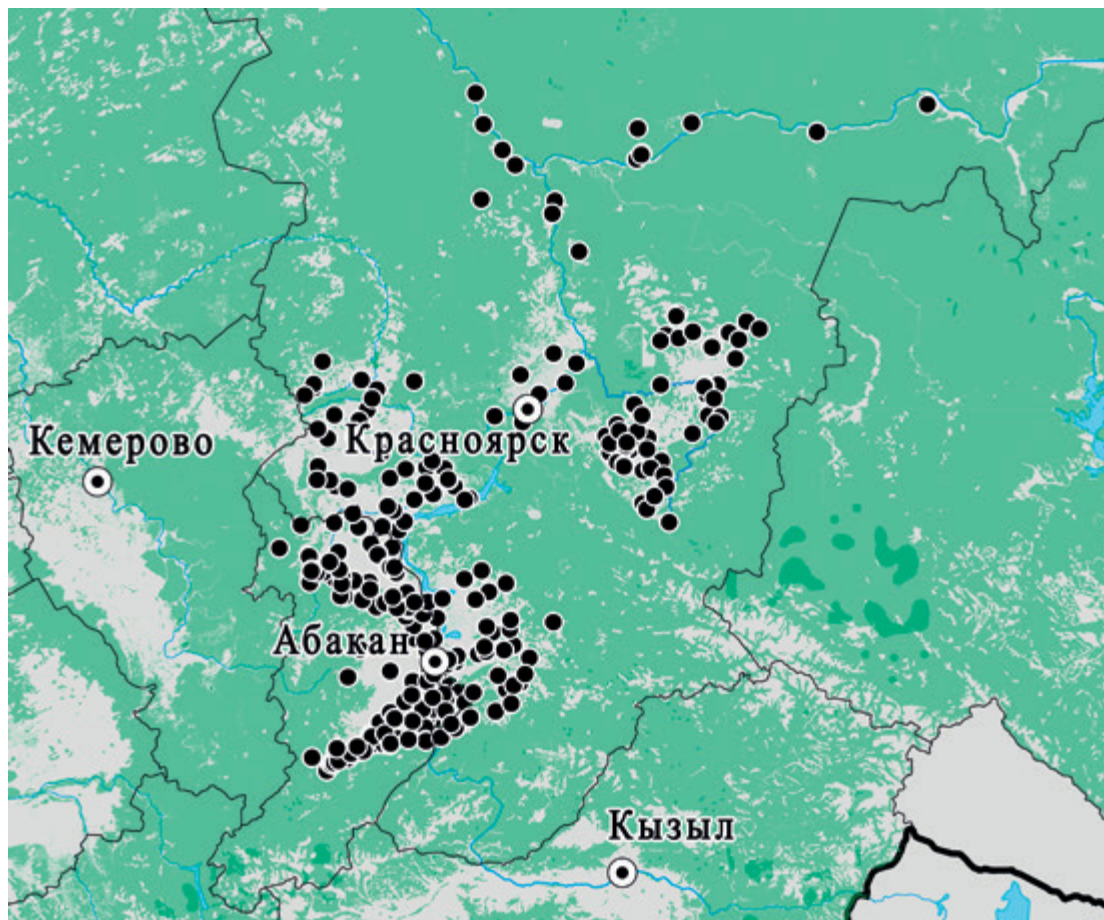


Рисунок 4. Распространение бешенства на территории Республики Хакасия и Красноярского края в 2014-2016 гг. (черные точки – 2014 г., серые – 2015 г., белые – 2016 г.)

Figure 4. Spread of rabies in Republic of Khakassia and Krasnoyarsk Region during 2014-2016. Black, grey, and white dots denote cases registered in 2014, 2015, and 2016, respectively

Рисунок 5.
Распространение
бешенства на тер-
ритории Республики
Хакасия и Краснояр-
ского края (суммар-
но за 2002-2018 гг.)

Figure 5.
Spread of rabies in
Republic of Khakassia
and Krasnoyarsk Re-
gion during 2002-2018



Обсуждение

На основании экологических предпосылок ранее предполагалось, что вирус бешенства может циркулировать среди диких животных в Приенисейских лесостепях. Параметры численности и плотности населения хищных млекопитающих семейства собачьих, прежде всего лисицы, допускали такую возможность [7,8]. Острова степных и лесостепных ландшафтов в межгорных котловинах Восточной Сибири благоприятны для развития сельского хозяйства. Здесь сосредоточены пахотные земли, поголовье сельскохозяйственных животных и проживает основная часть сельского населения региона [9,10]. Сочетание перечисленных условий определяет актуальность проблемы бешенства для этой части Сибири.

Природный очаг сформировался в результате заноса варианта вируса бешенства, адаптированного к лисице, что подтверждается результатами генотипирования. Вирус, выделенный во время первой вспышки в 2002 г. на юге Красноярского края, был наиболее близок к изолятам из Центрально-Тувинской степной котловины [14]. В результате дальнейших исследований было подтверждено генетическое сходство изолятов

из Хакасии и Красноярского края с вирусами, циркулирующими в республике Тыва, в Монголии и Западной Сибири [15]. На основании этих данных предполагалось, что занос вируса бешенства произошел из Тывы либо из лесостепных районов Кемеровской области [6,7,14]. Картограммы, представленные в статье, демонстрируют географическую близость соседних лесостепных территорий.

Последовательность дальнейших событий представляет значительный теоретический интерес для понимания закономерностей распространения вируса в популяции восприимчивого хозяина. Роль основных экологических барьеров для распространения вируса здесь, очевидно, играют горные хребты, покрытые таежными лесами, мало благоприятными для обитания лисицы. Особенности горного рельефа принимались во внимание при проведении кампаний оральной вакцинации лисиц в Центральной Европе [3]. Межгорные котловины Приенисейской Сибири связаны сетью рек, замерзающих зимой, которые могут служить экологическими руслами для распространения хищных млекопитающих и вируса бешенства [2,3,7]. Результаты данного исследо-

вания наглядно демонстрируют значение этих экологических факторов и тесную связь вспышек бешенства с лесостепными ландшафтами. Обращает на себя внимание высокая скорость распространения вируса бешенства по территории: в течение первых трех лет после регистрации первого случая в эпизоотию были вовлечены все благоприятные местообитания, а больные бешенством животные обнаруживались на расстоянии более 400 км от первичного очага. По серии картограмм прослеживается распространение инфекции на периферийные участки лесостепи с прекращением там регистрации случаев в последующем, при сохранении циркуляции вируса в наиболее крупных по площади лесостепных котловинах. Такая «пульсирующая» пространственно-временная динамика эпизоотий достаточно четко проявлялась на протяжении 15 лет наблюдений. Это дает возможность, в соответствии с работой Г.Б. Малькова [11], выделить ядро очага в пределах Минусинской, Назаровской и Чулымо-Енисейской котловин, а также зону выноса инфекции в Канской лесостепи и интразональных ландшафтах по долинам крупных рек.

Очевидно, что в перспективе на модели этой территории имеется возможность получить новые научные данные о функционировании природных очагов бешенства с использованием методов филогенетического анализа и компьютерного моделирования, как это было показано в других районах мира [16].

Результаты исследования могут быть использованы на практике при планировании мероприятий по надзору и контролю за бешенством с перспективой эрадикации этого очага. Такая возможность представляется вполне реальной с помощью оральной вакцинации лисиц [3]. Можно рассчитывать на высокую эффек-

тивность этого метода с учетом относительной изолированности очага и данных об особенностях пространственной динамики вспышек. В заключение необходимо отметить важную эпидемиологическую особенность очага: случаев заболевания людей за период наблюдения с 2002 г. здесь не зарегистрировано.

Заключение

После заноса инфекции, зарегистрированного в 2002 г., эпизоотия бешенства в течение трех лет распространилась во все степные и лесостепные котловины Приенисейской Сибири, благоприятные для ведения сельского хозяйства. В последующем сформировалась «пульсирующая» в пространстве популяция вируса с ядром очага в Минусинской и Чулымо-Енисейской котловинах и зоной выноса в Канской лесостепи. Распространение бешенства за пределы межгорных котловин происходило по долинам крупных рек со средней скоростью около 150 км в год. Динамика эпизоотии, наглядно отображенная на картах, может быть востребована для организации мероприятий по борьбе с бешенством, включая оральную вакцинацию лисиц.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Shabejkin AA, Zajkova ON, Gulyukin AM. Overview of the epizootic situation on rabies for 2015 in the Russian Federation. *Veterinary in Kuban*. 2016; (4): 4-6. Russian (Шабейкин А.А., Зайкова О.Н. Гулюкин А.М. Обзор эпизоотической ситуации по бешенству в Российской Федерации за период с 1991 по 2015 годы // Ветеринария Кубани. 2016. №4. С. 4-6).
2. Bourhy H, Kissi B, Audry L, Smreczak M, Sadkowska-Todys M, Kulonen K, et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. *J Gen Virol*. 1999; 80(10): 2545-2557.
3. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter T C, et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013; 368(1623): 20120142. doi: 10.1098/rstb.2012.0142.
4. Gribanova LYa, Malkov GB. Variability of epizootic pressure in natural foci of rabies in the steppe and forest-steppe of Western Siberia. *Questions of natural foci of the diseases*. Alma-Ata, 1978; (9): 107-111. Russian (Грибанова Л.Я., Мальков Г.Б. Изменчивость эпизоотической напряженности в природных очагах бешенства в степи и лесостепи Западной Сибири // Вопросы природной очаговости болезней. Алма-Ата. 1978. №9. С. 107-111).
5. Sidorov GN, Poleschuk EM, Sidorova DG. Natural foci

- of rabies in Russia in XX and beginning of XXI centuries. *Veterinary Pathology*. 2004; (3): 86-101. Russian (Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Сидорова Д.Г. Природные очаги бешенства в России в XX – начале XXI веков // Ветеринарная патология. 2004. №3. С. 86-101).
6. Sidorova DG, Sidorov GN, Poleschuk EM, Kolychev NM. Rabies in East Siberia in XX- beginning XXI. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007; 3S (55): 168-172. Russian (Сидорова Д. Г., Сидоров Г. Н., Полещук Е. М., Колычев Н.М. Бешенство в Восточной Сибири в XX – начале XXI веков // Acta Biomedica Scientifica. 2007. 3S (55). С. 168-172).
 7. Poleschuk EM, Botvinkin AD, Tkachev SE, Sidorov GN, Demchin PM, Shmatova LV, et al. Rabies of wild animals in the south of Eastern Siberia at the beginning of the XXI century. *Journal of Infectious Disease Pathology*. 2010; T.17. (3): 112-114. Russian (Полещук Е.М., Ботвинкин А.Д., Ткачев С.Е., Сидоров Г.Н., Демчин П.М., Шматова Л.В. и др. Бешенство диких животных на юге Восточной Сибири в начале XXI века // Журнал инфекционной патологии. Иркутск. 2010. Т. 17. № 3. С. 112-114).
 8. Kuzmin IV. An arctic fox rabies virus strain as a cause of human rabies in Russian Siberia. *Arch Virol*. 1999; 144: 627-629.
 9. Bazhenova OI. The landscape-climatic types of exogenous relief-formation systems in subarid areas of southern Siberia. *Geography and Natural Resources*. 2006; (4): 57-65. Russian (Баженова О.И. Ландшафтно-климатические типы систем экзогенного рельефообразования субаридных районов юга Сибири // География и природные ресурсы. 2006. № 4. С. 57-65).
 10. Geographical description of Eastern Siberia. Available at: <https://vostok-sibir.ru/centralno-krasnoyarskiy-rajon/228-kanskaya> (accessed 14.05.2019). Russian (Географическое описание Восточной Сибири).
 11. Mal'kov GB. On the structure of the natural focus of rabies. In: *Issues of infectious pathology*. Omsk, 1973; 28-32. Russian (Мальков Г.Б. О структуре природного очага бешенства // Вопросы инфекционной патологии. Омск, 1973. С. 28-32).
 12. Sidorov GN, Savitskiy VP, Botvinkin AD. Landscape distribution of carnivorous mammals of the canine family (Canidae) as a factor in the formation of the rabies virus range in the southeast of the USSR. *Zoology Journal*. 1983; 62(5): 761-770. Russian (Сидоров Г.Н., Савицкий В.П., Ботвинкин А.Д. Ландшафтное распределение хищных млекопитающих семейства собачьих (Canidae) как фактор формирования ареала вируса бешенства на юго-востоке СССР // Зоологический журнал. 1983. 62(5). С. 761-770).
 13. Botvinkin AD, Sidorov GN. On the minimum number of hosts required for the continuous circulation of the rabies virus. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1993; 13(4): 48-50. Russian (Ботвинкин А.Д., Сидоров Г.Н. О минимальной численности хозяев, необходимой для непрерывной циркуляции вируса бешенства // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 1993. 13(4). С. 48-50).
 14. Botvinkin AD, Kuzmin IV, McElhinney LM, Johnson N, Fooks AR. The diversity of rabies virus in Russia demonstrated by anti-nucleocapsid monoclonal antibody application and limited gene sequencing. *Dev Biol*. 2006; 125: 79-90.
 15. Deviatkin AA, Lukashev NL, Poleschuk EM, Dedkov VG, Tkachev SE, Sidorov GN, et al. The phylogenetics of the rabies virus in the Russian Federation. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171855. doi: 10.1371/journal.pone.0171855.
 16. Biek R, Henderson JC, Waller LA, Rupprecht CE, Real LA. A high-resolution genetic signature of demographic and spatial expansion in epizootic rabies virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (19): 7993-7998.

Сведения об авторах

Зарва Иван Дмитриевич, аспирант и ассистент кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, сбор данных, компьютерное картографирование, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4225-5998

Ботвинкин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание и корректировка статьи.

ORCID: 0000-0002-0920-1330

Горяев Дмитрий Владимирович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0001-6450-4599

Демчин Петр Михайлович, директор ГКУ «Краевая ветеринарная лаборатория» по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-2040-3582

Authors

Ivan D. Zarva, Senior Researcher, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University, Russian Federation.

Contribution: designed the study, data collection, computer cartography, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4225-5998

Prof. Alexandr D. Botvinkin, MD, DSc, Professor, Head of the Department Epidemiology, Irkutsk State Medical University, Russian Federation, Russian Federation.

Contribution: designed the study, wrote and corrected the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0920-1330

Dmitry V. Goryaev, Head of the Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0001-6450-4599

Petr M. Demchin, Head of the Regional Veterinary laboratory in Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0002-2040-3582

Galina M. Dmitrieva, PhD, Head of the Department Epidemiology, Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0001-6450-4599

Дмитриева Галина Михайловна, к.м.н., заведующий
эпидемиологическим отделом Управления Роспотребнадзора
по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0001-6450-4599

Зайкова Татьяна Анатольевна, директор ГКУ «Хакасская
ветеринарная лаборатория», г. Абакан, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0001-6251-6828

Луценко Галина Викторовна, вирусолог ГКУ «Хакасская
ветеринарная лаборатория», г. Абакан, Россия.

Вклад в статью: исследование образцов головного мозга на
бешенство.

ORCID: 0000-0001-6268-5128

Романова Татьяна Геннадьевна, руководитель Управления
Роспотребнадзора по Республике Хакасия, г. Абакан, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-2690-7378

Русин Максим Владимирович, начальник отдела
эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора
по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0001-5481-2790

Сорокина Ольга Валиахметовна, эпидемиолог ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии» по Красноярскому краю,
г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0003-4503-9331

Сутурина Юлия Эдуардовна, заместитель начальника отдела
эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по
Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0003-1624-8839

Шалгинова Елена Юрьевна, начальник отдела
эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора
по Республике Хакасия, г. Абакан, Россия.

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0003-1379-3305

Шматова Лидия Викторовна, вирусолог ГКУ «Краевая
ветеринарная лаборатория» по Красноярскому краю,
г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: исследование образцов головного мозга на
бешенство.

ORCID: 0000-0002-1466-5885

Корреспонденцию адресовать:

Ботвинкин Александр Дмитриевич
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
botvinkin_ismu@mail.ru

Для цитирования:

Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д., Горяев Д.В., Демчин П.М.,
Дмитриева Г.М., Зайкова Т.А., Луценко Г.В., Романова Т.Г.,
Русин М.В., Сорокина О.В., Сутурина Ю.Э., Шалгинова
Е.Ю., Шматова Л.В. Анализ распространения бешенства в
островных лесостепях Восточной Сибири на основе ГИС-
технологий // Фундаментальная и клиническая медицина.
2019. Т. 4, № 2. С. 48-57. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-48-57>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Tatyana A. Zaykova, Head of the Reginal veterinary laboratory in
Republic of Khakasia, Abakan, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0001-6251-6828

Galina V. Lutcenko, Virologist of the Reginal veterinary
laboratory in Republic of Khakasia, Abakan, Russian Federation.

Contribution: tested brain samples on rabies.

ORCID: 0000-0001-6268-5128

Tatyana G. Romanova, Head of the Federal Service on
surveillance for consume rights protection and human well-being
in Republic of Khakasia, , Abakan, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0002-2690-7378

Maksim V. Rusin, Head of the Federal Service on surveillance for
consume rights protection and human well-being in Krasnoyarsk
Region, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0001-5481-2790

Olga V. Sorokina, epidemiologist, Center for Hygiene and
Epidemiology in Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk, Russian
Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0003-4503-9331

Ylia E. Suturina, Vice-shief of the Federal Service on surveillance
for consume rights protection and human well-being in
Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0003-1624-8839

Elena Yu. Shalginova, Head of the Federal Service on
surveillance for consume rights protection and human well-being
in Republic of Khakasia, , Abakan, Russian Federation.

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0003-1379-3305

Lidia V. Shmatova, Virologist of the Regional Veterinary
laboratory in Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk, Russian
Federation.

Contribution: tested brain samples on rabies.

ORCID: 0000-0002-1466-5885

Corresponding author:

Alexandr D. Botvinkin
1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation
botvinkin_ismu@mail.ru

For citation:

Ivan D. Zarva, Alexandr D. Botvinkin, Dmitry V. Goryaev, Petr
M. Demchin, Galina M. Dmitrieva, Tatiana A. Zaykova, Galina
V. Lutcenko, Tatiana G. Romanova, Maksim V. Rusin, Olga
V. Sorokina, Yulia E. Suturina, Elena Yu. Shalginova, Lidia V.
Shmatova. Geographic information system analysis of rabies
spread in island forest-steppe of East Siberia. Fundamental
and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 48-57. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-48-57>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-58-65

ХАРАКТЕРИСТИКА СВОЙСТВ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

С.А. КУЗЬМЕНКО^{1,2}, Н.И. БРЕЖНЕВА³, А.Е. ГОНЧАРОВ⁴, А.В. ТУТЕЛЬЯН⁵

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

²ГАУЗ КО «Клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

³ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Россия

⁵ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва, Россия

ORIGINAL RESEARCH

FEATURES OF NOSOCOMIAL *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* POPULATION

SVETLANA A. KUZMENKO^{1,2}, NADEZHDA I. BREZHNEVA³, ARTEMY E. GONCHAROV⁴, ALEXEY V. TUTELYAN⁵

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Russian Federation

³Regional Pediatric Clinical Hospital (21, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650056), Russian Federation

⁴Metchnikoff North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint-Petersburg, 191015), Russian Federation

⁵Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogirevskaya Street, Moscow, 111123), Russian Federation

Резюме

Цель. Определить распространенность у пациентов детского возраста резистентных к антимикробным препаратам и dormantных форм *Klebsiella pneumoniae*.

Материалы и методы. Исследование проводилось в детском многопрофильном стационаре Кемеровской области с 2013 по 2018 годы. Изучена диско-диффузионным методом и методом серийных разведений с определением минимальных ингибирующих концентраций анализатором Vitek 2 Compact чувствительность 485 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам. Выполнено RAPD-типирование 34 культур *Klebsiella pneumoniae* с использованием программы Total Lab. Количественным методом серийных разведений проведено исследование чувствительности 42 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к спиртосодержащим антисептикам и 76 штаммов к дезинфицирующим средствам, оценка чувствительности 24 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к 4 сериям бактериофагов методом Аппельмана. Определение уровня персистеров в 39 клинических изоля-

тах *Klebsiella pneumoniae* проводили в соответствии с методикой N. Kaldalu и соавт.

Результаты. *Klebsiella pneumoniae* в этиологически значимых количествах чаще всего выделялась из кишечника (826,41 на 1000 пациентов) [95% ДИ=80,24 – 84,80], глотки (33,96 на 1000) [95% ДИ=2,38–4,56]. Колонизация нескольких локусов одновременно составила 18,22 на 1000 пациентов [95% ДИ=4,42 – 7,22]. Установлена преимущественная циркуляция клональной линии А. Подавляющее большинство *Klebsiella pneumoniae* (92,76%) были резистентны к ампициллину. Минимальная доля резистентных штаммов была выявлена к карбапенемам и составила 3,41% – к имипенему и 4,25% – к меропенему. Треть штаммов (31,22%) – резистентны к амоксициллину с клавулановой кислотой, 34,90% штаммов продуцировали β-лактамазу расширенного спектра. Доля резистентных штаммов к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) составила 29,11% и 28,32% соответственно. К цефоперазону-сульбактаму резистентные штаммы встречались в 2,5 раза реже – 9,43% (p<0,0001). Доля резист-

стентных штаммов к аминогликозидам составляла 14,35% – к нетилмицину и 15,06% – к амикацину, 20,71% – к гентамицину. Доля *Klebsiella pneumoniae* с высокой чувствительностью к поливалентному бактериофагу – всего лишь 6,81%. Исследуемые спиртосодержащие антисептики для обработки рук в 50% исследований оказались неэффективными в разведении 1:16. Абсолютно устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae* к дезинфицирующим средствам выявлено не было. Выявлены клетки персисторы, формирующие дормантные формы.

Заключение. Госпитальная популяция *Klebsiella pneumoniae* характеризовалась преимущественной циркуляцией клональной линии А, с продукцией β-лактамаз расширенного спектра у трети штаммов, резистентностью к ампициллину у подавляющего числа изолятов, резистентностью к бактериофагу и способностью формировать дормантные формы.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, клональная структура, клетки-персисторы, резистентность, антимикробные средства.

Abstract

Aim. To determine the prevalence of resistant and dormant forms of *Klebsiella pneumoniae* in pediatric patients.

Materials and Methods. The study was conducted in the Regional Pediatric Clinical Hospital from 2013 to 2018. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains (n = 485) was studied by the disk diffusion test and using serial dilutions to identify minimum inhibitory concentration (Vitek 2 Compact). RAPD-typing of 34 *Klebsiella pneumoniae* was performed using the Total Lab program. In addition, we studied susceptibility of 42 and 76 *Klebsiella pneumoniae* strains to antiseptics and disinfectants, respectively. Sensitivity of 24 *Klebsiella pneumoniae* strains to 4 series of bacteriophages was measured using the Appelman method. Persistence of 39 of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates was carried out by Kaldalu method.

Results. *Klebsiella pneumoniae* was most frequently found in the intestines (826.41 per 1000 patients, 95% CI = 80.24-84.80) and the throat (33.96 per 1000, 95% CI = 2.38-4.56). Colonization of multiple loci was identified in 18.22 per 1000 patients (95% CI = 4.42-7.22). The dominant circulation of clonal line A was established. The vast majority of *Klebsiella pneumoniae* strains (92.76%) were ampicillin-resistant. The minimal proportion of resistant

strains was found for carbapenems, being 3.41% for imipenem and 4.25% for meropenem. One third of the strains (31.22%) were resistant to amoxicillin combined with clavulanic acid, and 34.90% of the strains produced extended-spectrum β-lactamase. The share of resistant strains to third-generation cephalosporins (cefotaxime and ceftazidime) was 29.11% and 28.32%, respectively. For cefoperazone-sulbactam, resistant strains were found in 9.43%. Proportion of the strains resistant to aminoglycosides was 14.35% to netilmicin, 15.06% to amikacin, and 20.71% to gentamicin. The proportion of *Klebsiella pneumoniae* with high sensitivity to polyvalent bacteriophage was only 6.81%. Studied alcohol-based hand antiseptics were not effective at a 1:16 dilution in half of the experiments. Certain strains of *Klebsiella pneumoniae* were absolutely resistant to disinfectant, and persistent microorganisms forming dormant forms were also revealed.

Conclusion. The hospital population of *Klebsiella pneumoniae* was characterized by the predominant circulation of clonal line A which exhibited production of a wide β-lactamase spectrum, demonstrated ampicillin and bacteriophage resistance, and frequently evolved into dormant forms.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, clonal structure, persistors, resistance, antimicrobial agents.

Введение

Бактерии рода *Klebsiella* являются частой причиной возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1, 2, 3]. По данным отечественных и зарубежных исследований, существует реальная угроза формирования и распространения резистент-

ных штаммов бактерий рода *Klebsiella* среди пациентов медицинских организаций, что приводит к развитию серьезных осложнений и повышает риск летального исхода [4].

Развитие современных медицинских технологий приводит к изменению характера и интенсивности проявлений эпидемического про-

цесса, постоянное давление антимикробных средств сопровождается распространением дормантных форм бактерий. Метаболически инертные микроорганизмы (персисторы) обладают способностью ускользать от воздействия любых антибиотиков [5,6]. Известно, что персисторы могут составлять более 10% всех микробных клеток и поддерживать сохранение возбудителя [7,8, 9].

Мониторинг и анализ госпитальной популяции *Klebsiella pneumoniae* является важнейшей задачей госпитального эпидемиолога для оценки риска внутрибольничного инфицирования и формирования госпитальных клонов.

Цель исследования

Определить распространенность резистентных к антимикробным препаратам и персистирующих форм *Klebsiella pneumoniae* у пациентов детского возраста.

Материалы и методы

Исследование проводилось в детском многопрофильном стационаре Кемеровской области с 2013 по 2018 годы. Для оценки клональной структуры выполнено RAPD-типирование 34 культур *Klebsiella pneumoniae* с использованием программы Total Lab (Bionumerics). Антибиотико-резистентность изучена у 485 штаммов *Klebsiella pneumoniae* диско-диффузионным методом и методом серийных разведений с определением минимальных ингибирующих концентраций анализатором Vitek 2 compact (Франция) в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2015 г., 2 издание. Продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) изоляты *Klebsiella pneumoniae* определяли диско-диффузионным методом с применением цефотаксима и цефтазидима как отдельно, так и в комбинации с клавулановой кислотой. Для контроля качества БЛРС тестов использовали штаммы *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603. Количественным методом серийных разведений проведено исследование чувствительности 42 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к спиртосодержащим антисептикам и 118 штаммов к дезинфицирующим средствам. Исследование проведено в соответствии с Клиническими рекомендациями «Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к ан-

тимикробным препаратам в медицинских организациях» (2015 г.). Исследованы современные дезинфицирующие средства отечественного производителя из разных химических групп, в т.ч. гуанидины с рН (9,5), кислотосодержащее средство с рН (3,6) и комбинированный препарат с содержанием солей и кислот с рН (8,5). Концентрация и экспозиция используемых растворов дезинфицирующих средств применялась в соответствии с инструкцией завода-производителя и режимов, используемых в детском многопрофильном стационаре. Доля спиртов в исследуемых образцах антисептиков составляла от 60 до 75%.

Изучена чувствительность 24 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к 4 сериям бактериофагов методом Аппельмана (производитель ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России): бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный: серии У37, П 252, П 255, бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный: серия П 258.

Определение уровня персисторов среди 39 клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* проводили в соответствии с методикой N.Kaldalu и соавт. [10]. Культуру исследуемого штамма выращивали 16-18 часов в пробирках с бульоном Лурия (ЛБ) на шейкере (220 об/мин.) при 37°C, после чего культуру разводили ЛБ в 1000 раз, переносили мерно в пробирки по 3 мл, помещали на шейкер (220 об/мин) и культивировали при 37°C с мониторингом оптической плотности культуры на фотометре каждые 30 мин. Длительность культивирования устанавливали для каждого штамма (от 1,5 до 2,5 часов) по достижению оптической плотности бактериальной суспензии равной 0,05 – 0,08 при 620 нм, что соответствует $1-3 \times 10^8$ КОЕ/мл (стандартизованная культура), затем определяли число КОЕ в 1 мл суспензии бактериальной культуры. На следующем этапе к стандартизованной культуре добавляли ципрофлоксацин в конечной концентрации, равной 12,5-кратной величине МПК в 1 мл бактериальной суспензии. Смесь хорошо перемешивали, инкубировали в шейкере (220 об/мин) при 37°C. Через 1,5 и 3,5 часа от начала инкубации проводили контроль антибактериального действия ципрофлоксацина путем определения количества выживших колоний. Параллельно через 3,5 часа от начала инкубации отбирали пробы, содержащие клетки-персисторы испытуемого штамма (3,5 часа – точка отбора клеток-персисторов). Все коло-

нии бактерий, выросшие на 2-3-и сутки на ЛА (после обработки исходной культуры ципрофлоксацином в течение 3,5 часа), подвергали изучению на видовую принадлежность и чувствительность к ципрофлоксацину. В случае если выросшая культура бактерий соответствовала исходной культуре по фенотипическим признакам и уровню чувствительности к ципрофлоксацину, то предполагалось, что выделены клетки-персисторы изучаемого штамма *Klebsiella pneumoniae*.

Статистическая обработка данных проводилась с учетом характера распределения. Полученные данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому для определения статистической значимости различий сопоставляемых совокупностей использовались непараметрические критерии оценки результатов исследования. Различия между группами оценивались при помощи критерия χ^2 и признавались статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$. Использован эпидемиологический калькулятор WinPEPI, version 11.65. Статистическая обработка данных по определению клеток-персисторов выполнена при помощи программы GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jol-

la, CA, США).

Результаты и обсуждение

Klebsiella pneumoniae в этиологически значимых количествах чаще всего выделялась из кишечника (826,41 [95% ДИ=80,24 – 84,80] на 1000 пациентов), глотки (33,96 95% ДИ=2,38–4,56] на 1000). Колонизация нескольких локусов одновременно составила 18,22 [95% ДИ=4,42 – 7,22] на 1000 пациентов.

При оценке резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам выявлено, что подавляющее большинство (92,76%) были резистентны к ампициллину. Треть штаммов (31,22%) резистентны к амоксициллину с клавулановой кислотой, 34,90% штаммов продуцировали β -лактамазу расширенного спектра, что может свидетельствовать о высоком риске формирования госпитальных клонов *Klebsiella pneumoniae*.

Доля резистентных штаммов к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) составила 29,11% и 28,32% соответственно. К цефоперазону-сульбактаму резистентные штаммы встречаются в 2,5 раза реже – 9,43% ($p < 0,0001$), **таблица 1**.

При тестировании *Klebsiella pneumoniae* к аминогликозидам установлено, что доля резис-

Наименование Антибиотика <i>Antibiotic</i>	Всего исследовано <i>Total strains</i>	Из них резистентных <i>Resistant strains</i>	Доля резистентных штаммов (%) <i>Proportion of resistant strains</i>	95% ДИ 95% CI
Ампициллин <i>Ampicillin</i>	470	436	92,76	[90,06 – 94,78]
Амоксициллин- клавулановая кислота <i>Ampicillin/clavulanic acid</i>	474	148	31,22	[27,21 – 35,53]
Цефотаксим <i>Cefotaxime</i>	474	138	29,11	[25,20 – 33,36]
Цефтазидим <i>Ceftazidime</i>	413	117	28,32	[24,20 – 32,86]
Цефоперазон-сульбактам <i>Cefoperazone-sulbactam</i>	436	48	11,00	[8,40 – 14,30]
Имипенем <i>Imipenem</i>	410	14	3,41	[2,04 – 5,65]
Меропенем <i>Meropenem</i>	141	6	4,25	[1,96 – 8,97]
Ципрофлоксацин <i>Ciprofloxacin</i>	478	80	16,73	[13,66 – 20,34]
Амикацин <i>Amikacin</i>	478	72	15,06	[12,14 – 18,55]
Гентамицин <i>Gentamicin</i>	478	99	20,71	[17,32 – 24,57]
Нетилмицин <i>Netilmicin</i>	432	62	14,35	[11,36 – 17,97]

Таблица 1.
Доля резистентных к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в неонатологических отделениях за период 2013 – 2018 гг.

Table 1.
Proportion of antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in neonatal units in 2013-2018

Таблица 2.
Количество и структура использованных антибиотиков в неонатологических отделениях в 2017 г.

Table 2.
Total number and proportion of distinct antimicrobial agents used in neonatology units in 2017

Наименование групп антибиотиков <i>Antibiotic</i>	Количество использованных доз за 2017 год* <i>Total number of doses in 2017</i>	Доля (%) <i>Proportion</i>
Пенициллины <i>Penicillins</i>	2104	28,55
Аминогликозиды <i>Aminoglycosides</i>	2826	38,34
Карбапенемы <i>Carbapenems</i>	726	9,85
Цефалоспорины <i>Cefalosporins</i>	756	10,25
Цефалоспорины + ингибитор β - лактамаз <i>Cefalosporins + β-lactamase inhibitors</i>	957	12,98

Примечание: *данные по максимальной суточной дозе.

*maximum daily dose

стентных штаммов составляла 14,35% – к нетилмицину, 15,06% – к амикацину, 20,71% – к гентамицину. Следует отметить, что гентамицин в настоящее время используется в качестве базисной терапии при лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей. Нетилмицин в течение 2017 года не использовался в лечении, но на протяжении предыдущих лет входил в стандартную схему лечения новорожденных. Несмотря на то, что фторхинолоны крайне редко применяются в детской практике, в основном только по жизненным показаниям, тем не менее доля резистентных штаммов составила 16,73%. В неонатологических отделениях наблюдаемого детского многопрофильного стационара данная группа антибиотиков не используется с 2016 года.

Минимальная доля резистентных штаммов была выявлена к карбапенемам и составила 3,41% – к имипенему и 4,25% – к меропенему.

Анализ частоты использования различных групп антибиотиков с учетом назначения пациенту максимальной суточной дозы препарата выявил соотношение карбапенемы : цефалоспорины : ингибиторы β – лактамаз : пенициллины : аминогликозиды как 1:1,04:1,32:2,90:3,89 (таблица 2).

Формирование резистентности *Klebsiella pneumoniae* в зависимости от объемов используемых антибиотиков прослеживалось только в отношении группы пенициллинов.

Методом RAPD-типирования штаммов *Klebsiella pneumoniae* выявлены три клональные линии – А, В, С, с преимущественной циркуляцией линии А (рисунок 1).

В процессе изучения свойств резистентности *Klebsiella pneumoniae* к спиртосодержащим антисептикам для деконтаминации рук установлено, что из 42 исследований в 7,14 %

случаях эффективность препарата наблюдалась лишь в разведении 1:1. В 16,66% случаев *Klebsiella pneumoniae* демонстрировала резистентность в разведении 1:4. В разведении 1:8 доля резистентных штаммов составляла 40,47%, 1:16 – 50%, 1:32 – 64,28%, 1:64 – 78,57%, 1:128 – 85,71%.

Проведено определение чувствительности 118 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к дезинфицирующим средствам. Были использованы современные дезинфицирующие средства отечественного производителя из разных химических групп, в том числе гуанидины с рН (9,5), кислотосодержащее средство с рН (3,6) и комбинированный препарат с содержанием солей и кислот с рН (8,5). Концентрация и экспозиция используемых растворов дезинфицирующих средств применялась в соответствии с инструкцией завода-производителя и режимов, используемых в детском многопрофильном стационаре. Все исследованные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, в т.ч. 35,23 % штаммов, продуцирующих β -лактамазы, были чувствительны к дезинфицирующему средству, содержащему гуанидины. Доля резистентных *Klebsiella pneumoniae* к кислотосодержащим и комбинированным средствам с содержанием солей и кислот составила 40%. Устойчивых ко всем тестируемым дезинфицирующим средствам штаммов *Klebsiella pneumoniae* выявлено не было.

Доля *Klebsiella pneumoniae* с высокой чувствительностью к поливалентному клебсиеллезному бактериофагу составила всего лишь 6,81%, с низкой чувствительностью – 4,54%. Нелизабельные штаммы выявлены в 88,65% случаев.

Исследованные штаммы *Klebsiella pneumoniae* характеризовались различным со-

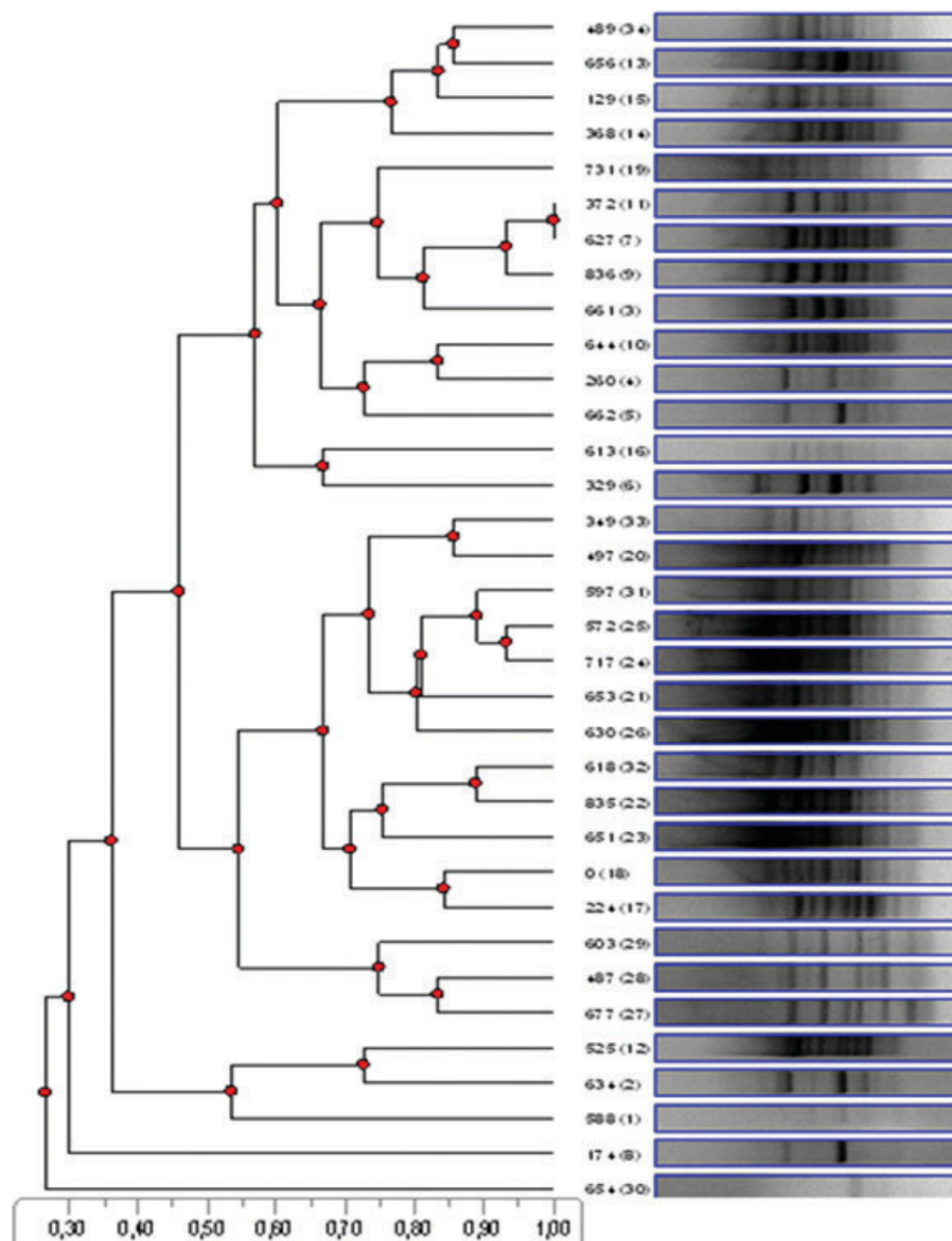


Рисунок 1.
RAPD-типирование
штаммов *Klebsiella
pneumoniae*.

Figure 1.
RAPD-typing of *Kleb-
siella pneumoniae*
strains

держанием персистирующих форм (от 1000 КОЕ/мл исходной суспензии до 520000 КОЕ/мл). Если в 1 мл суспензии культуры содержалось более 10000 колоний, эти штаммы было принято считать образующими большое количество персисторов. Согласно принятому критерию 79,49% штаммов от общего количества изученных образовывали персистирующие

формы, а штаммы, продуцирующие β -лактамазы образовывали персистирующие формы в 92,31% случаев.

Заключение

Госпитальная популяция *Klebsiella pneumoniae* характеризовалась преимущественной циркуляцией клональной линии А, с продукцией β – лак-

тамаз расширенного спектра у трети штаммов, резистентностью к ампициллину у подавляющего числа изолятов, резистентностью к клебсиеллезному бактериофагу и высокой способностью формировать персистирующие формы.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Sui W, Zhou H, Du P, Wang L, Qin T, Wang M, et al. Whole genome sequence revealed the fine transmission map of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates within a nosocomial outbreak. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 70. doi: 10.1186/s13756-018-0363-8.
2. Gao B, Li X, Yang F, Chen W, Zhao Y, Bai G, et al. Molecular epidemiology and risk factors of ventilator-associated pneumonia infection caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Front Pharmacol*. 10: 262. doi: 10.3389/fphar.2019.00262.
3. Apondi OE, Oduor OC, Gye BK, Kipkoech MK. High prevalence of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary teaching hospital in Western Kenya. *Afr J Infect Dis*. 2016; 10 (2): 89-95. doi: 10.21010/ajid.v10i2.3.
4. Arena F, Henrici De Angelis L, D'Andrea MM, Cannatelli A, Fossati L, Di Pilato V, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoviscous phenotype: A case report and literature review. *Virulence*. 2017; 8 (8): 1900-1908. doi: 10.1080/21505594.2017.1286439.
5. Li Y, Zhang L, Zhou Y, Zhang Z, Zhang X. Survival of bactericidal antibiotic treatment by tolerant persister cells of *Klebsiella pneumoniae*. *J Med Microb*. 2018; 67 (3): 273-281. doi: 10.1099/jmm.0.000680.
6. Salisbury AM, Woo K, Sarkar S, Schultz G, Malone M, Mayer DO, et al. Tolerance of Biofilms to Antimicrobials and Significance to Antibiotic Resistance in Wounds. *Surg Technol Int*. 2018; 33: 59-66.
7. Marcus V, Niza B, Takita M, De Souza AA. The MqsRA toxin-antitoxin system from *Xylella fastidiosa* plays a key role in bacterial fitness, pathogenicity, and persister cell formation. *Front Microbiol*. 2016; 7: 904. doi: 10.3389/fmicb.2016.00904.
8. Fasani RA, Savageau MA. Molecular mechanisms of multiple toxin-antitoxin systems are coordinated to govern the persister phenotype. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2013; 110 (27): E2528-37. doi: 10.1073/pnas.1301023110.2013.
9. Michiels JE, Van den Bergh B, Verstraeten N, Fauvart M, Michiels J. In vitro emergence of high persistence upon periodic aminoglycoside challenge in the ESKAPE pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (8): 4630-4637. doi: 10.1128/AAC.00757-16.
10. Kaldalu N, Joers A, Ingelman H, Tenson T. A general method for measuring persister levels in *Escherichia coli* cultures. *Methods Mol Biol*. 2016; 1333: 29-42. doi:10.1007/978-1-4939-2854-5_3.

Сведения об авторах

Кузьменко Светлана Анатольевна, аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5391-8734

Брежнева Надежда Ивановна, заведующая бактериологической лабораторией ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: микробиологическая идентификация *Klebsiella pneumoniae*, определение чувствительности к антимикробным препаратам.
ORCID: 0000-0002-0654-5242

Гончаров Артемий Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Россия.

Вклад в статью: RAPD-типирование *Klebsiella pneumoniae*.
ORCID: 0000-0002-5206-6656

Authors

Dr. Svetlana A. Kuzmenko, MD, Senior Researcher, Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0002-5391-8734

Dr. Nadezhda I. Brezhneva, MD, Head of the Bacteriological Laboratory, Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the bacteriological identification.

ORCID: 0000-0002-0654-5242

Dr. Artemy E. Goncharov, MD, DSc, Associate Professor, Metchnikoff North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Contribution: performed RAPD-typing.

ORCID: 0000-0002-5206-6656

Dr. Alexey V. Tutelyan, MD, Dsc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory for Healthcare-associated Infections, Central Research Institute of

Тутельян Алексей Викторович, доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, руководитель лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва, Россия.

Вклад в статью: определение клеток-персистеров *Klebsiella pneumoniae*.

ORCID: 0000-0002-2706-6689

Корреспонденцию адресовать:

Кузьменко Светлана Анатольевна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
epidemiologidgkb5@mail.ru

Для цитирования:

Кузьменко С.А., Брежнева Н.И., Гончаров А.Е., Тутельян А.В. Характеристика свойств внутрибольничной популяции *Klebsiella pneumoniae*// Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 58-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-58-65>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Epidemiology, Moscow, Russian Federation.

Contribution: performed persister cell analysis.

ORCID: 0000-0002-2706-6689

Corresponding author:

Dr. Svetlana A. Kuzmenko,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
epidemiologidgkb5@mail.ru

For citation:

Svetlana A. Kuzmenko, Nadezhda I. Brezhneva, Artemy E. Goncharov, Alexey V. Tutelyan. Features of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* population. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 58-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-58-65>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-66-71

МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА

ШИРЛИНА Н.Г.¹, СТАСЕНКО В.Л.¹, ШИРИНСКИЙ В.А.¹, ШИРИНСКАЯ Н.В.², ОБУХОВА Т.М.¹¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия²БУЗ ОО «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск, Россия

ORIGINAL RESEARCH

TRENDS IN GASTRIC CANCER INCIDENCE AMONG THE POPULATION OF OMSK REGION

NATALIA G. SHIRLINA¹, VLADIMIR L. STASENKO¹, VLADIMIR A. SHIRINSKY¹, NATALIA A. SHIRINSKAYA²,
TATIANA M. OBUKOVA¹¹Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099), Russian Federation²Omsk State Medical Centre for Information Analysis (219a, 8th Line, Omsk, 644021), Russia

Резюме

Цель. Оценка тенденции динамики заболеваемости населения Омской области раком желудка (РЖ) за период 2006-2017 гг.

Материалы и методы. Проведено описательное исследование данных статистических отчетов (форма №7) органов здравоохранения Омской области за период 2006 - 2017 гг. Проводился расчет общих и стандартизованных (с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта) показателей инцидентности рака желудка на 100000 населения по Омской области.

Результаты. В структуре онкологической заболеваемости населения Омской области удельный вес РЖ составлял 6,4% и был выше аналогичного среднероссийского показателя (6,0%). В динамике с 2006 по 2017 гг. инцидентность РЖ в Омской области снизилась в 1,2 раза (с 27,6 до 22,4 $\frac{0}{000}$; $p < 0,001$) в общих по-

казателях. В г. Омске инцидентность РЖ с 2010 по 2017 гг. оставалась неизменной ($T_{\text{сн.}} = -0,46\%$) при умеренно выраженной устойчивой тенденции к снижению в сельских районах ($T_{\text{сн.}} = -1,24\%$). На территории Омской области выявлена ситуация, характеризующаяся снижением заболеваемости населения РЖ. В то же время оценка стандартизованных показателей выявила наметившийся рост инцидентности РЖ в регионе с 2010 по 2017 гг. ($T_{\text{пр.}} = 0,98\%$).

Заключение. Темп снижения инцидентности РЖ был в 2,7 раза выше в сельской местности в сравнении с областным центром. Сложившаяся ситуация требует изучения факторов, определяющих динамику инцидентности РЖ в Омской области, для совершенствования подходов к первичной профилактике онкопатологии с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: рак желудка, инцидентность, Омская область.

English ►

Abstract

Aim. To assess the trends in the incidence of gastric cancer in the Omsk region during 2006-2017.

Materials and Methods. We carried out a descriptive study based on statistical reports (Form No. 7) of the Omsk Region healthcare institutions during 2006-2017. General and standardized indicators of gastric cancer incidence (per 100,000 population) were calculated.

Results. Gastric cancer was responsible for 6.4% of all cancer cases in Omsk Region during the study period; this proportion was above the Russian average (6.0%). From 2006 to 2017, gastric cancer incidence in Omsk Region decreased 1.2-fold (from 27.6 to 22.4 $\frac{0}{000}$; $p < 0.001$). In Omsk, the incidence of gastric cancer did not change significantly from 2010 to 2017 ($T_{\text{decrease}} = -0.46\%$) with a moderately pronounced steady

trend to decrease in rural areas ($T_{\text{decrease}} = -1.24\%$). The assessment of standardized indicators revealed an emerging increase in gastric cancer incidence in the region from 2010 to 2017 ($T_{\text{increase}} = 0.98\%$).

Conclusion. The rate of decrease in gastric cancer incidence was 2.7-fold higher in rural areas

as compared to Omsk. Current situation requires studying the trends related to risk factors of gastric cancer in Omsk Region in order to improve primary prevention.

Keywords: gastric cancer, incidence, Omsk region.

Введение

Проблема онкологической патологии остается приоритетной для современного общества вследствие высокой смертности. Ежегодно во всем мире регистрируется более 10 миллионов новых случаев заболевания раком и более 6 миллионов случаев смерти. Более половины причин всех случаев заболевания раком приходится на долю развивающихся стран. Рак является причиной примерно 20% всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 10% – в развивающихся странах [1, 2, 3].

Так, в 2015 г. в мире было зарегистрировано 8,3 миллиона случаев смерти от рака. Основными локализациями рака стали рак легких – 1,59 миллиона случаев смерти; рак печени – 745 000 случаев смерти; рак желудка – 723 000 случаев смерти; рак толстого кишечника – 694 000 случаев смерти; рак молочной железы – 521 000 случаев смерти; рак пищевода – 400 000 случаев смерти [1, 3].

Злокачественные новообразования являются второй по частоте и социальной значимости, после сердечно-сосудистых заболеваний, причиной смертности населения, формирующей отрицательный демографический баланс в нашей стране. Одной из задач по сокращению смертности населения, представленных в «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.» является «сокращение уровня смертности от онкологических заболеваний за счет внедрения программ профилактики, а также за счет скрининговых программ раннего выявления онкологических заболеваний» [1].

В России ежегодно регистрируется около 22 тыс. новых случаев рака желудка (РЖ). В 2017 году в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости данная патология занимала шестое место (6,0%), в структуре онкологической заболеваемости мужского населения – четвертое место (7,6%), а в структуре онкологической заболеваемости женского населения – седьмое место (4,7%).

В структуре онкологической смертности населения России в 2017 году злокачественные новообразования желудка занимали второе место (9,8%) [1].

В 2017 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 630 567 пациентов (2016 г. – 3 518 842), впервые в жизни было выявлено 617 177 случаев злокачественных новообразований (17%). Показатель prevalence составил 2 472,4 на 100 000 населения.

Известно, что злокачественные новообразования, включая рак желудка, – болезни мультифакторного происхождения [2, 4, 5].

Тенденция к росту инцидентности злокачественных новообразований в Российской Федерации, как и в Омской области, неразрывно связана не только с улучшением их выявляемости, но и является отражением недостаточного внимания к первичной профилактике онкологических заболеваний.

В онкологических учреждениях Омской области на 1 января 2018 года состояло на учете 49976 человек, из них с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования – 8180 человек (16,3%).

С 2006 по 2017 гг. в РФ заболеваемость злокачественными новообразованиями желудка снизилась с 29,51 до 25,40 на 100 000 населения со среднегодовым темпом снижения 1,57 % [1].

Цель исследования

Оценка тенденции динамики заболеваемости населения Омской области раком желудка за период 2006-2017 гг.

Материалы и методы

Проведено описательное исследование данных статистических отчетов (форма №7) органов здравоохранения Омской области за период 2006 - 2017 гг. Проводился расчет общих и стандартизованных (с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта) показателей инцидентности рака желудка на 100 000 населения по Ом-

ской области. Для расчета интенсивных показателей использовались сведения Федеральной службы государственной статистики о численности населения. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием возможностей Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения (2006-2017 гг.) в популяции совокупного населения, проживающего в Омской области, было зарегистрировано 98388 случаев злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе РЖ – у 6309 человек (6,4%; федеральный показатель – 6,0 %). Следует отметить, что за изученный период в Омской области показатели заболеваемости населения РЖ были ниже федеральных.

Инцидентность рака желудка в Омской области за изученный период составила 25,7 ‰ [95% ДИ 24,4÷27,0], в г. Омске – 28,2 ‰ [95% ДИ 26,8÷29,6], в сельских районах – 24,4 ‰ [95% ДИ 23,2÷25,6; $p < 0,001$] (таблица 1). В динамике за период 2006 - 2017 гг. заболеваемость

жителей Омской области ЗНО желудка демонстрировала наметившуюся тенденцию к снижению (Тсн. = -0,95 %) (рисунк 1).

Стандартизованный показатель заболеваемости РЖ в регионе за период 2006-2017 гг. составил 16,10 ‰ [95% ДИ 15,3 ÷ 16,9] с более высоким значением в областном центре в сравнении с сельскими районами – соответственно 16,98 ‰ [95% ДИ 16,1 ÷ 17,8] и 15,58 ‰ [95% ДИ 14,8 ÷ 16,4] ($p < 0,001$).

С 2006 по 2017 гг. инцидентность РЖ в Омской области снизилась в 1,2 раза в общих (с 27,6 до 22,4 ‰) (таблица 1) и 1,1 раза в стандартизованных показателях (с 17,9 до 16,5 ‰) (рисунк 2).

За период наблюдения заболеваемость жителей г. Омска РЖ снизилась с 30,2 до 27,0 ‰ (стандартизованный показатель – с 18,3 до 16,9 ‰; $p < 0,001$), в сельских районах – с 25,4 до 19,6 ‰ (стандартизованный показатель – с 17,6 до 15,6 ‰; $p < 0,001$). В г. Омске инцидентность РЖ была выше, чем в сельских районах, соответственно 28,2 и 24,4 ‰ ($p < 0,001$).

Вместе с тем, при устойчивой тенденции снижения инцидентности РЖ в течение изу-

Таблица 1.
Динамика заболеваемости населения РЖ в Омской области и Российской Федерации за 2006-2017 гг. (‰; 95% ДИ)

Table 1.
Dynamics of gastric cancer incidence in Omsk Region and Russian Federation during 2006-2017 (‰; 95% confidence interval)

Годы Years	Омская область Omsk region	г. Омск Omsk	Сельские районы Rural regions	РФ Russian Federation
2006	27,6 (26,2÷29,0)	30,2 (28,7÷31,7)	25,4 (24,1÷26,7)	30,2 (28,7÷31,7)
2007	28,1 (26,7÷29,5)	28,5 (27,1÷29,9)	28,0 (26,6÷29,4)	29,5 (28,0÷31,0)
2008	26,7 (25,4÷28,)	31,0 (29,5÷32,6)	22,5 (21,4÷23,6)	28,6 (27,2÷30,0)
2009	26,2 (24,9÷27,5)	28,3 (26,9÷29,7)	25,1 (23,8÷26,4)	28,4 (27,0÷29,8)
2010	26,0 (24,7÷27,3)	26,3 (25,0÷27,6)	26,7 (25,4÷28,0)	28,0 (26,6÷29,4)
2011	25,8 (24,5÷27,1)	29,2 (27,7÷30,7)	23,1 (21,9÷24,3)	26,8 (25,5÷28,1)
2012	23,7 (22,5÷24,9)	26,2 (24,9÷27,5)	22,0 (20,9÷23,1)	26,1 (24,8÷27,4)
2013	25,8 (24,5÷27,1)	28,0 (26,6÷29,4)	24,2 (23,0÷25,4)	25,9 (24,6÷27,2)
2014	24,3 (23,1÷25,5)	26,3 (25,0÷27,6)	23,6 (22,4÷24,8)	25,8 (24,5÷27,1)
2015	23,7 (22,5÷24,9)	28,4 (27,0÷29,8)	20,4 (19,4÷21,4)	25,8 (24,5÷27,1)
2016	23,1 (21,9÷24,3)	27,3 (25,9÷28,7)	20,1 (19,1÷21,1)	25,3 (24,0÷26,6)
2017	22,4 (21,3÷23,5)	27,0 (25,7÷28,4)	19,6 (18,6÷20,6)	25,4 (24,1÷26,7)
За период During the period	25,7 (24,4÷27,0)	28,2 (26,8÷29,6)	24,4 (23,2÷25,6)	27,6 (26,2÷29,0)
Темп снижения за период (%) Rate of decrease during the period (%)	-0,95	-0,46	-1,24	-0,85
p	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001

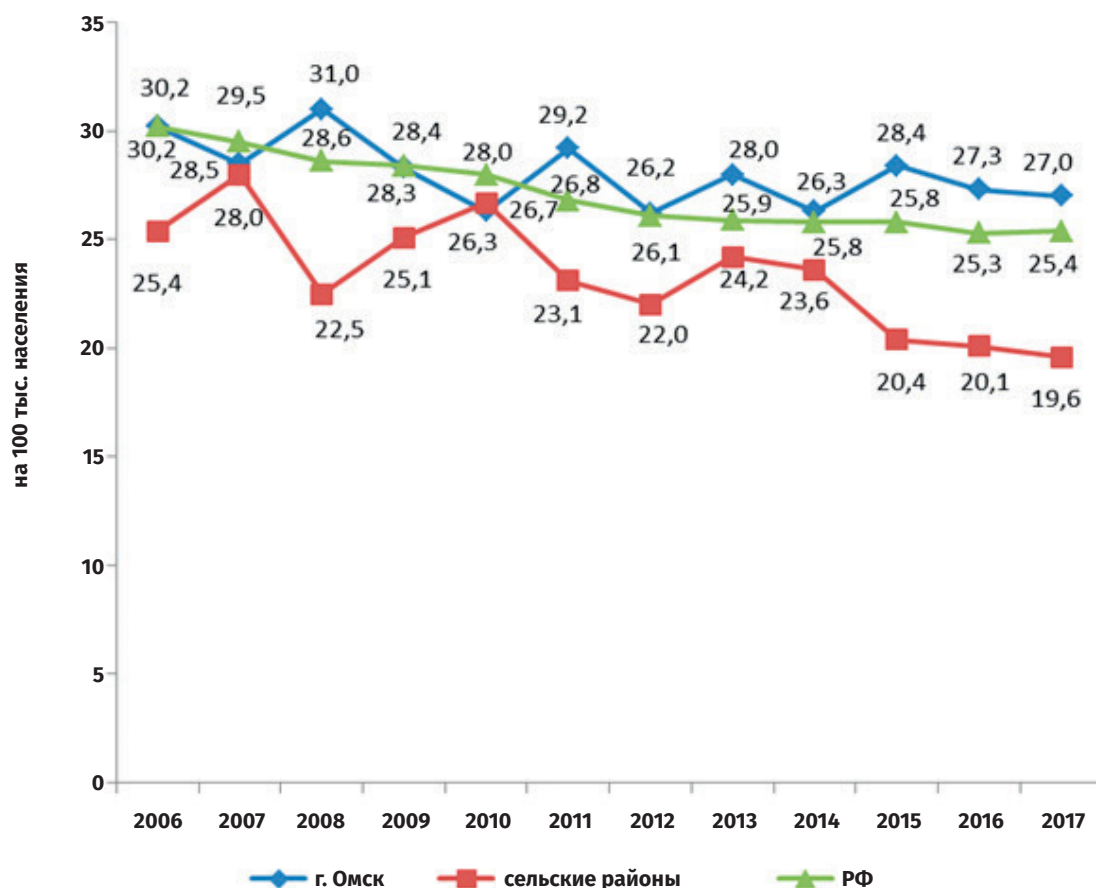


Рисунок 1.
Многолетняя
динамика
инцидентности
рака желудка
в Российской
Федерации, г. Омске
и сельских районах
Омской области с
2006 по 2017 гг. (на
100 тыс. населения)

Figure 1.
Long-term trends in
gastric cancer inci-
dence in the Russian
Federation, Omsk
and rural areas of the
Omsk Region from
2006 to 2017 (per
100,000 population)

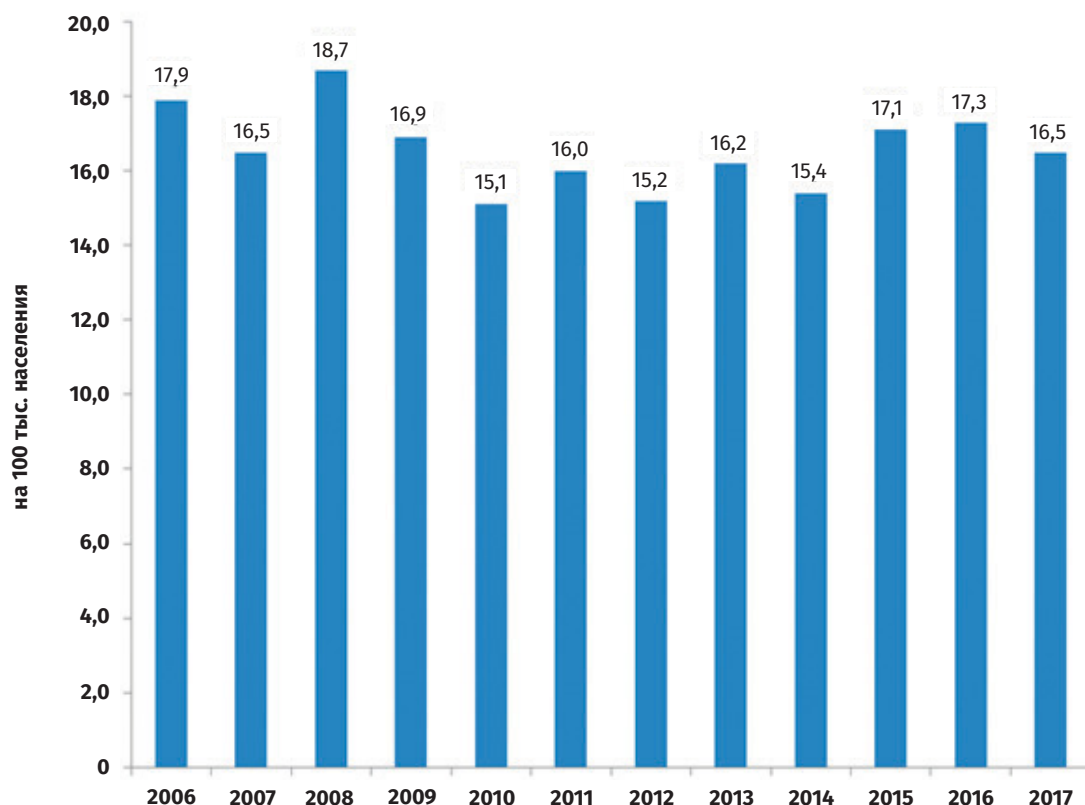


Рисунок 2.
Динамика
стандартизованных
показателей
инцидентности ЗНО
желудка в Омской
области за период
2006-2017 гг. (на 100
тыс. населения,
мировой стандарт)

Figure 2.
Long-term trends
in standardized
incidence of gastric
cancer in Omsk
Region during 2006-
2017 (per 100,000
population, world
standard)

ченного периода в сельской местности (Тсн. = -1,24 %; $p < 0,01$), в г. Омске с 2010 по 2017 г. аналогичный показатель оставался неизменным. Кроме того, динамика стандартизованных показателей инцидентности РЖ в регионе свидетельствовала о разнонаправленности тенденции за периоды 2006-2010 гг. (Тсн. = -3,06 %) и 2010-2017 гг. (Тпр. = 0,98 %).

Таким образом, за период 2006-2017 гг., несмотря на позитивные изменения общих показателей инцидентности РЖ в Омской области, последние семь лет в г. Омске тенденция в динамике аналогичного параметра отсутствовала. Оценка стандартизованных показателей выявила наметившийся рост инцидентности РЖ в регионе с 2010 по 2017 гг.

Заключение

В динамике за период 2006 - 2017 гг. заболеваемость жителей Омской области ЗНО желудка тенденции к росту/снижению не имела (Тпр/сн = -0,81 %). С 2006 по 2017 гг. инцидентность РЖ в Омской области снизилась в 1,2 раза в об-

щих (с 27,6 до 22,4 ‰) и в 1,1 раза в стандартизованных показателях (с 17,9 до 16,5 ‰). Несмотря на отсутствие тенденции в показателях заболеваемости распространенность известных факторов риска развития РЖ в Омской области изучена недостаточно, что требует научного обоснования и совершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей, и, соответственно, снижения имеющихся показателей инцидентности.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow, 2018. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2018. 250 с.).
2. The International Agency for Research on Cancer – IARC. World Cancer Report, 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>. (accessed 22.12.2018). Russian (Международное агентство по исследованию онкологических заболеваний. Всемирный доклад о раковых заболеваниях, 2014 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> (дата обращения 22.12.2018)).
3. Malignancies in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow, 2017. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2017. 250 с.).
4. Shirлина NG, Turchaninov DV, Stasenکو VL, Wilms EA. Evaluation of informativity risk factors of breast cancer in the female population of the Omsk region: Bayesian approach. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2015; 14 (6): (85): 53-59. Russian (Ширлина Н.Г., Турчанинов Д.В., Стасенко В.Л., Вильмс Е.А. Оценка информативности факторов риска развития рака молочной железы у женского населения Омской области: байесовский подход // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 6 (85). С. 53-59).
5. Shirлина NG, Stasenکو VL, Shirinskiy VA. The epidemiological signs of breast cancer on the territory of Omsk region. Medical Almanac. 2011; 5 (18): 201-204. Russian (Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А. Эпидемиологические проявления рака молочной железы на территории Омской области // Медицинский альманах. 2011. № 5 (18). С. 201-204).

Сведения об авторе

Наталья Геннадьевна Ширлина, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание текста.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Владимир Леонидович Стасенко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,

Author

Dr. Natalia G. Shirлина, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Prof. Vladimir L. Stasenکو, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Омск, Россия.

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования,
написание текста.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Владимир Александрович Ширинский, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0003-4585-0095

Наталья Владимировна Ширинская, заместитель директора по вопросам медицинской статистики БУЗ ОО «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка материала.

ORCID: 0000-0003-2154-7956

Татьяна Михайловна Обухова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-3273-6640

Корреспонденцию адресовать:

Наталья Геннадьевна Ширлина,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
E-mail: Shirlina.n@yandex.ru

Для цитирования:

Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А., Ширинская Н.В., Обухова Т.М. Многолетняя динамика заболеваемости населения Омской области раком желудка // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4 (2): 66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-66-71>.

Статья поступила: 12.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Prof. Vladimir A. Shirinsky, MD, DSc, Professor, Department of Nutritional Hygiene, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0003-4585-0095

Dr. Natalia V. Shirinskaya, MD, Deputy Director for Medical Statistics, Omsk State Medical Centre for Information Analysis, Omsk, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-2154-7956

Prof. Tatiana M. Obukhova, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-3273-6640

Corresponding author:

Dr. Natalya G. Shirlina,
12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation
E-mail: Shirlina.n@yandex.ru

For citation:

Natalia G. Shirlina, Vladimir L. Stasenko, Vladimir A. Shirinsky, Natalya A. Shirinskaya, Tatyana M. Obukhova. Trends in gastric cancer incidence among the population of Omsk Region // Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-66-71>.

Received: 12.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-72-77

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VDR

ВОЛКОВ А.Н.^{1,2}, ЦУРКАН Е.В.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

POPULATION-GENETIC RESEARCH OF THE VDR GENE POLYMORPHISM

ALEXEY N. VOLKOV^{1,2}, ELENA V. TSURKAN²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650061), Russian Federation

Резюме

Цель. Установление частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера BsmI (*rs1544410*) гена *VDR* в выборке жителей Кемеровской области.

Материалы и методы. Проведено генотипирование маркера *rs1544410* гена *VDR* у 232 человек (125 мужчин и 107 женщин), проживающих на территории Кемеровской области. Возраст обследованных варьировал в пределах 45 – 74 года при среднем значении $58,3 \pm 1,86$ года. Из цельной крови термокоагуляционным методом выделяли ДНК. Полученные образцы ДНК использовали для проведения аллель-специфической амплификации *rs1544410*. Рассчитывались частоты аллелей и генотипов изучаемого маркера.

Результаты. Преобладающим генотипом маркера *rs1544410* в изученной выбор-

ке был гетерозиготный вариант *G/A* с частотой 46,1%. Частота гомозиготного генотипа *A/A*, предрасполагающего к снижению минеральной плотности кости и остеопорозу, достигла 13,8%. Доля соответствующего аллеля *A* составила 36,9%. Соотношение генотипов *rs1544410* было сопоставимо с распределениями, характерными для этнически близких народностей.

Заключение. Высокая частота генотипа, предрасполагающего к снижению минерализации костной ткани, может являться одним из факторов, определяющих широкую распространенность остеопороза и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика, *VDR*, минеральная плотность кости, остеопороз.

English ►

Abstract

Aim. To explore the prevalence of alleles and genotypes in *rs1544410* polymorphism within the *VDR* gene in the population of Kemerovo Region.

Materials and Methods. Genotyping was performed in 232 residents of Kemerovo region (125 men and 107 women, average $58,3 \pm 1,86$ (range 45-74) years of age). DNA was extracted from the peripheral blood utilizing a thermocoagulation method while genotyping was carried out by allele-specific polymerase chain reaction.

Results. Heterozygous (*G/A*) *rs1544410* genotype prevailed in the studied sample (46.1%). Homozygous genotype *A/A* associated with the reduced bone mineral density and osteopenia/osteoporosis was defined in 13.8% of individuals. The ratio of *rs1544410* genotypes was comparable with that of ethnically close populations.

Conclusion. High population frequency of the *A/A* genotype of the *rs1544410* polymorphism within the *VDR* gene may be one of the factors

determining the high prevalence of osteoporosis in the population of Kemerovo Region.

Keywords: molecular genetic diagnostics, VDR, bone mineral density, osteoporosis.

Введение

Выявление и популяционное исследование генетических маркеров частых мультифакториальных патологий является актуальной задачей медицинской генетики. Установление наследственной предрасположенности особенно важно в отношении распространенных заболеваний с поздней манифестацией и нечеткой клинической картиной в начале заболевания. В этом случае наличие у субъекта генетических маркеров патологии становится поводом для настороженности и принятия превентивных медико-профилактических мер.

К числу распространенных и социально значимых заболеваний относится остеопороз, связанный со снижением минерализации костей, изменением их архитектуры, приводящим к деформации и повышению ломкости костей [1]. По некоторым оценкам, до 30% женщин и 15% мужчин в тот или иной период жизни приобретают эту патологию в связи со снижением минеральной плотности кости (МПК). Вероятность поражения увеличивается с возрастом, что связано с дисбалансом процессов резорбции и восстановления костной ткани в ходе ее постоянного ремоделирования в течение жизни. При этом все больше внимания уделяется факторам наследственной предрасположенности к заболеванию [1, 2].

Многочисленные данные показывают, что ключевую роль в поддержании нормальной минерализации и прочности костей играет витамин D и ассоциированные с ним метаболические процессы [3-5]. Для эффективной абсорбции минералов из пищи необходимо не только простое присутствие витамина D, но и его правильное восприятие компетентными клетками. Это воздействие опосредуется внутриклеточным рецептором, получившим наименование VDR (от англ. – vitamin D receptor), который кодируется одноименным геном VDR [2].

К настоящему времени в гене VDR обнаружены различные мутации, изменяющие его активность. Одним из наиболее функционально значимых оказался полиморфный сайт BsmI (нуклеотидная замена G>A в 3'-UTR области, имеющая международный шифр rs1544410). Многочисленные исследования уровня минерализации кости, прежде

всего, у женщин, показали ассоциацию МПК с генетическим профилем rs1544410. Мутантный аллель A был признан маркером снижения МПК [6, 7]. С другой стороны, мета-анализ 26 независимых публикаций позволил установить протективное значение генотипа G/G в отношении остеопороза (OR=0,61; 95% CI, 0,40-0,92) [8].

Учитывая сказанное, можно предположить, что выявление носителей мутаций в гене VDR позволит не только выявить лиц с повышенным риском патологий опорно-двигательной системы, но и приблизительно оценить объем группы риска среди населения данной территории. Популяционно-генетические исследования маркера rs1544410 гена VDR среди населения отдельных регионов России проводились неоднократно. Вместе с тем, объемы использованных выборок не позволяют считать полученные результаты надежными и окончательными. Вероятно, в силу статистических причин ранее установленные частоты аллелей и генотипов существенно варьируют [9-11].

Цель исследования

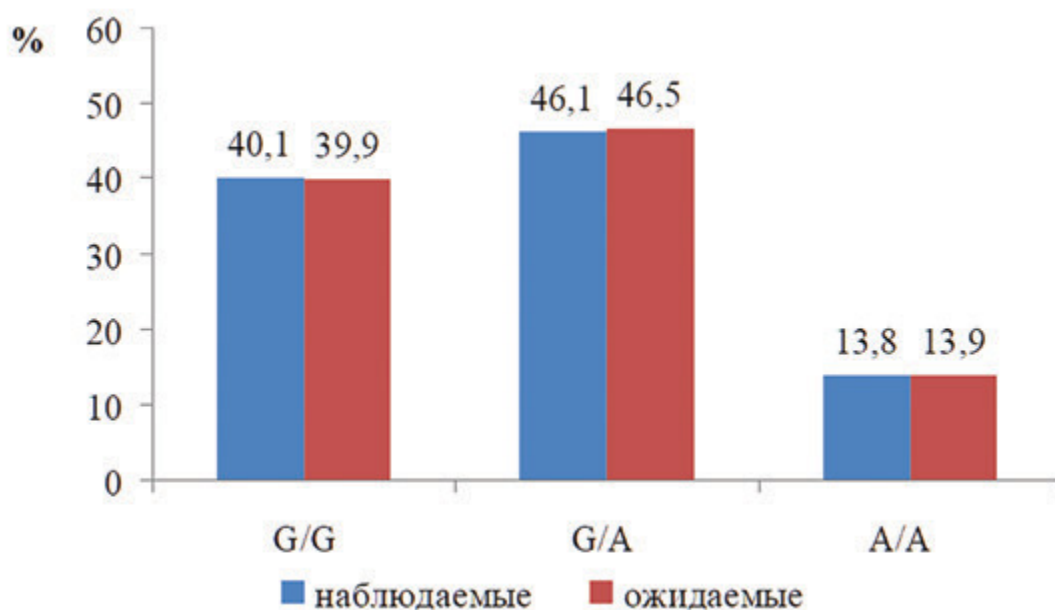
Установление частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера BsmI (rs1544410) гена VDR в выборке жителей Кемеровской области.

Материалы и методы

Выборка обследованных включала 232 человека (125 мужчин и 107 женщин), главным образом, русской этнической принадлежности, постоянно проживающих на территории Кемеровской области. Средний возраст участников составил $58,3 \pm 1,86$ года при возрастном диапазоне 45 – 74 года. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы венозной крови, собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Выделение ДНК осуществляли термокоагуляционным способом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех»). Генотипирование маркера rs1544410 гена VDR проводили с использованием тест-систем формата «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех»), визуализацию результата ПЦР выполняли электрофоретическим способом в 3% агарозном геле с красителем бромистым этидием.

Рисунок 1.
Наблюдаемые
и ожидаемые
соотношения
генотипов
полиморфного
маркера BsmI
(rs1544410) гена VDR у
обследованных

Figure 1.
Observed and
expected ratios of
genotypes within
the rs1544410
polymorphism in the
VDR gene



Статистический анализ первичных данных включал расчет общих характеристик выборки обследованных: среднее арифметическое значение возраста, стандартная ошибка среднего значения, возрастной диапазон. Частотные показатели вычислялись как частное от деления количества генотипов или аллелей данного типа на их общее количество с последующим выражением в %. Сравнение распределений частот осуществляли с помощью теста χ^2 , отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Преобладающим генотипом маркера rs1544410 гена VDR в изученной нами выборке был гетерозиготный вариант G/A с частотой 46,1% (рисунок 1).

Частота гомозиготного генотипа A/A составила 13,8%. Доля соответствующего аллеля A достигла 36,9%. Экстраполируя полученные данные на население региона в целом, можно сделать предварительное заключение о высокой доле лиц с повышенным риском снижения минеральной плотности кости и сопутствующих патологий.

Теоретически любая мутация с негативным эффектом может привести к снижению уровня здоровья или репродуктивного потенциала носителей, а в крайнем случае – повысить их смертность. В масштабах популяции это приводит к естественному отбору против отдельных аллелей и генотипов. Как следствие, происходит элиминация неблагоприятных генетических вариантов с нарушением генетического

равновесия. Для выявления таких генетико-селективных процессов эмпирические частоты генотипов сопоставляются с ожидаемыми, которые рассчитываются согласно принципу Харди-Вайнберга, исходя из предположения о равновесности популяции [12].

Установленные в нашем исследовании частоты генотипов практически совпадали с ожидаемыми равновесными значениями ($\chi^2 = 0,021$; $p > 0,05$). Это позволяет заключить, что мутантный вариант A маркера rs1544410 гена VDR не обладает выраженным дезадаптивным значением для его носителя. Согласно данным исследований, снижение минеральной плотности кости под влиянием (или при участии) генетических факторов происходит, главным образом, в зрелом возрасте. В группу повышенного риска возникновения остеопороза и сопутствующих заболеваний попадают прежде всего женщины после наступления менопаузы [1, 2]. Очевидно к этому времени большинство носителей мутаций VDR успевают выполнить репродуктивную программу и вернуть в популяцию все типы аллелей, заключенные в их генотипе.

Небезынтересно также сопоставить полученные нами результаты с итогами ранее проведенных популяционно-генетических исследований мутаций VDR, касающиеся жителей России. Как было отмечено, маркер rs1544410 неоднократно привлекал внимание отечественных генетиков. При этом изучались небольшие по объему выборки, что требует осторожности при интерпретации сделанных заключений (таблица 1).

Этническая принадлежность <i>Population</i>	Генотипы VDR (rs1544410), % <i>VDR genotype (rs1544410), %</i>			Частота аллеля A, % <i>A allele frequency, %</i>	Источник <i>Reference</i>
	G/G	G/A	A/A		
русские (n = 232) <i>Russian (n = 232)</i>	40,1	46,1	13,8	36,9	собственные данные <i>Own data</i>
русские (n = 47) <i>Russian (n = 47)</i>	31,9	44,7	23,4	45,7	[9]
русские (n = 60) <i>Russian (n = 60)</i>	46,7	41,7	11,7	32,5	[10]
русские (n = 96) <i>Russian (n = 96)</i>	51,0	41,7	7,3	28,1	[11]
славяне (n = 186) <i>Slavs (n = 186)</i>	40,3	46,2	13,5	36,6	[13]
поляки (n = 545) <i>Polish (n = 545)</i>	40,0	45,0	15,0	38,0	[14]
испанцы (n = 679) <i>Spanish (n = 679)</i>	41,2	42,6	16,2	37,5	[15]
итальянцы (n = 252) <i>Italian (n = 252)</i>	36,9	45,2	17,9	40,5	[16]
британцы (n = 241) <i>British (n = 241)</i>	28,6	55,2	16,2	44,0	[17]
португальцы (n = 186) <i>Portuguese (n = 186)</i>	29,6	50,0	20,4	45,4	[18]

Таблица 1. Популяционно-генетические особенности полиморфного маркера BsmI (rs1544410) гена VDR у различных европеоидных этносов

Table 1. Distribution of rs1544410 polymorphism (VDR gene) alleles and genotypes in various Caucasian groups

Так, среди русских, проживающих в Забайкальском крае, установлена очень высокая частота генотипа A/A (23,4%), что соответствует максимальной известной частоте минорного аллеля A у русских вообще (45,7%) [9]. Доля генотипа A/A у женщин г. Москвы составила 11,7%, а доля патогенного аллеля A – 32,5% [10], что сопоставимо с нашими данными. Наконец, выборка русских европейской части РФ характеризовалась очень низкой встречаемостью мутантного варианта маркера rs1544410 (28,1%), что соответствовало доле гомозигот A/A 7,3% [11].

Столь широкое варьирование доли минорного генотипа A/A (от 7,3% до 45,7%) у представителей одного и того же этноса объяснить объективными причинами довольно сложно. Кроме того, в двух ранее цитированных исследованиях обнаружено преобладание генотипа G/G над гетерозиготным вариантом [10, 11], что не соответствует нашим данным. Поэтому мы провели дополнительный анализ результатов популяционно-генетического исследования VDR у других европеоидных этносов.

Наибольший интерес с этой точки зрения представляют исследования славянских народностей. Так, в выборке здоровых женщин ДНР доли генотипов G/G, G/A и A/A составили соответственно 40,3%, 46,2% и 13,5%, что практически совпадает с полученными нами результатами. При таком соотношении генотипов доля

минорного аллеля A составила 36,6% [13]. Обращают на себя внимание и данные польских исследователей, изучивших распределение генотипов rs1544410 среди 545 здоровых жителей Варшавы. Частоты трех генотипов составили 40%, 45% и 15%, а доля аллеля A – 38% [14].

Исследование выборок европеоидов Западной Европы не славянской принадлежности показало наличие сходных тенденций в распределении генотипических вариантов rs1544410. Повсеместно максимальной частотой обладает гетерозиготный генотип (42,6% – 50%). Наиболее редкий генотип A/A встречается у 16,2% – 20,4% населения, что несколько выше, чем у восточных европеоидов. Это связано с более высокой частотой минорного аллеля A (37,5% – 45,4%) [15-18].

Заключение

В изученной выборке жителей Кемеровской области преобладающим генотипом маркера rs1544410 гена VDR был вариант G/A с частотой 46,1%. Генотип A/A выявлен у 13,8% обследованных, что соответствовало частоте минорного аллеля A 36,9%. Соотношение генотипов достоверно не отличалось от равновесного и было сопоставимо с результатами ранее проведенных популяционно-генетических исследований среди других европеоидных этносов.

Высокая частота генотипа, предрасполагающего к снижению минерализации костной тка-

ни, может являться одним из факторов, определяющих широкую распространенность остеопороза и сопутствующих заболеваний. Вместе с тем следует понимать, что реализация генетической предрасположенности всегда осуществляется на фоне действия дополнительных экзо- и эндогенных этиологических факторов. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет лишь выявить лиц из группы повышенного риска с целью профилактики патологий опорно-двигательной системы и улучшения качества жизни населения.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

- Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther.* 2015; 37 (8): 1837-1850. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.06.006.
- Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Gen Dev.* 2006; 20 (18): 2492-2506. doi: 10.1101/gad.1449506.
- Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41 (3): 557-569. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.003.
- Carlberg C, Molnar F. Current status of vitamin D signaling and its therapeutic applications. *Curr Top Med Chem.* 2012; 12 (6): 528-547. doi: 10.2174/156802612799436623.
- Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and bone health; potential mechanisms. *Nutrients.* 2010; 2 (7): 693-724. doi: 10.3390/nu2070693.
- Li Y, Xi B, Li K, Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol Biol Rep.* 2012; 39 (5): 5709-5717. doi: 10.1007/s11033-011-1380-3.
- Pouresmaeili F, Jamshidi J, Azargashb E, Samangouee S. Association between vitamin D receptor gene BsmI polymorphism and bone mineral density in a population of 146 Iranian women. *Cell J.* 2013; 15 (1): 75-82.
- Jia F, Sun RF, Li QH, Wang DX, Zhao F, Li JM, et al. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013; 17 (1): 30-34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
- Verkhoturova SV, Tsarenok SU, Gorbunov VV, Aksenova TA. Polymorphism of some genes of bone tissue metabolism (VDR BsmI c.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G>T) among the representatives of Russian and Buryat nationalities. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017; 20 (1): 3-7. Russian (Верхотурова С.В., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR BsmI c.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G>T) у представительниц русской и бурятской национальностей // Остеопороз и остеопатии. 2017. Т. 20, № 1. С. 3-7). doi: 10.14341/osteo201713-6).
- Tagieva AN, Smetnik VP, Suhyh GT, Krylov MU, Grechenko AV, Makotkin VA, et al. Studying the role of genes of receptor vitamin D (VDR), estrogen receptor α (ESR α) and α 1 collagen 1 (COL1A1) in the development of postmenopausal osteoporosis. *Medical Genetics.* 2005; 4 (2): 90-95. Russian (Тагиева А.Н., Сметник В.П., Сухих Г.Т., Крылов М.Ю., Греченко А.В., Мякоткин В.А. и др. Изучение роли генов рецептора витамина D (VDR), α -рецептора эстрогенов (ESR α) и α -1-цепи коллагена 1-го типа (COL1A1) в заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 2. С. 90-95).
- Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Perm Medical Journal.* 2016; 33 (5): 60-66. Russian (Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения европейской России и Приуралья // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, № 5. С. 60-66).
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505-514. doi: 10.1093/aje/kwn359.
- Maylyan EA. The influence of vitamin D receptor gene 283 A>G (BsmI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Medical Bulletin of the Russian South.* 2016; 4: 32-38. Russian (Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе // Медицинский вестник Юга России. 2016. № 4. С. 32-38).
- Mostowska A, Lianeri M, Wudarski M, Olesinska M, Jagodzinski PP. Vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep.* 2013; 40 (2): 803-810. doi: 10.1007/s11033-012-2118-6.
- Correa-Rodríguez M, Carrillo-Ávila JA, Schmidt-Rio Valle J, González-Jiménez E, Vargas S, Martín J, et al. Genetic association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and obesity-related phenotypes. *Gene.* 2018; 640: 51-56. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.029.
- Colombini A, Brayda-Bruno M, Lombardi G, Croiset SJ, Ceriani C, Buligan C, et al. BsmI, ApaI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor gene (VDR) and association with lumbar spine pathologies: an Italian case-control study. *PLoS ONE.* 2016; 11 (5): e0155004. doi: 10.1371/journal.pone.0155004.
- Bretherton-Watt D, Given-Wilson R, Mansi JL, Thomas V, Carter N, Colston KW. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Br J Cancer.* 2001; 85 (2): 171-175. doi: 10.1054/bjoc.2001.1864.
- Carvalho C, Marinho A, Leal B, Bettencourt A, Boleixa D, Almeida I, et al. Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Portuguese patients. *Lupus.* 2015; 24 (8): 846-853. doi: 10.1177/0961203314566636.

Сведения об авторе

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии; старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ результатов, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-1169-715X

Цуркан Елена Владимировна, биолог медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: выполнение молекулярно-генетического исследования.
ORCID: 0000-0002-6268-6242

Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: volkov_alex@rambler.ru

Для цитирования:

Волков А.Н., Цуркан Е.В. Популяционно-генетическое исследование полиморфизма гена VDR // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 72-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-72-77>.

Статья поступила: 09.04.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Dr. Elena V. Tsurkan, MD, Biologist, Unit for Genetic Counseling, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the genotyping.

ORCID: 0000-0002-6268-6242

Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: volkov_alex@rambler.ru

For citation:

Alexey N. Volkov, Elena V. Tsurkan. Population-genetic research of the VDR gene polymorphism. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (2): 72-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-72-77>.

Received: 09.04.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-78-83

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

ЦУКАНОВ В.В., ВАСЮТИН А.В., ТОНКИХ Ю.Л.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

REVIEW ARTICLE

CURRENT MANAGEMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

VLADISLAV V. TSUKANOV, ALEXANDER V. VASYUTIN, YULIA L. TONKIKH

Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North (3G, Partisana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022), Russian Federation

Резюме

Выполнен обзор литературы, посвященный современным принципам ведения пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП). АБП является ведущей причиной цирроза печени во всем мире. К основным факторам риска АБП принято относить употребление больше 40 г этанола в сутки для мужчин и 30 г этанола в сутки для женщин, генетическую предрасположенность, ожирение. Диагностика АБП выполняется на основании установления злоупотребления алкоголем, для чего рекомендуется применять опросник AUDIT. К основным клиническим формам АБП принято относить стеатоз, гепатит или цирроз, которые определяют на основании комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования. Тяжесть течения алкогольного гепатита регистрируется при помощи индекса

Мэддрей больше 32 и индекса MELD больше 20. Для лечения АБП большое значение имеет достижение абстиненции и полноценное питание больных. У пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом при отсутствии противопоказаний и недостаточной эффективности стандартных методов лечения возможно применение кортикостероидных гормональных препаратов. Сохраняется актуальность применения некоторых лекарственных веществ с цитопротективной активностью на различных стадиях заболевания. В России заболевания печени занимают ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности, в связи с чем борьба с этой патологией имеет большое значение для нашей страны.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика.

English ►

Abstract

In Russia, liver diseases largely contribute to the mortality. Here we review the literature on current management of alcoholic liver disease, which remains the leading cause of cirrhosis worldwide. The main risk factors for alcoholic liver disease are intake > 40 g and > 30 g of ethanol per day respectively for men and women, genetic predisposition, and obesity. Diagnosis is conventionally made on establishing of alcohol use disorder (AUDIT questionnaire). The main clinical forms of alcoholic liver disease are steatosis, hepatitis, and cirrhosis which can be discrim-

inated by a panel of instrumental and laboratory investigations. The severity of alcoholic hepatitis is reflected by Maddrey discriminant function > 32 and MELD (Model for End-Stage Renal Disease) index > 20. Treatment of alcoholic liver disease considerably depends on abstinence and proper nutrition. In the absence of contraindications and insufficient efficiency of standard treatment, corticosteroids may be applied. Hepatoprotective drugs might also be efficient at various disease stages.

Keywords: alcoholic liver disease, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention.

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) является одной из главных причин хронических заболеваний печени во всем мире. По данным ВОЗ, на планете ежегодно насчитывается около 3,3 млн смертей, ассоциированных с употреблением алкоголя. Злоупотребление этанолом является фактором риска 50% случаев цирроза печени в различных странах мира [1]. Тесная взаимосвязь алкогольной ин-

токсикации и гепатологической смертности является хорошо установленным фактом (рисунк 1) [2]. Для России чрезмерное употребление алкоголя и вызываемая этим патология представляет собой весьма актуальную проблему [3].

Количество употребляемого алкоголя на душу населения варьирует в различных странах мира, являясь наибольшим в Европе (таблица 1) [4].

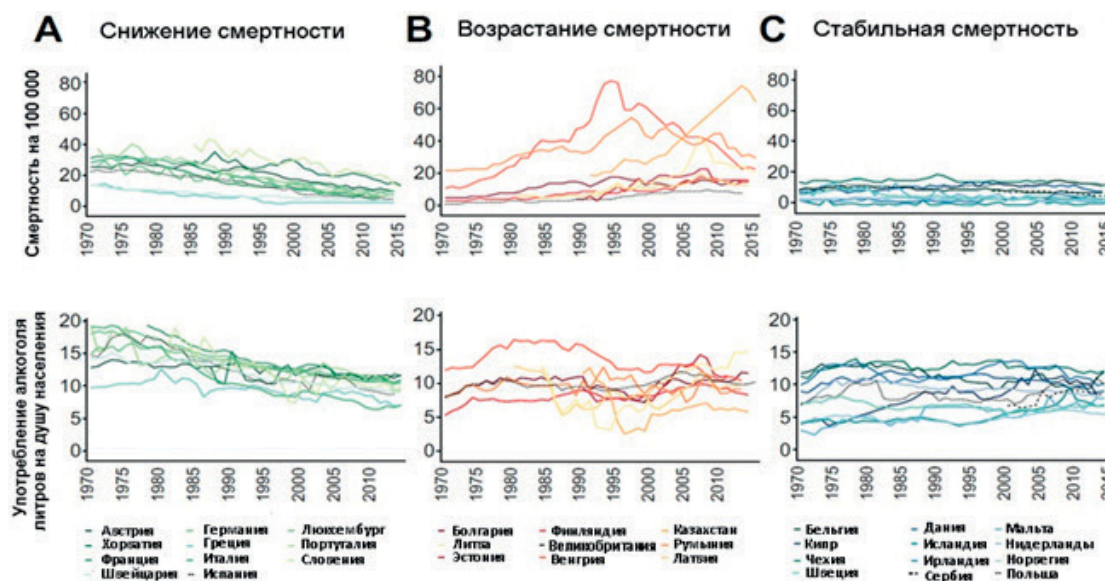


Рисунок 1. Динамика смертности от цирроза печени и потребление алкоголя в Европе [5]

Figure 1. Dynamic changes in mortality from cirrhosis and alcohol consumption in Europe [5]

Регион Geographic region	Употребление на душу населения (л) Alcohol consumption per capita (L)	Распространенность алкогольной зависимости (%) Prevalence of alcohol addiction (%)
Африка Africa	6,0	1,4
Америка America	8,4	3,4
Юго-Восточная Азия Southeast Asia	3,5	1,7
Европа Europe	10,9	4,0
Восточное Средиземноморье Eastern Mediterranean	0,7	0,2
Западная часть Тихоокеанского региона Western Pacific	6,8	2,3
Глобально (ВОЗ) Total (World Health Organization)	6,2	2,9

Таблица 1. Характеристика употребления алкоголя в мире (2010 г.) [4].

Table 2. Alcohol consumption worldwide (2010, according to [4])

Современное американское клиническое руководство (ACG Clinical Guideline) утверждает, что реальная опасность алкогольной болезни печени возникает у мужчин, потребляющих больше 40 г этанола в сутки и у женщин – больше 30 г этанола в сутки в течение 5 лет и более [1]. Вместе с тем выраженное заболевание пе-

чени развивается только у 10%-20% алкоголиков. К числу факторов риска, увеличивающих вероятность развития заболевания печени, принято относить генетическую предрасположенность, проявляющуюся в виде полиморфизма генов, определяющих функцию алкогольдегидрогеназы, полиморфизм в системе цитохрома

и PNPLA3, а также ожирение и курение табака [5]. Женщины в 2 раза более чувствительны к токсическому действию алкоголя, чем мужчины. Употребление этанола вне приема пищи увеличивает риск развития АБП в 2,7 раза в сравнении с лицами, которые употребляют алкоголь во время приема пищи [6].

Для понимания патогенеза АБП необходимо рассмотреть пути метаболизма этанола, среди которых принято выделять окислительный и неокислительный процессы. Окислительный путь проходит при помощи микросомальной этанол окисляющей системы в цитохроме P4502E1 (CYP2E1). Окислительный путь может генерировать свободные радикалы, которые вызывают повреждение тканей. Неокислительный путь метаболизма этанола связан с деградацией ацетальдегида до ацетата, который является одним из субстратов синтеза жирных кислот через преобразование в цикле трикарбоновых кислот и пентозофосфатном цикле (рисунок 1). В конечном итоге неокислительный путь метаболизма этанола приводит к избыточ-

ному накоплению триглицеридов в ткани печени. В этой связи сейчас принято считать, что нарушение липидного метаболизма и окислительный стресс являются клинко-биохимическим и морфологическим субстратом АБП [7].

Американские и российские рекомендации обращают внимание на эффективность использования опросника AUDIT для определения количества употребляемого алкоголя [1, 8]. Клинический диагноз алкогольного гепатита, как правило, устанавливается на основании быстрого развития желтухи и других печеночных симптомов, сопровождающихся повышением содержания билирубина и трансаминаз в сыворотке крови и документированным хроническим злоупотреблением алкоголем в течение 8 недель перед возникновением симптомов заболевания [9]. Алгоритм диагностики АБП, рекомендованный американским клиническим руководством (ACG Clinical Guideline), приведен на рисунке 2 [1].

С учетом современной тенденции в гастроэнтерологии [10, 11], направленной на выявление

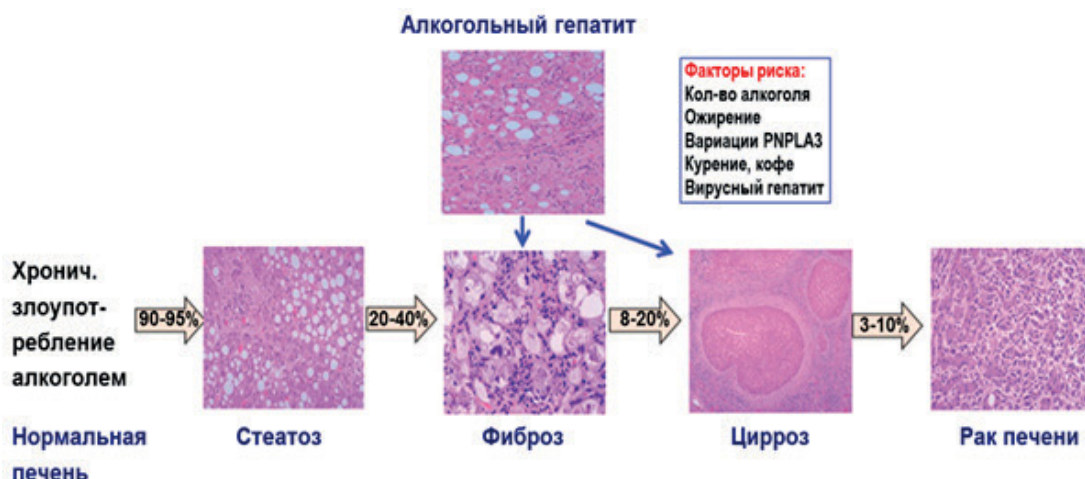
Рисунок 2.
Алгоритм
диагностики
алкогольной
болезни печени [1]

Figure 2.
Algorithm for
the diagnosis of
alcoholic liver disease
(according to [1])



Рисунок 3.
Спектр заболеваний
алкогольной
болезни печени [1]

Figure 3.
Types of alcoholic
liver disease
(according to [1])



и профилактику рака пищеварительного тракта, большое значение имеет применение современных лучевых методов диагностики для раннего обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы.

В понятие АБП сейчас принято включать стеатоз, алкогольный гепатит и цирроз печени (рисунок 3) [1].

Главной задачей ведения пациентов с АБП является достижение абстиненции. Абстиненция сопровождается значительным и быстрым улучшением клинического состояния пациентов на всех стадиях заболевания. Реально абстиненция весьма трудно достижима. В Соединенных Штатах Америки возобновляют употребление алкоголя в течение первого года лечения от 67% до 81% пациентов [12].

Отчетливая мальнутриция, сопровождающаяся нарушениями белково-минерального обмена и гиповитаминозами, наблюдается у боль-

шинства больных с алкогольной болезнью печени. При этом выраженность мальнутриции коррелирует с тяжестью алкогольной болезни печени. В этой связи нормализация энергетического и белкового обмена является приоритетной задачей лечения. Влияние пищевого режима, содержащего 2000 ккал в день, сопоставимо по своему лечебному действию с применением 40 мг преднизолона в сутки [13].

Диагностика тяжелого течения алкогольного гепатита проводится у пациентов с индексом Maddrey's выше 32 или индексом MELD выше 20 [14]. В случае неответа на стандартную терапию при отсутствии противопоказаний у таких больных возможно назначение кортикостероидов [15, 16], ответ на которые оценивается при помощи шкалы Lille на 7-й день. Схема применения кортикостероидов у пациентов с АБП показана на рисунке 4 [12].



Рисунок 4.
Схема применения
кортикостероидов
у пациентов с
алкогольной
болезнью печени
[10]

Figure 4.
Algorithm for the use
of corticosteroids
in patients with
alcoholic liver disease
[10]

В последнее время большое внимание уделяется лечению пациентов с острым повреждением печени, которое может сопровождать АБП. При этом существенное значение придается диагностике, лечению и профилактике спонтанного бактериального перитонита, который, как правило, может являться триггером развития полиорганной недостаточности [17]. На различных стадиях лечения пациентов с АБП возможно использование препаратов с цитопротективной активностью – адеметионина и эссенциальных фосфолипидов [8].

В заключение необходимо подчеркнуть, что главной причиной гастроэнтерологической смертности в России являются заболевания печени, которые детерминируются преимуще-

ственно злоупотреблением алкоголем. В этой связи борьба с АБП требует значительных усилий общественности и врачей для повышения эффективности её профилактики и лечения [18].

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (2): 175-194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69 (3): 718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
3. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL, Onuchina EV, Petrunko IL, Rzhavicheva OS, et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doctor.Ru*. 2019; 3 (158): 6-10. Russian (Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Ржавичева О.С. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 6-10. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10).
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019; 70 (1): 151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
5. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010; 51 (1): 307-328. doi: 10.1002/hep.23258.
6. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Järveläinen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25 (5 Suppl ISBRA): 40S-45S.
7. You M, Arteel GE. Effect of ethanol on lipid metabolism. *J Hepatol*. 2019; 70 (2): 237-248. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.037.
8. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2017; 27 (6): 20-40. Russian (Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 6. С. 20-40.)
9. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009; 360 (26): 2758-2769. doi: 10.1056/NEJMra0805786.
10. Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016; 65 (5): 721-725. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310846.
11. Tsukanov VV, Amelchugova OS, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Tretyakova OV, et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer. *Therapeutic Archive*. 2014; 86 (8): 124-127. Russian (Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Третьякова О.В. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 8. С. 124-127).
12. Mathurin P, Hadengue A, Bataller R, Addolorato G, Burra P, Burt A, et al. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012; 57 (2): 399-420. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.004.
13. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000; 32 (1): 36-42. doi: 10.1053/jhep.2000.8627.
14. Gholam PM. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016; 20 (3): 491-497. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.007.
15. Thursz MR, Forrest EH, Ryder S; STOPAH investigators. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015; 373 (3): 282-283. doi: 10.1056/NEJMc1506342.
16. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011; 60 (2): 255-260. doi: 10.1136/gut.2010.224097.
17. Gustot T, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019; 70 (2): 319-327. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
18. Bataller R, Arteel GE, Moreno C, Shah V. Alcohol-related liver disease: Time for action. *J Hepatol*. 2019; 70 (2): 221-222. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.007.

Сведения об авторе

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: общий замысел, координация работы, редакция и коррекция текста.

ORCID: 0000-0002-9980-2294

Тонких Юлия Леонгардовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и

Authors

Prof. Vladislav V. Tsukanov, MD, DSc, Professor, Head of Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

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

ORCID: 0000-0002-9980-2294

Dr. Juliya L. Tonkikh, MD, PhD, Leading Researcher, Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7518-1895

детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: написание чернового варианта статьи.
ORCID: 0000-0001-7518-1895

Васютин Александр Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: литературный поиск, оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-6481-3196

Корреспонденцию адресовать:

Цуканов Владислав Владимирович,
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г
E-mail: gastro@impn.ru

Для цитирования:

Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 78-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-78-83>.

Статья поступила: 07.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Dr. Alexander V. Vasyutin, MD, PhD, Senior Researcher, Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed a literature search; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6481-3196

Corresponding author:

Prof. Vladislav V. Tsukanov,
3G, Partisana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
E-mail: gastro@impn.ru

For citation:

Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh. Current management of alcoholic liver disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (2): 78-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-78-83>.

Received: 07.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ПЕЧЕРИНА Т.Б.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

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

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

REVIEW ARTICLE

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

TAMARA B. PECHERINA¹, OLGA L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian
Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Биологические маркеры часто используются в качестве суррогатных точек оценки риска, тяжести и прогноза заболевания. При этом не все из них формально являются потенциально мониторируемыми. Для наиболее оптимального использования биомаркеров в прогнозировании сердечно-сосудистого риска они должны отличаться не только точностью и воспроизводимостью при последовательных количественных измерениях, но и демонстрировать высокую чувствительность и специфичность. В последние годы наряду с классическими биомаркерами некроза миокарда, занявшими прочные позиции в клинике, появились новые – отражающие различные стороны разви-

тия патологического процесса при развитии инфаркта миокарда (ИМ): маркеры некроза (тропонины), активации воспалительного процесса [(С-реактивный белок (СРБ), цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП)] и маркеры миокардиальной дисфункции (предсердный и мозговой натрийуретические пептиды). При этом классические биомаркеры широко используются для своевременной диагностики ИМ, в то время как все большее число новых маркеров рассматриваются с позиции стратификации риска неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Ключевые слова: биологические маркеры, инфаркт миокарда, матриксные металлопротеиназы.

English ►

Abstract

Biomarkers are often used as a surrogate measure in the assessment of risk, severity, and prognosis of the disease. For the optimal use of biomarkers in predicting cardiovascular risk, they should demonstrate reproducibility in sequential quantitative measurements and show high sensitivity and specificity. In recent years, classic biomarkers of myocardial necrosis such as troponins were complemented by inflammatory markers (C-reactive

protein, cytokines, matrix metalloproteinases) and markers of myocardial dysfunction (atrial and cerebral natriuretic peptides). Currently, conventional biomarkers are widely used for the timely diagnosis of myocardial infarction while an increasing number of novel markers are utilized to evaluate the risk of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome.

Keywords: biomarkers, myocardial infarction, matrix metalloproteinases.

В течение последних нескольких лет активно дискутируется вопрос поиска новых биологических маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), а также прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, повторный инфаркт миокарда (ИМ), жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, а также прогрессирование сердечной недостаточности. При этом, несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), отмечается неуклонный рост частоты возникновения острых форм ИБС: нестабильной стенокардии, ИМ и внезапной сердечной смерти. Большое количество пациентов погибают именно от осложнений ИМ до обращения за медицинской помощью [1].

Биологические маркеры часто используются в качестве суррогатных точек оценки риска, тяжести и прогноза заболевания [2, 3]. При этом не все из них формально являются потенциально мониторируемыми. Биологические маркеры позволяют экономить расходы системы здравоохранения на оптимизацию процессов скрининговой диагностики больных, выбора оптимальной стратегии лечения и оценки ее адекватности [4]. Для наиболее оптимального использования биомаркеров в прогнозировании сердечно-сосудистого риска они должны отличаться не только точностью и воспроизводимостью при последовательных количественных измерениях, но и демонстрировать высокую чувствительность и специфичность [5].

В последние годы наряду с классическими биомаркерами некроза миокарда, занявшими прочные позиции в клинике, появились новые – отражающие различные стороны развития патологического процесса при развитии ИМ: маркеры некроза (тропонины), активации воспалительного процесса [(С-реактивный белок (СРБ), цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП)] и маркеры миокардиальной дисфункции (предсердный и мозговой натрийуретические пептиды). При этом классические биомаркеры широко используются для своевременной диагностики ИМ, в то время как все большее число новых маркеров рассматриваются с позиции стратификации риска неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [6, 7].

Структура, метаболизм и классификация матриксных металлопротеиназ

Семейство ММП насчитывает более 25 изоформ цинксодержащих протеаз (**таблица 1**), расщепляющих экстрацеллюлярный матрикс [8], характеризующихся наличием содержанием ионов металлов, как правило, цинка, в активном центре, который является интегральной частью структуры фермента [9]. Основная функция ММП – разрушение экстрацеллюлярного матрикса. Практически все изоэнзимы, кроме ММП-11, секретируются в неактивной форме, функционируют при нейтральной pH и блокируются специфическим тканевым ингибитором. На основании данных структурной организации и субстратной специфичности в семействе ММП выделены 4 подсемейства: коллагеназы (ММП-1, -8, -13), стромелизины (ММП-3, -7, -10, -11), желатиназы (ММП-2, -9) и ММП мембранного типа (MT-ММП), которые секретируются активными и локализируются на клеточной мембране [10]. Остальные ММП секретируются в неактивном виде, во внеклеточном пространстве они обнаруживаются как проферменты (proММП) и активируются каскадом определенных биохимических реакций («cysteine switch») [11]. Почти все ММП секретируются в виде проферментов, а их активация происходит путем соединения профермента с активным центром (цинком). Однако доказано, что ММП-11 расщепляется внутриклеточно и секретируется в качестве активного фермента. MT-ММП также активируется внутриклеточно, а их активные формы могут в дальнейшем активировать другие ММП.

В клетке активность ММП регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) [12]. Выявлено 4 основных вида ТИМП, наиболее изученными из которых являются ТИМП-1 и ТИМП-2, причем ТИМП-1 является универсальным ингибитором большинства ММП. Однако ТИМП-1 высоко специфичны для ММП в целом, но низко специфичны для любой конкретной ММП. ТИМП подавляют активность ММП, взаимодействуя с цинксвязанным доменом ММП, прерывая их последующую связь с субстратом.

У здоровых лиц уровень активности ММП достаточно низкий, тогда как провоспалительные цитокины [интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6,

Таблица 1.
Субстратная
специфичность
и классификация
матриксных
металлопротеиназ
(адаптирована по W
Phatharajaree et al.,
2007) [15]

Table 1.
Substrate specificity
and classification
of matrix
metalloproteinases
(adapted from
Phatharajaree et al.,
2007) [15]

Тип фермента <i>Enzyme</i>	ММП <i>MMP</i>	Субстраты <i>Substrates</i>
Желатиназы <i>Gelatinases</i>		
Желатиназа А <i>Gelatinase A</i>	ММП-2 <i>MMP-2</i>	Желатин, коллагены I, IV, V, VII и X, фибронектин, ламинины, агрекан, витронектин <i>Gelatin, collagens I, IV, V, VII and X, fibronectin, laminins, aggrecan, vitronectin</i>
Желатиназа В <i>Gelatinase B</i>	ММП-9 <i>MMP-9</i>	Желатин, коллагены IV, V и XIV, агрекан, эластин, энтактин, витронектин <i>Gelatin, collagens IV, V and XIV, aggrecan, elastin, entactin, vitronectin</i>
Коллагеназы <i>Collagenases</i>		
Интерстициальная коллагеназа <i>Interstitial collagenase</i>	ММП-1 <i>MMP-1</i>	Коллагены I, II, III, VII и X, желатин, энтактин, агрекан <i>Collagens I, II, III, VII and X, gelatin, entactin, aggrecan</i>
Нейтрофильная коллагеназа <i>Neutrophil collagenase</i>	ММП-8 <i>MMP-8</i>	Коллагены I, II и III, агрекан <i>Collagens I, II and III, aggrecan</i>
Коллагеназа III <i>Collagenase III</i>	ММП-13 <i>MMP-13</i>	Коллагены I, II, III, желатин, фибронектин, ламинины, тенасцин-С <i>Collagens I, II and III, gelatin, fibronectin, laminins, tenascin-C</i>
Коллагеназа IV <i>Collagenase IV</i>	ММП-18 <i>MMP-18</i>	Не известно <i>Not known</i>
Стромелизины <i>Stromelysins</i>		
Стромелизин 1 <i>Stromelysin 1</i>	ММП-3 <i>MMP-3</i>	Желатин, фибронектин, ламинины, коллагены III, IV, IX и X, тенасцин-С, витронектин <i>Gelatin, fibronectin, laminins, collagens III, IV, IX and X, tenascin-C, vitronectin</i>
Стромелизин 2 <i>Stromelysin 2</i>	ММП-10 <i>MMP-10</i>	Коллаген IV, фибронектин, агрекан <i>Collagen IV, fibronectin, aggrecan</i>
Стромелизин 3 <i>Stromelysin 3</i>	ММП-11 <i>MMP-11</i>	Фибронектин, желатин, ламинины, коллаген IV, агрекан <i>Fibronectin, gelatin, laminins, collagen IV, aggrecan</i>
МТ-ММП <i>MT-MMP</i>		
МТ1-ММП <i>MT1-MMP</i>	ММП-14 <i>MMP-14</i>	Коллагены I, II и III, фибронектин, ламинины, витронектин, протеогликаны, активированные про-ММП-2 и про-ММП-13 <i>Collagens I, II, and III, fibronectin, laminins, vitronectin, proteoglycans, activated pro-MMP-2 and pro-MMP-13</i>
МТ2-ММП <i>MT2-MMP</i>	ММП-15 <i>MMP-15</i>	Активированная про-ММП-2 <i>Activated pro-MMP-2</i>
МТ3-ММП <i>MT3-MMP</i>	ММП-16 <i>MMP-16</i>	Не известно <i>Not known</i>
МТ4-ММП <i>MT4-MMP</i>	ММП-17 <i>MMP-17</i>	Активированная про-ММП-2 <i>Activated pro-MMP-2</i>
МТ5-ММП <i>MT5-MMP</i>	ММП-24 <i>MMP-24</i>	---
МТ6-ММП <i>MT6-MMP</i>	ММП-25 <i>MMP-25</i>	---
Другие <i>Other</i>		
Матрилизин <i>Matrilysin</i>	ММП-7 <i>MMP-7</i>	Желатин, фибронектин, ламинины, коллаген IV, тенасцин-С, эластин, витронектин, агрекан <i>Gelatin, fibronectin, laminins, collagen IV, tenascin-C, elastin, vitronectin, aggrecan</i>
Металлоэластаза <i>Metalloelastase</i>	ММП-12 <i>MMP-12</i>	Эластин <i>Elastin</i>
Энамилизин <i>Enamelysin</i>	ММП-20 ММП-23 <i>MMP-20 MMP-23</i>	Агрекан <i>Aggrecan</i>
Эндометаза <i>Endometase</i>	ММП-26 <i>MMP-26</i>	---
Неклассифицируемая <i>Unclassified</i>	ММП-19 <i>MMP-19</i>	Не известно <i>Not known</i>

фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и факторы роста (трансформирующий, эпидермальный и фактор роста тромбоцитов) способствуют его существенному повышению. ИЛ-4 и гепарин, напротив, снижают их экспрессию. Необходимо отметить, что конечный результат модуляции уровня активности ММП может зависеть от вида ткани и изоформы ММП [13, 14].

ММП активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов, при этом основными источниками являются активированные макрофаги, моноциты, нейтрофилы, фибробласты, а также гладкомышечные клетки [8, 16]. Активация воспалительной реакции в сосудистой стенке является одним из механизмов негативного влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на течение заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Доказано, что при остром инфаркте миокарда увеличивается синтез целого ряда цитокинов, что в свою очередь повышает активность протеолитических систем, в том числе и ММП. Так, в исследовании, проведенном А. Manginas [17], доказано, что у пациентов с ОКС определяется положительная корреляционная связь между уровнями ИЛ-6 и ММП-9 ($r=0,28$, $p=0,031$), вместе с тем достоверных корреляционных взаимосвязей между концентрациями ИЛ-6 и ММП-1 получено не было ($p>0,05$). В то же время, по данным исследования К. Ueshima с соавторами [18], в которое вошли 36 пациентов с ИМ, определена положительная корреляционная зависимость между ИЛ-6 и ММП-1 в первые сутки ИМ. S. Lacraz с соавторами [19] доказали в эксперименте *in vitro*, что ИЛ-10 специфично регуляторно влияет на макрофаги и моноциты, тем самым происходит угнетение образования ММП посредством активного синтеза ТИМП-1, что, в конечном итоге, является противовоспалительным стимулом, стабилизирующим структуру атеросклеротической бляшки. В исследовании W. Bradham [20] доказано, что экспрессия ММП-9 и ММП-13 может индуцироваться ФНО- α . По данным В. Aggarwal [21], ФНО- α способен усиливать продукцию также ММП-2 и ММП-3. Сопоставимые результаты получены в исследовании L. Nilsson [22], в которое включено 234 пациента с ИМпСТ. У всех пациентов проводилось определение концентраций ММП-2, -8, -9, а также ФНО- α . Выявлено, что ФНО- α прямо коррелирует с концентрацией ММП-9. В других исследованиях также доказано, что именно ММП-9

обладает существенной цитокиновой зависимостью, при которой ФНО- α активно стимулирует ее транскрипцию в ранний постинфарктный период [23]. В исследовании Р. Garvin [24], напротив, продемонстрирована прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и активностью ММП-9, что в свою очередь свидетельствует об иммуновоспалительном генезе процессов дестабилизации атеросклеротических бляшек. Такие же закономерности между концентрациями СРБ и ММП определены в исследовании J. Nurkic [25]. Вместе с тем в настоящем исследовании не получено достоверной связи между концентрациями ММП и СРБ. В работе G. Berton [26], в дизайн которой вошло 220 пациентов с острым ИМ, которым на первые, 3-е и 7-е сутки были определены сывороточные значения СРБ. Определено, что концентрация СРБ достигает своего максимума к 3-м суткам и снижается к 7-му дню развития ИМ. М. González [27] в своей работе также изучал сывороточные концентрации СРБ и ИЛ-6 у больных ИМпСТ и доказал, что СРБ имеет тенденцию к снижению к 7-м суткам ИМ, в то время как динамика концентраций ИЛ-6 достоверно не изменялась.

Факторы, влияющие на концентрацию матриксных металлопротеиназ

В ряде исследований доказано, что экспрессия ММП и ТИМП может ассоциироваться и с рядом клинических и патофизиологических факторов.

В исследовании Т. Nakamura и I. Ebihara [28] продемонстрированы достоверные различия концентраций ММП-9 и ТИМП-1 в зависимости от статуса курения пациентов с ССЗ. Согласно результатам исследования INTERHEART, курение увеличивает риск развития ИМ в 3-5 раз за счет повышения активности тромбоцитов и увеличения спазма коронарных артерий [29].

Принимая во внимание известные данные о возрастных и гендерных особенностях патогенеза, течения и прогноза ОКС, оценены различия в динамике ММП у пациентов разного пола и возраста. В исследовании К. Jung [30] и К. Thraillkill [31] выявлена взаимосвязь между уровнем ММП-2, -3 и возрастом пациентов. По данным исследования, проведенного К. К. Koh [32], определено, что у женщин в постменопаузальном периоде отмечаются более высокие значения провоспалительных маркеров, а также ММП-9.

Еще одним важным фактором сердечно-сосудистого риска является дислипидемия. По данным L. Oleksowicz [33], а также P. Libby [34], доказаны воспалительная природа атерогенеза, а также взаимосвязь маркеров воспаления и липидного статуса у пациентов с ИМ. В исследовании J. Pollanen [35] было высказано предположение, что высокая концентрация в сыворотке ММП-9 в сочетании с низким уровнем ЛПВП является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда.

В исследовании S. S. Signorelli с соавторами [36] наблюдали значительно более высокие концентрации ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Сопоставимые результаты получены в исследованиях N. Marx [37], а также J. Sundström [38], в которых продемонстрирована повышенная экспрессия ММП-9 у пациентов с СД 2-го типа. Вместе с тем в исследовании A. Parazafioroulou с соавторами [39] достоверных различий между концентрациями ММП-2 и ММП-9 у пациентов с СД 2-го типа и без него получено не было. Однако в группе пациентов с СД 2-го типа регистрировались достоверно более высокие значения ТИМП-1. A. K. Death [40] в своей работе продемонстрировал влияние гипергликемии на индуцирование экспрессии ММР-1 и ММР-2 в эндотелиальных клетках и экспрессии ММР-9 в макрофагах, без влияния на ТИМП-1. В исследовании A. Dominguez-Rodrigue [41] продемонстрировано, что повышенные концентрации ММП-9 у больных ИМпСТ в сочетании с СД 2-го типа являются неблагоприятным фактором развития госпитальных осложнений в этой группе больных.

Клиническая и прогностическая значимость матриксных металлопротеиназ у больных инфарктом миокарда

В настоящее время активно дискутируется роль ММП как независимых предикторов повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильными формами ИБС и у больных ОКС [41, 42]. Однако результаты ранее проведенных исследований неоднозначны и противоречивы, что делает необходимым дальнейшее изучение их прогностической значимости у больных ИМ [43, 44].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтвержден тот факт, что некоторые ММП играют ведущую роль в патогенезе дестабилизации ате-

росклеротической бляшки с последующим ее тромбозом и, как следствие, манифестацией ОКС [45, 46]. Так, например, в нормальной сосудистой стенке можно найти только ММП-2, ТИМП-1 и -2, тогда как большинство других ММП определяются только в атероме.

При проведении экспериментальных и клинических исследований было установлено, что после ИМ экспрессия ММП начинает повышаться уже через несколько часов и хорошо коррелирует с тяжестью регионарного вентрикулярного ремоделирования [47]. При этом активность ММП-1 достигает максимума через 1 час после формирования зоны некроза миокарда, а уровень ММП-2 и ММП-9 проявляет двухфазный характер с максимумами на 6-й час и 4-е сутки [48]. Причем если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то активность ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны некроза миокарда [49]. Существуют данные, что уровень циркулирующего стромелизина-1 (ММП-3) в плазме крови коррелирует с вероятностью наступления смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, а также величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ [50]. Кроме того, уровень ММП может повышаться после проведения тромболитической терапии или коронарной инвазивной интервенционной процедуры. В то же время благоприятное влияние ингибиторов АПФ (иАПФ) и статинов в отношении ограничения постинфарктного ремоделирования миокарда тесно ассоциируется с их способностью супрессировать активность ММП [51].

Несмотря на то, что использование матриксных металлопротеиназ в прогнозировании неблагоприятных исходов у больных ИМ освещается многими российскими и зарубежными авторами, результаты данных исследований ограничены и противоречивы.

Активно дискутируется роль повышенной экспрессии ММП-1, -3, -9 в риске развития фатальных и нефатальных осложнений в течение года после перенесенного ИМ [8]. По результатам исследования O. S. Dhillon с соавторами, полученным в ходе обследования 1024 пациентов с ИМ, у которых концентрация ММП-2, -3, -9 оценена на 4-е сутки течения ИМ, установлено, что у пациентов с фатальным исходом в течение года после ИМ были более высокие

концентрации ММП-2 (ОШ=6,6; $p=0,001$), в то время как достоверных различий концентраций ММП-3 и -9 в группах наблюдения выявлено не было [52]. Однако, по данным S. Blankenberg [53], полученным в ходе обследования 1127 пациентов с ИБС, медиана концентрации ММП-9 была значительно выше среди пациентов с фатальным исходом за период наблюдения 4 года (ОШ=1,4; $p<0,0001$). По данным E. Armstrong [54], C. Nagesh [55], ММП рассматриваются как независимые предикторы сердечно-сосудистой смертности в краткосрочном прогнозе у пациентов с ОКС независимо от уровня тропонинов и СРБ.

Матриксная металлопротеиназа-1

ММП-1 (известная как коллагеназа-I) синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез ММП-1 стимулируется разными агентами, включая факторы роста, цитокины (некоторыми ИЛ и ФНО- α). ММП-1 ингибируется ТИМП-1 и -2, а также $\alpha 2$ -макроглобулином, принимает участие в деградации коллагеновых волокон и в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Высокие концентрации ММП-1 определяются при ревматоидном артрите, онкологии, тканевом ремоделировании, воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, аневризме аорты и рестенозе в ранее имплантированных стентах [55].

В исследовании Y. Ноjo с соавторами [56] было изучено клиническое значение ММП-1 и -2 при ИМ, а также вовлечение моноцитов периферической крови, которые, возможно, являются источником ММП. Были обследованы 40 пациентов с ИМ, которым в 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни после ИМ определялись концентрации ММП-1 и -2 в плазме крови. Исследование показало, что уровень ММП-1 в плазме крови практически не менялся с момента начала инфаркта, а уровень ММП-2 повышался значительно после острого ИМ и достигал максимума к 21-му дню. Уровень ММП-1 в моноцитах пациентов с ИМ был значительно выше, чем у лиц контрольной группы. Прямая корреляционная связь была выявлена между максимальными значениями ММП-1 в моноцитах и значениями СРБ в плазме ($r=0,55$, $p<0,01$), а также индексом конечного диастолического объема ЛЖ ($r=0,63$, $p<0,001$).

Матриксная металлопротеиназа-3

ММП-3, также называемая стромелизи-

ном-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, коллаген II, IV, IX и XI типов, ламинин и фибронектин. ММП-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММП-3 секретируется как профермент массой 57 кДа и активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами. ММП-3 производится в виде неактивной проформы, который требует протеолитического расщепления для активации. Активность ММП-3 ингибируется ТИМП, который взаимодействует с активной ММП-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Полагают, что равновесие между ММП-3 и ТИМП – определяющий фактор в разрушении межклеточного матрикса. Активность ММП-3 также может ингибироваться $\alpha 2$ -макроглобулином. Считают, что ММП-3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования, а также в патологических процессах (остеоартритах и ревматоидных артритах). Циркулирующие уровни ММП-3 и их ингибиторов могут отражать активность атеросклеротического процесса. Недавние исследования продемонстрировали, что ММП-3 и ТИМП играют важную роль в различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз, ИМ и СН [57, 58]. В условиях трехнедельного наблюдения за пациентами с ИМ было установлено, что избыточный уровень ММП-3 и ММП-9 тесно коррелирует не только с выраженностью постинфарктной нейрогуморальной активации, но и с показателями общей и кардиоваскулярной смерти, частотой возникновения острой сердечной недостаточности и вероятностью разрыва миокарда ЛЖ [8, 60].

Несмотря на то, что количество работ, посвященных предикторной роли ММП в отношении развития неблагоприятных событий в течение года после ИМ, немногочисленно, D. Kelly с соавторами [41] продемонстрировали, что в группе пациентов с ОИМ и признаками патологического ремоделирования миокарда ЛЖ при значениях ММП-3 $>73,71$ пг/мл определена высокая частота повторных ИМ в течение 313 дней наблюдения (ОШ=1,816; 95% ДИ: 1,03-3,2; $p=0,037$). Аналогичные данные получены в работе F. Gerad-Mizon с соавторами [61], в которой также продемонстрирована предикторная роль ММП-3 в отношении развития сердечно-сосудистых событий в течение года у боль-

ных ИМ. В исследование Т. С. Wu [62] включено 165 пациентов с признаками коронарного атеросклероза и ишемией миокарда по электрокардиограмме, высокие концентрации ММП-3 и СРБ ассоциировались с высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 месяцев наблюдения (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,10-5,54; $p=0,028$). Однако в исследовании S. Ye [63], напротив, ММП-3 не проявила предикторной значимости в отношении развития конечных точек в период наблюдения 27 месяцев после ИМ.

В работе G. T. Karapanagiotidis [64] были изучены сывороточные концентрации ММП-1, -3, -9 у пациентов с острой ишемией миокарда и аневризмой аорты. Определено, что значительно более высокие уровни ММП-3 регистрировались у больных с острой ишемией миокарда по сравнению с пациентами с аневризмой аорты ($17,33 \pm 2,03$ нг/мл vs $12,92 \pm 1,01$ нг/мл, $p < 0,05$). Кроме того, были выявлены гендерные различия в концентрациях изучаемых ММП. Так, более высокие уровни ММП-1 и ММП-3 были обнаружены у мужчин. Выявлена положительная корреляция концентраций ММП-1 и ММП-3 с возрастом пациентов ($r=0,38$, $p < 0,05$). В ряде клинических исследований определены высокие концентрации ММП-3 у пациентов с гипертонией, нестабильной стенокардией. Кроме того, есть данные о том, что повышение концентраций ММП-3 наблюдается у пациентов после трансплантации сердца [65]. В исследовании J. L. Beaudoux [66] было установлено, что средний уровень циркулирующих ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с гиперлипидемией по сравнению с пациентами с нормальными значениями холестерина. Кроме того, повышенные сывороточные уровни ММП-3 и ТИМП-1 ассоциировались с наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Матриксная металлопротеиназа-9

ММП-9 (желатиназа В) продуцируется моноцитами, макрофагами. ММП-9 участвует в активации повышенной экспрессии ФНО- α , а также в опухолевом росте и тканевом ремоделировании [58].

В исследовании AtheroGene выявлено, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. Установлено, что

уровень ММП-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. Показано достоверное повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 при атеросклерозе по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми людьми. Это дает основание использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы разрыва бляшки. В исследовании LIPID было установлено, что высокие плазменные концентрации ММП-9 совместно с ТИМП-1 являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ [67]. В другое исследование, организованное D. Fukuda с соавторами [68], были последовательно включены 47 пациентов, из них: 23 пациента с острым ИМ, 19 пациентов имели нестабильную стенокардию и 19 пациентов – стабильную стенокардию. Всем пациентам проводились следующие исследования: коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и ЧКВ. До проведения ангиографии также определялись сывороточные концентрации ММП-1, -2, -9. Определено, что сывороточные концентрации ММП-9 в группе пациентов с острым ИМ и нестабильной стенокардией были значительно выше, чем в группе пациентов со стабильной формой стенокардии ($p=0,007$ и $p=0,04$ соответственно). По результатам проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования, разрыв атеросклеротической бляшки был обнаружен у 26 пациентов (55%) в группе с острым ИМ и у 11 пациентов (48%) в группе с нестабильной стенокардией. Определено, что пациенты с диагностированными разрывами атеросклеротических бляшек имели значительно более высокие уровни ММП-9 по сравнению с пациентами, которые не имели разрыва бляшки ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что ММП-9 был единственным независимым предиктором разрыва атеросклеротической бляшки ($p=0,004$). В некоторых исследованиях продемонстрировано, что повышенный уровень ММП-9 имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов в имплантированных стентах [66]. D. Kelly [11] в своем исследовании, в котором приняли участие 404 пациента с острым ИМ, продемонстрировал, что ММП-9 может выступать в качестве одного из маркеров в риск-стратификации пациентов с ИМ, а именно для оценки риска развития комбинированной конечной точки (смерть и сердечная не-

достаточность). В этом же исследовании определено, что ТИМП-1 и ММП-9 коррелируют с эхокардиографическими параметрами ЛЖ, что поможет выявить пациентов с высоким риском развития патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ и неблагоприятным прогнозом, связанным с дисфункцией ЛЖ. В исследованиях A. Dominguez-Rodriguez и P. Abreu-Gonzalez [41] многофакторный анализ показал, что при включении в прогностическую модель повышенной концентрации ММП-9 и наличия сахарного диабета достоверно увеличивается риск возникновения фатальных исходов и кардиогенного шока в периоде госпитализации у больных ИМ (ОШ=1,6; $p=0,01$). В исследовании S. Blankenberg с соавторами [53] с участием 1127 пациентов со стабильной и нестабильной ИБС было показано, что повышение уровня ММП-9 более 71,6 нг/мл связано со значительным увеличением сердечно-сосудистой смертности в течение 4 лет наблюдения. Эта взаимосвязь наблюдалась среди пациентов как со стабильной, так и нестабильной формой ИБС. N. Eldrup [58] продемонстрировал, что пациенты со стенозами сонных артерий $\geq 50\%$ и уровнем ММП-9 более 41,9 нг/мл имели в 1,9 раза больший риск развития ишемических инсультов и смерти в течение 4 лет наблюдения (95% ДИ: 1,1-3,5). Абсолютный риск ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смерти составил 34% и 17% соответственно. В собственном исследовании, посвященном изучению роли ММП в прогнозировании повторных сердечно-сосудистых осложнений в период пребывания в стационаре у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), доказана предикторная роль ММП-9 в отношении развития нежелательных событий [69].

Таким образом, в настоящее время нет однозначных данных о высокой прогностической ценности ММП в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий у больных после перенесенного ИМпST, что определяет актуальность проведения новых исследований, изучающих возможность использования биомаркеров и их комбинации для проведения наиболее эффективной риск-стратификации у

пациентов с ИМпST. Оценка индивидуального прогноза и определение биохимических маркеров, активность которых отражает процессы, происходящие не только в миокарде, но и в атеросклеротической бляшке у больных ИМ, является перспективным направлением в современной кардиологии. К числу таких маркеров можно отнести ММП, интерес к изучению которых активно растет в последнее время. Этот факт отчасти находит объяснение в «универсальности» ММП – их участия в патологическом процессе со стадии формирования факторов сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и др.), развития острого коронарного события и его ранних и поздних осложнений. Но имеющиеся данные относительно роли ММП в формировании исходов ИМ, а также возможности их использования в оценке индивидуального риска носят ограниченный и противоречивый характер.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding

The study was performed within the Complex Program of Basic Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases # 0546-2015-0012 «Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in large industrial region of Siberia».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Nesterova NN, Vavilova TV, Burbello A, Shabrov AV. Up to date laboratory markers in assessment of the acute coro-

nary synrome prognosis and monitoring of therapy. Bulletin of Arrhythmology. 2009; 58: 52-59. Russian (Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н.,

- Вавилова Т.В., Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // Вестник аритмологии. 2009. № 58. С. 52-59).
2. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria // *Stat Med*. 1989; 8 (4): 431-440.
3. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006; 113 (19): 2335-2362. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
4. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials*. 2001; 22 (5): 485-502. doi: 10.1016/S0197-2456(01)00153-2.
5. Hui BQ, Dang XF, Wang XF, Jin Z, Xia DS, Gao L, et al. Intravascular ultrasound study of coronary remodeling and determination of matrix metalloproteinase and hypersensitive C-reactive protein. *Zhonghua Xin Xue Guan Bin Za Zhi*. 2005; 33 (5): 428-432.
6. Belenkov YuN, Ageev FT, Mareev VYu. Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease? *Heart Failure Journal*. 2000; 1 (4): 135-138. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Журнал Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 4. С. 135-138).
7. Kapelko VI. Myocardial remodeling: the role of matrix metalloproteinases. *Cardiology*. 2001; 41 (6): 49-55. Russian (Капелько В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ // Кардиология. 2001. Т. 41, № 6. С. 49-55).
8. Bokarev IN, Aksyonova MB, Khlevchuk TV. Acute coronary syndrome and its treatment: a textbook. 2nd edition. Moscow: Applied Medicine Publishing House, 2009. 172 p. Russian (Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром и его лечение : учеб. пособие для вузов. 2-е изд., испр. и перераб. Москва: Практическая медицина, 2009. 172 с.)
9. Tourn AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009; 15 (5): 532-538. Russian (Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 5. С. 532-538).
10. Tumanyan SV, Simochkina OYu, Memarnishvili OV. The experience of using the APACHE III and SAPS II scales as criteria for the severity of the condition and prognosis in patients with true cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Bulletin of Intensive Care*. 2008; 1: 12-14. Russian (Туманян С.В., Симочкина О.Ю., Мемарнишвили О.В. Опыт использования шкал АРАСНЕ III и SAPS II в качестве критериев тяжести состояния и прогноза у больных с истинным кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда // Вестник интенсивной терапии. 2008. № 1. С. 12-14).
11. Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007; 28 (6): 711-718. doi: 10.1093/eurheartj/ehm003.
12. Barkagan ZS, Kostyuchenko GI. Inflammatory metabolic conception of atherothrombosis and new approaches to therapy of patients. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 26 (2): 132-138. Russian (Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюллетень СО РАМН. 2006. Т. 26, № 2. С. 132-138).
13. Martinez Rosas M. Cardiac remodeling and inflammation. *Arch Cardiol Mex*. 2006; 76 (suppl. 4): 58-66.
14. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007; 87 (4): 1285-1342. doi: 10.1007/s00251-018-1093-z.
15. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2007; 23 (9): 727-733. doi: 10.1016/S0828-282X(07)70818-8.
16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006; 8 (9): 746-837. doi: 10.1093/europace/eul108.
17. Manginas A, Bei E, Chaidaroglou A, Degiannis D, Koniavitou K, Voudris V, et al. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. *Clin Cardiol*. 2005; 28 (4): 182-186. doi: 10.1002/clc.4960280405.
18. Uechima K, Shibata M, Suzuki T, Endo S, Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magnesium Res*. 2003; 16 (2): 120-126.
19. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. 1995; 96 (5): 2304-2310. doi: 10.1172/JCI118286.
20. Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, Konig A, Romanova M, et al. TNF- α and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282 (4): 1288-1295. doi: 10.1152/ajpheart.00526.2001.
21. Aggarwal BB, Natarajan K. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Europ Cytokine New*. 1996. 7 (2): 93-124.
22. Nilsson L, Eriksson P, Cherfan P, Jonasson L. Effects of simvastatin on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic individuals. *Inflammation*. 2011; 34 (4): 225-230. doi: 10.1007/s10753-010-9227-y.
23. Turna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009; 15 (5): 532-538. Russian (Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 5. С. 532-538).
24. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS One*. 2008; 3 (3): e1774. doi: 10.1371/journal.pone.0001774.
25. Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, Jahic E, Jahic M. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients. *Med. Arh*. 2010; 64 (2): 103-106.
26. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003; 145 (6): 1094-1101. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00098-X.
27. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Giménez DM, Martínez-Corbalán F, et al. Effect of the early administration of pravastatin on C-reactive protein and interleukin-6 levels in the acute phase of myocardial infarction with ST segment elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57 (10): 916-923.
28. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Effect of ciga-

- rette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration. *Clin Chim Acta*. 1998; 276 (2): 173-177. doi: 10.1016/S0009-8981(98)00104-1.
29. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 953-962. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
30. Jung K. Serum or plasma: what kind of blood sample should be used to measure circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors? *J Neuroimmunol*. 2005; 162 (1-2): 1-2. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.12.021.
31. Thrallkill K, Cockrell G, Simpson P, Moreau C, Fowlkes J, Bunn RC. Physiological matrix metalloproteinase (MMP) concentrations: comparison of serum and plasma specimens. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44 (4): 503-504. doi: 10.1515/CCLM.2006.090.
32. Koh KK, Ahn JY, Kang MH, Kim DS, Jin DK, Sohn MS, et al. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (12): 1423-1426. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02126-9.
33. Olekiewicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D, Isaacs R, Dutcher J, Puszkun E. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemostasis*. 1994; 72 (2): 302-308.
34. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (23): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
35. Pollanen JP, Karhunen PJ, Mikkelsen J, Laippala P, Perola M, Penttilä A, et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(9): 1446-1450.
36. Signorelli SS, Malaponte G, Libra M, Di Pino L, Celotta G, Bevelacqua V, et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2005; 10 (1): 1-6. doi: 10.1191/1358863x05vm582oa.
37. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (2): 283-288.
38. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 109 (23): 2850-2856. doi: 10.1161/01.CIR.0000129318.79570.84.
39. Papazafropoulou A, Perrea D, Moyssakis I, Kokkinos A, Katsilambros N, Tentolouris N. Plasma levels of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 are not associated with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2010; 24 (1): 20-27. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.10.004.
40. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis*. 2003; 168 (2): 263-269. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00140-0.
41. Kelly D, Khan S, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Samani NJ, et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure*. 2008; 10 (2): 133-139. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.009.
42. Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 110-116. doi: 10.2174/1874192401105010110.
43. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 2348-2354.
44. Wang J, Xu D, Wu X, Zhou C, Wang H, Guo Y, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2011; 97 (19): 1542-1546. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300342.
45. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non ST elevation myocardial infarction: the British heart foundation RITA 3 randomised trial. Randomised intervention trial of unstable angina. *Lancet*. 2002; 360 (9335): 743-751. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09894-X.
46. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res*. 2001; 89 (3): 201-210.
47. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003; 108 (3): 275-281. doi: 10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC.
48. Xing Z, Zganiacz A, Santosuosso M. Role of IL-12 in macrophage activation during intracellular infection: IL-12 and mycobacteria synergistically release TNF-alpha and nitric oxide from macrophages via IFN-gamma induction. *J Leukoc Biol*. 2000; 68 (6): 897-902. doi: 10.1189/jlb.68.6.897.
49. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Col Cardiol*. 2009; 54 (23): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
50. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *Am Heart J*. 2007; 153 (5): 881-888. doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.029.
51. Alan S. Maisel Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians. JP: Medical Ltd, 2012. 239 p.
52. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 107 (12): 1579-1585. doi: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12.
53. Armstrong E, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part IV: Matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation*. 2006; 113 (9): 382-385. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595553.
54. Nagesh C, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *Indian J Med Res*. 2010; 132 (5): 627-633. doi: 10.4103/0971-5916.73419.
55. Spinale FG. Matrix metalloproteinases. Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*. 2002; 90 (5): 520-530.
56. Hojo Y, Ikeda U, Katsuki Ta, Mizuno O, Fujikawa H, Shimada K. Matrix metalloproteinase expression in the coronary circulation induced by coronary angioplasty. *Atherosclerosis*. 2002; 161 (1): 185-192. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00615-3.

57. Dorent R, Beaudoux JL, Tezenas S, Ghossoub JJ, Roussouliere AL, Leger P, et al. Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases in Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2000; 32 (8): 2750-2751. doi: 10.1016/S0041-1345(00)01866-2.
58. Eldrup N, Grønholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation.* 2006; 114 (17): 1847-1854. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.105.593483.
59. Eldrup N, Grønholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (11): 1954-1958. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.045.
60. Mizon-Gérard F, de Groote P, Lamblin N, Hermant X, Dallongeville J, Amouyel P, et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2004; 25 (8): 688-693. doi: 10.1016/j.ehj.2004.01.015.
61. Wu TC, Leu HB, Lin WT, Lin CP, Lin SJ, Chen JW. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2005; 3 (9): 537-545. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01548.x.
62. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res.* 2006; 69 (3): 636-645. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.07.015.
63. Karapanagiotidis GT, Antonitsis P, Charokopos N, Foroulis CN, Anastasiadis K, Rouska E, et al. Serum levels of matrix metalloproteinases -1,-2,-3 and -9 in thoracic aortic diseases and acute myocardial ischemia. *J Cardiothorac Surg.* 2009; 4: 59. doi: 10.1186/1749-8090-4-59.
64. Dorent R, Beaudoux JL, Tezenas S, Ghossoub JJ, Roussouliere AL, Leger P, et al. Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases in Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2000; 32 (8): 2750-2751. doi: 10.1016/S0041-1345(00)01866-2.
65. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2003; 169 (1): 139-146. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00149-7.
66. West MJ, Nestel PJ, Kirby AC, Schnabel R, Sullivan D, Simes RJ, et al. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study. *Eur Heart J.* 2008; 29 (7): 923-931. doi: 10.1093/eurheartj/ehn007.
67. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T, Yamashita H, Ehara S, et al. Comparison of Levels of Serum Matrix Metalloproteinase-9 in Patients With Acute Myocardial Infarction Versus Unstable Angina Pectoris Versus Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (2): 175-180. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.020.
68. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1996; 335(18): 1333-1341. doi: 10.1056/NEJM199610313351801.

Сведения об авторе

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: окончательное редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна,
650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

Для цитирования:

Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы. клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 84-94. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94>.

Author

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Corresponding author:

Dr. Tamara B. Pecherina,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

For citation:

Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 84-94. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94>.

Статья поступила: 13.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Received: 13.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-95-106

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

МАЛЕВА О.В.¹, ТРУБНИКОВА О.А.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

STATINS IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

OLGA V. MALEVA, OLGA A. TRUBNIKOVA, OLGA L. BARBARASH

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian
Federation²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

В обзоре приведены современные данные о частоте развития, механизмах и исходах послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) при выполнении коронарного шунтирования (КШ), а также обсуждены возможности использования статинов для ее профилактики. Коронарное шунтирование (КШ), выполненное в условиях искусственного кровообращения (ИК), неизбежно сопровождается развитием послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), сте-

пень проявлений которой определяет прогноз у данной категории пациентов. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют рекомендации, определяющие наиболее информативные подходы к ее оценке, а также способы ее профилактики. Представлены результаты отечественных и международных исследований о профилактических свойствах статинов в развитии ПОКД.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование, статины.

Abstract

On-pump CABG is commonly accompanied by the development of postoperative cognitive dysfunction considerably affecting the prognosis in this group of patients. However, there are no accepted guidelines on diagnostics and prevention of postoperative cognitive dysfunction. Here we review the incidence, mechanisms, and outcomes of

postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery and highlight the benefits of statins for its prevention. We further provide evidence from national and international studies assessing the role of statins in the prevention of postoperative cognitive dysfunction.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass grafting, statins.

[◀ English](#)

Послеоперационные неврологические исходы

Неоспоримым является тот факт, что потребность в коронарном шунтировании (КШ) паци-

ентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в нашей стране увеличивается из года в год. Доказано, что КШ способствует вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий, улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациента с ИБС. До сих пор КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) имеет преимущества по сравнению с консервативной терапией и коронарной ангиопластикой у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и поражением ствола ЛКА, при необходимости коррекции клапанов сердца, наличия СД. Однако проведенное КШ не исключает риска формирования нежелательных неврологических событий. На сегодняшний день при выполнении КШ различают два типа послеоперационных церебральных событий: I тип – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и II тип – послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Существует мнение, что большая часть пациентов, перенесших любое кардиохирургическое вмешательство, имеют клинические признаки повреждения головного мозга в виде ПОКД. По данным различных авторов, ПОКД встречается до 80% случаев у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК [1-7]. Кроме частоты варьируются и сроки выявления ПОКД, так у 50-80% пациентов ПОКД диагностируется на момент выписки из стационара, у 20-50% – через 6 недель и у 10-30% – через 6 месяцев после операции. Исследования, проводимые в нашем учреждении, свидетельствуют о том, что частота выявления ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде составляет 62%, а через год после вмешательства – 56% [1, 3, 8-12]. Таким образом, ПОКД – феномен, формирующийся в раннем послеоперационном периоде КШ и сохраняющийся в отдаленном периоде.

Несмотря на то, что ПОКД является ведущим послеоперационным неврологическим осложнением, на сегодняшний день в российских кардиохирургических клиниках оценка когнитивных функций пациента в течение периоперационного периода КШ не входит в имеющиеся стандарты. Так же нет таких позиций и в современных международных клинических рекомендациях. Актуальным же остается сохранение исходного когнитивного статуса пациента после КШ в условиях ИК. Среди причин развития ПОКД называют микроэмболии, гипоперфузию головного мозга, системную вос-

палительную реакцию (СВР). При выполнении КШ в условиях ИК главным пусковым фактором является контакт с аппаратом ИК, результатом чего является активация гуморального компонента СВР. Существует мнение, что цитокины (интерлейкины), образующиеся в рамках СВР при ИК, можно рассматривать как непосредственный фактор агрессии по отношению к гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ) и клеточным структурам головного мозга. Однако до сих пор нет эффективных способов предупреждения и уменьшения выраженности СВР при КШ в условиях ИК. Можно предположить, что статины, обладая плеiotропными эффектами, могут уменьшать выраженность СВР, тем самым способствуя профилактике послеоперационных когнитивных нарушений.

Послеоперационные нарушения в когнитивной сфере являются серьезной и дорогостоящей проблемой в современной кардиохирургии. Доказано, что ранняя ПОКД ассоциирована с другими соматическими и неврологическими осложнениями, что ведет к увеличению времени пребывания пациента в клинике. В постгоспитальном периоде наличие ПОКД ассоциировано с развитием у пациентов повышенной усталости, снижением жизненной энергии, что в итоге снижает качество жизни пациента, ухудшает социальную и профессиональную деятельность [2, 3, 13].

До сих пор существуют сложности с диагностикой ПОКД, что связано с отсутствием четких ее критериев. В начальной стадии ПОКД не всегда имеет явные клинические симптомы, которые проявляются в виде нарушения памяти, снижения концентрации внимания, мышления, моторных функций. У ряда пациентов ПОКД могут проявляться под «маской» апатии, хронической усталости, депрессии, что трактуется врачами и самим пациентом как естественное течение послеоперационного периода. Известно, что у 40% пациентов после КШ развиваются депрессивные расстройства, тревожность [9, 14]. В настоящее время известно, что ПОКД должны быть диагностированы только с использованием специфичных и чувствительных методов обследования (нейропсихологического тестирования). Нет единства в отношении количественных критериев ПОКД. Некоторые авторы утверждают, что признаком ПОКД является ухудшение послеоперационных когнитивных показателей на 10% в сравнении с дооперационными [4]. Другие исследова-

тели считают критерием ПОКД ухудшение не менее чем 20% нейрофизиологических показателей из всей тестовой батареи [5].

Ранняя ПОКД ассоциирована с неблагоприятным долгосрочным прогнозом. Известно, что ее наличие может сопровождаться в отдаленном периоде после хирургического вмешательства развитием значительного снижения интеллектуальных функций вплоть до развития деменции, а также повышать риск смертельного исхода [1, 11, 15, 16]. Одна из причин данной закономерности – более низкая приверженность пациентов с ПОКД к выполнению рекомендаций врача [2, 3]. Приведенные факты определяют несомненную актуальность этой междисциплинарной проблемы.

Этиология послеоперационной когнитивной дисфункции

Выделяют две основные группы факторов риска и механизмов развития ПОКД – корригуемые (хирургическая техника, анестезиологическое пособие, медикаментозная терапия, сопутствующая соматическая патология) и некорригуемые (возраст, пол пациента). Предоперационная оценка риска развития ПОКД является важным условием ее профилактики. Базовый когнитивный статус формируется с учетом генетических, социальных и других факторов внешней среды. Резерв же когнитивного статуса определяется объемом знаний, полученным в течение жизни. Так, у людей с высшим образованием, билингвизмом когнитивный уровень выше по сравнению с людьми без перечисленных факторов [17, 18]. В проводимых нами исследованиях, кроме пожилого возраста, низких показателей систолической функции левого желудочка, оцененных его фракцией выброса, а также низкий уровень образования пациента и наличие исходных умеренных когнитивных расстройств являются прогностически неблагоприятными факторами и повышают вероятность развития ПОКД [2, 8]. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев пациенты, страдающие ИБС, имеют артериальную гипертензию (АГ). Учитывая то, что эти два патологических процесса имеют общие патогенетические механизмы развития и прогрессирования, этот факт необходимо учитывать в оценке и профилактике ПОКД. Своевременное достижение целевых цифр АГ не только предупреждает развитие ОНМК, но и не ухудшает исходные когнитивные функции пациента после КШ [2-3]. На снижение когнитивных функ-

ций так-же влияют избыточная масса тела или ожирение пациента. В исследованиях показано, что люди с избыточной массой тела имеют худшие показатели памяти, внимания, обучаемости, и при снижении, нормализации массы тела улучшаются их когнитивные показатели [20, 21]. Соответственно меры, принятые и начатые для снижения веса до КШ, смогли бы уменьшить вероятность развития ПОКД.

Существуют доказательства негативного влияния на когнитивные функции используемых в ходе операции и в раннем послеоперационном периоде анестетиков и анальгетиков. Использование же ИК неизбежно сопровождается гемодилюцией и гипотермией, что способствует изменениям в фармакокинетике и фармакодинамике анестетиков даже при использовании их среднетерапевтических доз. Влияние анестетиков и анальгетиков снижает защитные свойства гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), сосудов головного мозга с развитием его гипоксии, что приводит к отсроченному поражению нейронов [1, 4].

Существенный неблагоприятный вклад в развитие неврологических осложнений, в том числе ПОКД, вносят и микроэмболии, источниками которых являются полости сердца, атероматозные изменения интимы аорты [22]. Эмболическая природа доказана не только для мозговых инсультов, но и для развития ПОКД у пациентов, подвергшихся КШ. Данный факт подтвержден интраоперационным доплерографическим мониторингом кровотока по интракраниальным артериям во время КШ в условиях ИК [23].

Наиболее изучаемым механизмом развития ПОКД в настоящее время является системная воспалительная реакция (СВР), которая проявляется в виде системного и местного воспаления головного мозга [1, 22, 24-26]. СВР возникает у всех пациентов после кардиохирургических операций в условиях ИК как естественный адаптационный механизм, защищающий организм от негативных последствий операционной травмы и ИК. Однако избыточная СВР не только способствует развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), но и негативно отражается на деятельности головного мозга, что проявляется развитием ПОКД. Наблюдения, проведенные в нашем учреждении, подтверждают факт негативного влияния СВР на развитие ПОКД при выполнении КШ [1, 8]. Показано, что с развитием ПОКД коррелирует

повышение в госпитальном послеоперационном периоде концентраций биомаркеров СВР [С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α (ФНО α)] [4, 25-27]. Еще один фактор агрессии – реперфузионные нарушения, развивающиеся после окончания ИК и проявляющиеся увеличением количества метаболитов оксида азота – нитратов и нитритов. Существуют данные о том, что эти метаболиты способны потенцировать гибель нейронов головного мозга посредством окисления их структурных белков при ишемии и реперфузии [9, 25].

Во многих исследованиях показана роль гипоперфузии в патогенезе повреждения ткани мозга. Доказано, что гипоперфузия во время ИК в результате гипотонии способствует развитию когнитивных нарушений и сосудистой деменции в послеоперационном периоде [4, 14, 25]. Существуют нейронные участки мозга с повышенной гипоксической чувствительностью, которые играют важную роль в формировании когнитивных функций (нейроны коры головного мозга, таламуса, клетки Пуркинье мозжечка). При КШ в условиях ИК наблюдается эффект ишемии-гипоксии, что приводит к необратимым изменениям нейронов перечисленных зон головного мозга и соответственно их гибели с последующим развитием ПОКД. В связи с этим гипоксия головного мозга, возникающая вследствие интраоперационной гипоперфузии, вносит важный вклад в ухудшение нейропсихологических показателей [4, 25].

Еще одним из важнейших факторов агрессии при выполнении КШ является гипотермия, используемая во время ИК, она способствует изменениям в системе гомеостаза, системной гипотензии и, как следствие, снижению кровотока в головном мозге. Кроме того, гипотермия ассоциирована с некоторыми метаболическими и химическими модификациями, вызывающими анаэробный метаболизм глюкозы и, как следствие, – гипергликемию. Последнее может способствовать гибели нейронов и приводить к развитию ПОКД [9].

Представленные гипотезы и факты противоречивы. Неясно, какие из обсуждаемых механизмов имеют наибольшую значимость для развития ПОКД. Остаются во многом нерешенными и вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при коронарном шунтировании. При этом основной задачей профилактики когнитивных дисфункций при выполнении

КШ являются снижение эффектов агрессии хирургического вмешательства и повышение толерантности головного мозга к этим факторам агрессии [3, 8].

Церебропротекция – комплекс мероприятий, направленных на поддержание метаболизма мозговой ткани на уровне, обеспечивающем её жизнеспособность и защиту от структурных повреждений вследствие воздействия повреждающих факторов, конечной целью являются предотвращение неврологического дефицита и сбережение когнитивных функций. Современный уровень развития кардиохирургии и анестезиологии способствует максимальной церебропротекции во время КШ, проводимого в условиях ИК, за счет применения в периоперационном периоде ноотропных препаратов, постоянного усовершенствования анестезиологического пособия – сокращения времени ИК, раннего перевода пациента на собственные кровообращение и дыхание и др. Однако используемые меры профилактики несовершенны, что актуализирует продолжающийся поиск надежных способов защиты головного мозга, профилактики послеоперационного церебрального повреждения, одним из которых может быть активация нейрональной пластичности. Единичные исследования говорят о том, что эффективность нейрональной пластичности зависит от терапевтического окна, то есть, чем ранее начата протекция нейрональной пластичности, тем выше шанс сохранить либо улучшить когнитивный статус пациента, перенесшего КШ. Одним из таких методов воздействия на нейрональную пластичность могут быть статины.

Статины в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции

Идея предоперационной профилактики ПОКД с использованием статинов привлекает все большее внимание. Безусловно, влияние статинов на функции головного мозга у пациентов, подвергающихся хирургической агрессии, вряд ли можно объяснить только их гиполипидемическим эффектом. В настоящее время активно выявляются и изучаются более двух десятков плейотропных свойств статинов [12, 28-32]. Доказано, что, блокируя макрофаги, статины уменьшают продукцию в них провоспалительных интерлейкинов, подавление пролиферации гладкомышечных клеток, способствуют уменьшению объема атеромы, снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, инги-

бируют избыточную агрегацию тромбоцитов, угнетая продукцию тромбоксана, уменьшая концентрацию тканевого активатора плазминогена [28-31]. Предполагают, что противовоспалительное действие данных препаратов предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту [33, 34]. Кроме снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (одного из основных субстратов окисления), статины модулируют активность многих ферментных систем, участвующих в формировании оксидативного стресса, существенно снижая его выраженность. Более того, сама молекула статина может непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами, инактивируя их. Приведенные выше основные плеiotропные эффекты статинов потенциально могут быть основой корректирующих эффектов основных факторов хирургической и анестезиологической агрессии при выполнении КШ.

В настоящее время существует ряд исследований, отражающих влияние статинов на функции нейронов в ходе эксперимента. Доказан нейропротективный эффект симвастатина и правастатина. Так, в эксперименте на мышцах в модели ишемии головного мозга симвастатин и правастатин в дозах от 10 до 40 мг показали дозозависимые эффекты снижения разобщения нейронально-глиальных связей за счет увеличения активности ГАМК-рецепторов и снижения выработки глутамата. В исследовании на мышцах при формировании модели болезни Альцгеймера под влиянием аторвастатина и питовастатина одинаково в обеих группах увеличивалось количество синаптических связей мозжечка [35, 37, 38]. В настоящее время активно проводятся генетические исследования, в которых показано действие статинов на блокировку экспрессии генов – участников нейродегенерации. В другом эксперименте доказано, что симвастатин и аторвастатин значительно улучшают координацию, память у крыс, подверженных введению мевалоной кислоты в стриатум головного мозга, кроме того при биохимическом и морфологическом исследовании выявлено меньше ИЛ-6 и ФНО α в полосатом теле по сравнению с контрольными группами [39-41].

Большое количество исследований посвящено оценке нейропротективных эффектов гидрофильного препарата – розувастатина. Целью исследования Savoia C. с соавторами было изучение молекулярных механизмов действия

розувастатина, лежащих в основе влияния препарата на корковые нейроны, подверженные в ходе эксперимента гипоксии и гипогликемии с последующей реоксигенацией. Обработка розувастатином зон гипоксии и гипогликемии головного мозга смогла улучшить выживание нейронов коры, подвергшихся воздействию, за счет улучшения окислительной способности митохондрий, снижения образования оксида азота, причем эти эффекты наблюдались без ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы [42].

Авторы другого исследования доказали, что предварительное трехсуточное, но не однодневное культивирование клеток коры головного мозга крыс с розувастатином защищает нейрональные культуры от ишемии и гипогликемии. В одном из экспериментов, где оценивалось сразу несколько плеiotропных свойств розувастатина, в том числе и нейропротекторное, крысам после провокации у них СД ежедневно вводили розувастатин в дозе 10 мг на кг массы тела, что способствовало повышению уровня глутатиона в нейронах головного мозга, повышалась синаптическая передача. Авторы предположили, что описанные эффекты являются проявлением нейропротекции. В другом исследовании розувастатин снижал глиоз астроцитов у мышечей вне зависимости от его гиполипидемического действия [43].

Интересные данные были получены в ходе наблюдения за пациентами, которые принимали розувастатин в дозе 20 мг в течение 10 дней после черепно-мозговой травмы (ЧМТ); проводилась оценка влияния розувастатина на воспалительные факторы (ФНО α , ИЛ -1 β , -6, и -10) через 72 часа после ЧМТ. Через 3 и 6 месяцев оценивались такие показатели, как память, внимание и развившаяся нетрудоспособность (инвалидность) после ЧМТ. В группе пациентов, принимавших розувастатин, регистрировались больший уровень восстановления/улучшения когнитивных функций и меньшее количество случаев присвоения инвалидности. При этом доказано, что лечение розувастатином способствовало снижению ФНО α [44].

Однако не все экспериментальные исследования подтверждают благоприятное влияние статинов на деятельность нейронов головного мозга. После длительного (7 месяцев) «кормления» мышечей через зонд аторвастатином в дозе 5 мг/кг/сут оценивали их поведение, обучаемость и биохимию головного мозга. В конце испытываемого срока в динамике у животных

развивался поведенческий дефицит, ухудшались когнитивные функции по сравнению с их исходным уровнем [45]. В другом эксперименте выделение олигодендроцитов из мозга взрослых свиней с последующей их культивацией, демиелинизацией и обработкой симвастатином показало, что статин препятствует ремиелинизации нервных клеток – это расценено как негативный эффект препарата. Прекращение контакта со статином восстанавливало нормальный рост нейронов [46]. В другом исследовании культуры эмбриональных клеток головного мозга человека обрабатывали ловастатином. Показано, что терапевтические дозы ловастатина существенно тормозят пролиферацию, рост и развитие нервных и астроглиальных клеток. Длительное же воздействие ловастатина на клетки головного мозга приводило к необратимым ультраструктурным изменениям нервных и глиальных клеток. Эти данные позволили авторам прийти к заключению о том, что ловастатин нейротоксичен для клеток головного мозга [47]. В недавно проведенном исследовании при приеме мышами аторвастатина и симвастатина в дозах, эквивалентных используемым в клинической практике, показано, что у животных, получавших данные статины, одинаково часто ухудшались поведенческие реакции и память [48].

Вместе с тем в сравнительных экспериментах у животных на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/кг, флувастатина 10 мг/кг и симвастатина 30 мг/сут, наоборот, улучшались поведенческие показатели, уменьшалась тревога. [49]. При схожем эксперименте, в течение которого на первом этапе животных кормили жирной пищей, а через 4 недели после начала эксперимента начали пероральное введение симвастатина в дозе 5 мг/кг, также было подтверждено положительное действие последнего на аффективные и когнитивные характеристики крыс [50]. Приведенные результаты исследований подчеркивают противоречивость экспериментальных данных.

Известные влияния длительного применения статинов на деятельность ЦНС могут быть рассмотрены как основа профилактики и лечения ПОКД. Одно из первых исследований по сравнению симвастатина и правастатина в дозах по 40 мг в сутки на здоровых добровольцах показало, что данные препараты не оказывают отрицательного влияния на деятельность головного мозга в целом, что подтверждалось

ЭЭГ-исследованием, оценкой психического состояния и когнитивных функций [51].

В обзорной работе Swiger K.J. описывает доказанную эффективность статинов в первичной и во вторичной профилактике ишемического инсульта в отношении не только уровня холестерина плазмы крови, но и модификации системного воспалительного процесса. Авторы приводят данные о том, что в трех исследованиях не обнаружено связи между приемом статинов и развитием деменции, а в пяти других прием статинов оказал благоприятное воздействие на когнитивные функции пациентов. При этом у пациентов с исходным когнитивным дефицитом улучшались когнитивные функции на фоне приема статинов, а прием пациентами статинов без исходного когнитивного дефицита способствовал его снижению [34].

Показано, что прием статинов снижает риск развития депрессии, улучшает психическое состояние пациентов и показатели качества жизни, приверженности к лечению [52]. Обсуждаются нейропротекторные эффекты статинов, не связанные со снижением уровня холестерина крови, и при лечении хронических нейродегенеративных заболеваний головного мозга (рассеянного склероза, болезни Альцгеймера) [23, 38, 48, 53]. В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Cholesterol Lowering) после курсового приема аторвастатина в течение нескольких месяцев около 85% больных отметили улучшение общего самочувствия, кроме этого, около 50% субъективно отметили улучшение когнитивных функций – памяти и внимания. Оценка когнитивных функций через 6 месяцев после начала терапии показала достоверное улучшение показателей зрительной памяти и внимания у пациентов, принимавших аторвастатин, такой эффект отсутствовал у пациентов контрольной группы [54]. В одном из исследований проанализировано влияние двух наиболее распространенных статинов – симвастатина и правастатина – на прогениторные клетки глиии, которые являются источником астроцитов и олигодендроцитов. Были исследованы прогениторные клетки, выделенные из головного мозга пациентов, перенесших хирургические операции по поводу эпилепсии, онкологических заболеваний, других патологий сосудов головного мозга. В результате было обнаружено, что оба препарата при использовании их в обычных терапевтических дозах стимули-

ровали прогениторные клетки к дифференцировке в олигодендроциты. Так, в культуре клеток, обработанных статинами, было обнаружено в пять раз больше олигодендроцитов по сравнению с контролем, т.е. без обработки статином [48].

О благоприятном действии приема статинов на когнитивные функции свидетельствуют и другие исследования [31, 55-57]. Интерес представляет одна из последних работ, где проведен комплексный обзор по оценке когнитивной безопасности имеющихся на рынке статинов с учетом таких параметров, как класс доказательности, степень безопасности статина. Сравнительный анализ результатов плацебо-контролируемых исследований показал, что статины только в единичных исследованиях проявили себя негативно по отношению к когнитивным показателям пациентов. На основании этого авторы делают вывод, что статины благотворно влияют на когнитивные функции, по крайней мере, не ухудшают их, рекомендуя при этом индивидуальный подход к каждому пациенту с контролем исходной когнитивной функции еще до назначения статина [58]. Помимо этого, существуют данные о том, что краткосрочный прием статинов негативно влияет на когнитивную функцию, долгосрочный же прием статинов, наоборот, предотвращает развитие деменции. В то же время существуют данные и о негативных эффектах статинов в отношении когнитивных функций человека [59]. А в некоторых исследованиях утверждается о нейтральном действии статинов на когнитивные функции, т.е. отсутствии каких-либо влияний на них [23]. Данные последних мета-анализов свидетельствуют о том, что статины нейтральны по влиянию на когнитивные функции как при краткосрочном, так и долгосрочном их приеме.

Известно, что люди, имеющие в течение жизни «хроническую» дислипидемию, преимущественно за счет повышенного уровня триглицеридов и ЛПНП выше их возрастной нормы, имеют больший риск ухудшения когнитивных функций и развития деменции в пожилом возрасте, что, вероятнее всего, обусловлено длительными процессами окисления ЛПНП и проникновения их через ГЭБ [60]. Назначение статинов вне зависимости от показателей липидного профиля позволяет уменьшить риск церебральных осложнений у пациентов, которым предстоит любая кардиоваскулярная опе-

рация. Эффективность статинов как нейропротекторов для профилактики ПОКД при выполнении КШ оценивали лишь в ходе нескольких рандомизированных испытаний, где доказано, что назначение в предоперационном периоде статинов снижает частоту развития инсультов и когнитивных расстройств после КШ [36]. В недавно проведенном параллельном двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании оценивалась возможная динамика показателей депрессии у пациентов, перенесших КШ и принимавших в послеоперационном периоде симvastатин и аторvastатин по 20 мг в сутки в течение 6 недель. Симптомы депрессии оценивали исходно, а также через 3 и 6 месяцев после КШ. Оба препарата оказали положительное влияние на регресс симптомов депрессии, но симvastатин в большей степени уменьшал проявления депрессии по сравнению с аторvastатином и плацебо [58].

Параллельное двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование по сравнению действия симvastатина и аторvastатина в дозах по 20 мг в сутки у пациентов с ИБС, перенесших КШ, на развитие послеоперационной депрессии как одного из проявлений ранней ПОКД показало большее снижение развития в течение года послеоперационной депрессии у пациентов, которые в периоперационном периоде принимали симvastатин. [12]. При обширном анализе пациентов, принимавших любые статины и по любым показаниям, установлено, что эти пациенты имеют меньший риск развития деменции [62].

Остается дискуссионным вопрос о влиянии статинов на когнитивные функции у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД). Считается, что у статинов имеется нежелательный класс-эффект в отношении углеводного обмена, а именно: снижение секреции инсулина, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень лептина, дефицит грелина и манифестация на этом фоне СД 2-го типа [63-65]. Как следствие, перечисленное опосредованно негативно отражается на когнитивном статусе пациента. Однако не вызывает сомнения тот факт, что пациентам с ИБС при отсутствии абсолютных противопоказаний показан прием статинов. В единичных исследованиях подтверждается ассоциация между нормализацией показателей липидограммы и улучшением когнитивных функций пациентов с СД [19, 66]. Совершенно мало исследований,

посвященных влиянию приема статинов на когнитивные функции у пациентов с СД 2-го типа, перенесших реваскуляризацию миокарда. В частности, в нашем центре проводилось исследование на группе пациентов с ИБС и СД 2-го типа, перенесших КШ. В сравнении с группой пациентов без СД такие пациенты имели худшие показатели когнитивного статуса как до, так и после КШ [12, 67-70]. Изолированно такая группа пациентов не изучалась, как правило, результаты коронарного шунтирования описываются в общей выборке пациентов. И, кроме того, операция КШ является предпочтительнее чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с СД [1, 2].

Исследования, проведенные в нашем центре, продемонстрировали положительное влияние периоперационного приема розувастатина на когнитивные показатели у пациентов, подвергшихся КШ. Показано, что у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг за 10-14 дней до операции и в послеоперационном периоде, снижалась выраженность СВР, что сопровождалось уменьшением частоты развития ПОКД. Использование в периоперационном периоде розувастатина позволило снизить развитие ПОКД в 2 раза. Кроме того, среди пациентов, принимавших розувастатин в госпитальном периоде, развивался меньший процент других послеоперационных осложнений (пароксизмальных нарушений ритма, инфекций, кровотечений и др.), что тоже потенциально обладало нейропротективным эффектом [1, 70].

Вряд ли можно утверждать о наличии класс-эффекта статинов по влиянию на функцию ЦНС. Статины имеют замкнутую или открытую структуру кольца, чем могут оказывать нейропротекторное или нейротоксическое действие [36, 52, 71-72]. В сравнительном анализе эффектов (ловастатина, мевастатина, правастатина, симвастатина, церивастатина, аторвастатина, флувастатина, питаваастатина и розувастатина) по таким параметрам, как химическая структура статина, липофильность, способность проникать через ГЭБ, их непосредственный липидемический эффект, холестеринмодулирующая функция в нейронах, глиальных клетках, влияние на гепатоциты, определено, что полусинтетические статины (симвастатин, аторвастатин, правастатин) являются лучшими кандидатами для профилактики нейродегенеративных состояний в связи с их высокой

способностью проникать через ГЭБ [52]. Однако воздействие любых препаратов на головной мозг определяется не только липофильностью, то есть скоростью проникновения, но и скоростью их выведения из центральной нервной системы транспортерами. С практической же точки зрения остается доказанным только то, что липофильность и гидрофильность статинов оказывают влияние на их эффективность и безопасность. Липофильные статины (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) способны проникать в любые клетки, ткани и оказывать как терапевтическое, так и негативное воздействие (с чем связано большинство побочных эффектов статинов) по сравнению с гидрофильными – правастатином и розувастатином. К тому же молекула розувастатина обладает высокой гепатоселективностью, что исключает вероятность негативного влияния на другие органы и ткани [44, 66].

В настоящее время в показаниях к статинам отсутствует назначение – для профилактики и/или для снижения риска развития ПОКД. Серьезными ограничениями клинических исследований, проводимых с целью оценки церебропротекторных эффектов статинов, являются малое количество наблюдений, отсутствие убедительных данных о сравнительной эффективности различных статинов. Приведенные факты являются основанием к дальнейшим исследованиям, оценивающим возможные церебропротективные эффекты статинов, в том числе у пациентов, подвергающихся операциям на сердце. Обоснование целесообразности такой терапии, определение наиболее эффективной дозы, продолжительности и выбора препарата позволят оптимизировать течение послеоперационного периода коронарного шунтирования с позиции профилактики ПОКД.

Заключение

Таким образом, несмотря на противоречивые мнения о влиянии статинов на высшие мозговые функции, современные тенденции и рекомендации подтверждают преимущественную пользу приема данной группы препаратов пациентами с ИБС, перенесших КШ, не только для профилактики вторичных сердечно-сосудистых событий, но также с целью периоперационной нейропротекции. Перспективным направлением является продолжение изучения профилактических свойств статинов в разви-

тие ПОКД, внедрения в современные рекомендации обоснование диагностики когнитивных функций в периоперационном периоде КИШ, оценка безопасности терапии статинами на когнитивные функции.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding

The study was performed within the Complex Program of Basic Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases # 0546-2015-0012 «Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in large industrial region of Siberia».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Trubnikova OA, Maleva OV, Gruzdeva OV, Golovkin AS, Barbarash OL. The effect of statins on the severity of systemic inflammatory response syndrome in patients undergoing direct myocardial revascularization under extracorporeal circulation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013; 5: 32-37. Russian (Трубникова О.А., Малева О.В., Груздева О.В., Головкин А.С., Барбараш О.Л. Влияние статинов на выраженность системного воспалительного ответа у пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. № 5. С. 32-37).
2. Pomeshkina SA, Barbarash OL. Compliance with drug therapy in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2015; 85: 75-78. Russian (Помешкина С. А., Барбараш О. Л. Приверженность к терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 85. С. 75-78).
3. Trubnikova OA, Tarasova IV, Artamonova AI, Syrova ID, Barbarash OL. Age as a risk factor for cognitive impairment after coronary artery bypass surgery. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 111 (8): 46-49. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Возраст как фактор риска когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. № 8. С. 46-49).
4. Bokeriia L.A., Kamchatnov P.R., Kluchnikov I.V., Alaverdyan A.G., Gusev E.I. Cerebrovascular disorders in patients with coronary bypass surgery. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 3: 90-94. Russian (Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В., Алавердян А.Г., Гусев Е.И. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008. № 3. С. 90-94).
5. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012; 366 (3): 250-257. doi: 10.1056/NEJMra1100109.
6. Tindle H, Belnap BH, Houck PR, Mazumdar S, Scheier MF, Matthews KA, et al. Optimism, response to treatment of depression, and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med*. 2012; 74 (2): 200-207. doi: 10.1097/PSY.0b013e318244903f.
7. Doering LV, Cross R, Vredevoe D, Martinez-Maza O, Cowan MJ. Infection, depression, and immunity in women after coronary artery bypass: a pilot study of cognitive behavioral therapy. *Altern Ther Health Med*. 2007; 13 (3): 18-21.
8. Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, Syrova ID, Maleva OV, Barbarash OL. Structure of cognitive disorders and dynamics of bioelectric activity of the brain in patients after direct myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 112 (8): 57-62. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 112, № 8. С. 57-62). doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-57-62.
9. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001; 15 (1): 15-19.
10. Bruce KM, Yelland GW, Smith JA, Robinson SR. Recovery of cognitive function after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95 (4): 1306-1313. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.021.
11. Doering LV, Cross R, Vredevoe D, Martinez-Maza O, Cowan MJ. Infection, depression, and immunity in women after coronary artery bypass: a pilot study of cognitive behavioral therapy. *Altern Ther Health Med*. 2007; 13 (3): 18-21.
12. Abbasi SH, Mohammadinejad P, Shahmansouri N, Salehiomran A, Beglar AA, Zeinoddini A, et al. Simvastatin versus atorvastatin for improving mild to moderate depression in post-coronary artery bypass graft patients: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Affect Disord*. 2015; 183: 149-155. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.049.
13. Krukow P. Neuropsychological dysfunctions in patients with cardiovascular system disorders and their possible implications in problem of medical non-adherence // *Bulletin of Moscow*

- State University. Psychology. 2012; 14 (3): 108-120. Russian (Круков П. Нейропсихологические нарушения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их потенциальное влияние на проблему несоблюдения рекомендаций врача // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2012. №3. С. 108-120).
14. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 18-30.
 15. Tindle H, Belnap BH, Houck PR, Mazumdar S, et al. Optimism, response to treatment of depression, and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med*. 2012. 74 (2): 200-207.
 16. Szwed K, Bieliński M, Drozd W, Pawliszak W, Hoffmann A, Anisimowicz L, et al. Cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Psychiatr Pol*. 2012; 46 (3): 473-482.
 17. Perani D., Abutalebi J. Bilingualism, dementia, cognitive and neural reserve. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28 (6): 618-625. doi: 10.1097/WCO.0000000000000267.
 18. Martins Da Silva A, Cavaco S, Moreira I, Bettencourt A, Santos E, Pinto C, et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Mult Scler*. 2015; 21 (10): 1312-1321. doi: 10.1177/1352458515581874.
 19. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Investigators. *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (3): 324-333. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13656.
 20. Wang C, Chan JS, Ren L, Yan JH. Obesity Reduces Cognitive and Motor Functions across the Lifespan. *Neural Plast*. 2016; 2016: 2473081. doi: 10.1155/2016/2473081.
 21. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MR, Dos Santos AX, Zambone MA, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (3): 1104-1112. doi: 10.1210/jc.2015-2315.
 22. Lund C, Hol PK, Lundblad R, Fosse E, Sundet K, Tennøe B, et al. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (3): 765-770.
 23. Benito-León J, Louis ED, Vega S, Bermejo-Pareja F. Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 21 (1): 95-102. doi: 10.3233/JAD-2010-100180.
 24. Barbarash OL, Kurguzova EM, Ivanov SV, Kazachek YaV, Bayrakova YuV, Avramenko OE, et al. Efficiency and safety of preoperative statin management in patients with CAD. *Heart*. 2011; 6: 315-320. Russian (Барбараш О.Л., Кургузова Е.М., Иванов С.В., Казачек Я.В., Байракова Ю.В., Авраменко О.Е. и др. Эффективность и безопасность предоперационной терапии статинами у пациентов с ИБС // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011. № 6. С. 315-320).
 25. Lomivorotov VV, Shmyrev VA, Ponomarev DN, Efremov SM, Shilova AN, Postnov VG. Influence of remote ischemic preconditioning on brain injury markers dynamics during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2015; 60(1): 33-8. Russian (Ломиворотов В.В., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Ефремов С.М., Шилова А.Н., Постнов В.Г. Влияние дистантного ишемического preconditioning на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60. № 1. С. 33-38).
 26. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth*. 2011; 25 (1): 1-9. doi: 10.1007/s00540-010-1042-y.
 27. Kazmierski J., Banys A., Latek J., Bourke J., Jaszewski R. Raised IL-2 and TNF- α concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr*. 2014; 26 (5): 845-855. doi: 10.1017/S1041610213002378.
 28. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 652-735.
 29. Parent MA, Hottman DA, Cheng S, Zhang W, McMahon LL, Yuan LL, et al. Simvastatin Treatment Enhances NMDAR-Mediated Synaptic Transmission by Upregulating the Surface Distribution of the GluN2B Subunit. *Cell Mol Neurobiol*. 2014; 34 (5): 693-705. doi: 10.1007/s10571-014-0051-z.
 30. Giannopoulos S, Katsanos AH, Tsvigoulis G, Marshall RS. Statins and cerebral hemodynamics. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32 (11): 1973-1976. doi: 10.1038/jcbfm.2012.122.
 31. Sierra S, Ramos MC, Molina P, Esteo C, Vázquez JA, Burgos JS. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. *J Alzheimers Dis*. 2011; 23 (2): 307-318. doi: 10.3233/JAD-2010-101179.
 32. Domoki F, Kis B, Gáspár T, Snipes JA, Parks JS, Bari F, et al. Rosuvastatin induces delayed preconditioning against oxygen-glucose deprivation in cultured cortical neurons. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296 (1): C97-105. doi: 10.1152/ajpcell.00366.2008.
 33. Dereli Y, Ege E, Kurban S, Narin C, Sarigül A, Yeniterzi M. Pre-operative atorvastatin therapy to decrease the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *J Int Med Res*. 2008; 36 (6): 1248-1254.
 34. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (11): 1213-1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.07.013.
 35. Nezić L, Skrbic R, Dobric S, Stojiljkovic MP, Satara SS, Milovanovic ZA, et al. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production during lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28 Spec No: 119-126.
 36. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD007514. doi: 10.1002/14651858.CD007514.pub3.
 37. Pedroni SM, Gonzalez JM, Wade J, Jansen MA, Serio A, Marshall I, et al. Complement inhibition and statins prevent fetal brain cortical abnormalities in a mouse model of preterm birth. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842 (1): 107-115. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.10.011.
 38. Tramontina AC, Wartchow KM, Rodrigues L, Biasibetti R, Quincozes-Santos A, Bobermin L, et al. The neuroprotective effect of two statins: simvastatin and pravastatin on a streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease in rats. *J Neural Transm*. 2011; 118 (11): 1641-1649. doi: 10.1007/s00702-011-0680-z.
 39. Kozuki M, Kurata T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, et al. Atorvastatin and pitavastatin protect cerebellar Purkinje

- cells in AD model mice and preserve the cytokines MCP-1 and TNF- α . *Brain Res.* 2011; 1388: 32-38. doi: 10.1016/j.brainres.2011.03.024.
40. Dong W, Vuletic S, Albers JJ. Differential effects of simvastatin and pravastatin on expression of Alzheimer's disease-related genes in human astrocytes and neuronal cells. *J Lipid Res.* 2009; 50 (10): 2095-2102. doi: 10.1194/jlr.M900236-JLR200.
41. Kumar A, Vashist A, Kumar P, Kalonia H, Mishra J. Protective effect of HMG CoA reductase inhibitors against running wheel activity induced fatigue, anxiety like behavior, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mice. *Pharmacol Rep.* 2012; 64 (6): 1326-1336.
42. Savoia C, Sisalli MJ, Di Renzo G, Annunziato L, Scorziello A. Rosuvastatin-induced neuroprotection in cortical neurons exposed to OGD/reoxygenation is due to nitric oxide inhibition and ERK1/2 pathway activation. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011; 3 (1): 57-64.
43. Famer D, Crisby M. Rosuvastatin reduces gliosis and the accelerated weight gain observed in WT and ApoE- mice exposed to a high cholesterol diet. *Neurosci Lett.* 2007; 419 (1): 68-73. doi: 10.1016/j.neulet.2007.03.055.
44. Sánchez-Aguilar M, Tapia-Pérez JH, Sánchez-Rodríguez JJ, Viñas-Ríos JM, Martínez-Pérez P, de la Cruz-Mendoza E, et al. Effect of rosuvastatin on cytokines after traumatic head injury. *J Neurosurg.* 2013; 118 (3): 669-675. doi: 10.3171/2012.12.JNS121084.
45. Schilling JM, Cui W, Godoy JC, Risbrough VB, Niesman IR, Roth DM, et al. Long-term atorvastatin treatment leads to alterations in behavior, cognition, and hippocampal biochemistry. *Behav Brain Res.* 2014; 267: 6-11. doi: 10.1016/j.bbr.2014.03.014.
46. Klopffleisch S, Merkler D, Schmitz M, Klöppner S, Schedensack M, Jeserich G, et al. Negative impact of statins on oligodendrocytes and myelin formation in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2008; 10; 28 (50): 13609-13614. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2765-08.2008.
47. Huo XL, Min JJ, Pan CY, Zhao CC, Pan LL, Gui FF, et al. Efficacy of lovastatin on learning and memory deficits caused by chronic intermittent hypoxia-hypercapnia: through regulation of NR2B-containing NMDA receptor-ERK pathway. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e94278. doi: 10.1371/journal.pone.0094278.
48. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology.* 2010; 23; 74 (12): 956-964. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a.
49. Kalonia H, Kumar P, Kumar A. Comparative neuroprotective profile of statins in quinolinic acid induced neurotoxicity in rats. *Behav Brain Res.* 2011; 216 (1): 220-228. doi: 10.1016/j.bbr.2010.07.040.
50. Can ÖD, Ulupınar E, Özkay ÜD, Yegin B, Öztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. *Behav Pharmacol.* 2012; 23 (5-6): 582-592. doi: 10.1097/FBP.0b013e328356c3f2.
51. Harrison RW, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? A comparison of simvastatin, pravastatin, and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37 (3): 231-236. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04268.x.
52. Chuang CS, Lin CL, Lin MC, Sung FC, Kao CH. Decreased prevalence of dementia associated with statins: a national population-based study. *Eur J Neurol.* 2015; 22 (6): 912-918. doi: 10.1111/ene.12402.
53. Vandresen-Filho S, Martins WC, Bertoldo DB, Mancini G, Herculano BA, de Bem AF, et al. Atorvastatin prevents cell damage via modulation of oxidative stress, glutamate uptake and glutamine synthetase activity in hippocampal slices subjected to oxygen/glucose deprivation. *Neurochem Int.* 2013; 62 (7): 948-955. doi: 10.1016/j.neuint.2013.03.002.
54. Fisher M, Moonis M. Neuroprotective effects of statins: evidence from preclinical and clinical studies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012; 14 (3): 252-259. doi: 10.1007/s11936-012-0174-9.
55. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014; 28; 383 (9936): 2213-2221. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4.
56. Rondi S, Peddolla R, Venisetty RK. Neuro, cardio, and reno protective activities of rosuvastatin in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats undergoing treatment with metformin and glimepiride. *J Adv Pharm Technol Res.* 2014; 5 (2): 78-83. doi: 10.4103/2231-4040.133429.
57. van Vliet P. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2:S147-62. doi: 10.3233/JAD-2011-111028.
58. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V, The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8 (3 Suppl): S5-16. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
59. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L; National Lipid Association Statin Safety Task Force Neurology Expert Panel. An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 86C-88C.
60. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dörge H, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J.* 2008; 29 (12): 1548-1559. doi: 10.1093/eurheartj/ehn198.
61. Griffiths H, Irundika D, Lip G, Spickett C, Polidori C. Oxidised LDL lipids, statins and a blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med.* 2014; 75 Suppl 1: S15-6. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.591.
62. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2008; 28; 118 (18): 1785-1792. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799445.
63. Kumar A, Sharma N, Mishra J, Kalonia H. Synergistical neuroprotection of rofecoxib and statins against malonic acid induced Huntington's disease like symptoms and related cognitive dysfunction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2013; 709 (1-3): 1-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.042.
64. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12 (2): 99-110. doi: 10.1038/nrendo.2015.194.
65. Lorza-Gil E, Salerno AG, Wanschel AC, Vettorazzi JF, Ferreira MS, Rentz T, et al. Chronic use of pravastatin reduces insulin exocytosis and increases β -cell death in hypercholesterolemic mice. *Toxicology.* 2016; 344-346: 42-52. doi: 10.1016/j.tox.2015.12.007.
66. Cho Y, Choe E, Lee YH, Seo JW, Choi Y, Yun Y, et al. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism.* 2015; 64 (4): 482-488. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.008.
67. Ghodke RM, Tour N, Devi K. Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. *Metab Brain Dis.* 2012; 27 (4): 443-451. doi: 10.1007/s11011-012-9343-5.

68. Kesim M, Yulug E, Kadioglu M, Erkoseoglu I, Aykan DA, Kalyoncu NI, et al. The effect of simvastatin on picrotoxin-induced seizure in mice. *J Pak Med Assoc.* 2012; 62 (11): 1187-1191.
69. Dalla Y, Singh N, Jaggi AS, Singh D. Memory restorative role of statins in experimental dementia: an evidence of their cholesterol dependent and independent actions. *Pharmacol Rep.* 2010; 62 (5): 784-796.
70. Trubnikova OA, Mamontova AA, Tarasova IV, Maleva OV, Kuzmina AA, Barbarash OL. Association of cognitive impairments with carbohydrate and lipid metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus to undergo coronary bypass surgery. *Therapeutic Archive.* 2015; 87 (1): 69-75. Russian (Трубникова О.А., Мамонтова А.А., Тарасова И.В., Малева О.В., Кузьмина А.А., Барбараш О.Л. Связь когнитивных нарушений с показателями углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, у которых планируется коронарное шунтирование // Терапевтический архив. 2015; 87 (1): С.69-75).
71. Lorza-Gil E, Salerno AG, Wanschel AC, Vettorazzi JF, Ferreira MS, Rentz T, et al. Chronic use of pravastatin reduces insulin exocytosis and increases β -cell death in hypercholesterolemic mice. *Toxicology.* 2016; 344-346: 42-52. doi: 10.1016/j.tox.2015.12.007.
72. Avadhani R, Fowler K, Barbato C, Thomas S, Wong W, Paul C, et al. Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am J Med.* 2015; 128 (1): 46-55. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.08.025.

Сведения об авторах

Малева Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-7980-7488

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Малева Ольга Валерьевна,
6500002, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6
E-mail: maleva.o@mail.ru

Для цитирования:

Малева О.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Статины в профилактике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после кардиохирургических вмешательств // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-95-106>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Dr. Olga V. Maleva, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Neurovascular Pathology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7980-7488

Dr. Olga A. Trubnikova, MD, DSc, Head of the Laboratory for Neurovascular Pathology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Corresponding author:

Dr. Olga V. Maleva,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: maleva.o@mail.ru

For citation:

Olga V. Maleva, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash. Statins in prevention of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-95-106>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-107-119

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПО ДАННЫМ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

Д.В. КВАШНИНА¹, О.В. КОВАЛИШЕНА¹, Н.В. САПЕРКИН²¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия²Университет Утрехта, г. Утрехт, Нидерланды

REVIEW ARTICLE

RISK FACTORS OF HEPATITIS B IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

DARIA V. KVASHNINA¹, OLGA V. KOVALISHENA¹, NIKOLAY V. SAPERKIN²¹Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhniy Novgorod, 603005), Russian Federation²Utrecht University (Domplein 29, 3512 JE, Utrecht), Netherlands

Резюме

Цель. Гемодиализ занимает особое положение в лечении больных с хронической почечной недостаточностью. В силу распространённости этой процедуры и её инвазивного характера представляется важной оценка эпидемиологических рисков развития у таких пациентов инфекций, возбудители которых передаются гемоконтактным путём.

Материалы и методы. Поиск соответствующих наблюдательных исследований осуществляли в англо- и русскоязычных базах данных. Скрининг публикаций и извлечение первичных данных проводили в соответствии с Кохрановскими рекомендациями; оценка методологического качества исследований проведена дифференцированно в зависимости от дизайна оригинального исследования. Значимость факторов риска возникновения гепатита В выражали с помощью отношения шансов с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Результаты. По результатам систематического обзора оригинальных исследований авторами была дана характеристика различных факторов риска, а также определена их значимость. В частности риск инфицирования вирусом гепатита В оказывался существенно выше при получении пациентом гемодиализа в течение двух и более лет (отношение шансов составило 2.24 (межквартильный размах 1.05-2.08)).

Заключение. Показано, что критическое отношение к модифицируемым и немодифицируемым факторам риска повышает эффективность эпидемиологического надзора и контроля, а также способствует обеспечению качества и безопасности оказания медицинской помощи пациентам, получающим программный гемодиализ.

Ключевые слова: гепатит В, фактор риска, гемодиализ, почечная недостаточность, систематический обзор, этиология.

Abstract

Aim. To perform a systematic review of hepatitis B risk factors in patients receiving hemodialysis.

Materials and Methods. We screened English- and Russian-language databases for relevant obser-

vational cohort studies. Screening of publications and extraction of primary data were carried out in accordance with the Cochrane recommendations. The significance of hepatitis B risk factors was given in odds ratios with 95% confidence intervals.

Results. All included primary studies demonstrated that patients on hemodialysis are at high risk of acquiring blood-borne diseases due to the combination of various risk factors. For example, duration of hemodialysis ≥ 2 years significantly increased hepatitis B risk (OR = 2.24, IQR 1.05-2.08).

Conclusion. A critical attitude to modifiable and non-modifiable risk factors increases the effectiveness of epidemiological surveillance and infection control and ensures quality and safety of medical care for the patients receiving hemodialysis.

Keywords: hepatitis, renal dialysis, systematic review, risk factors, etiology.

Введение

С момента внедрения программного гемодиализа в практическое здравоохранение в 1960 г. данный метод остается основным для лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), развивающейся, в основном, вследствие хронической болезни почек [1,2]. Так, доля гемодиализа (ГД) в общей структуре заместительной почечной терапии (ЗПТ) в нашей стране в 2015 г. составляла 75,6% [3].

Гемодиализ является инвазивным методом лечения, который может привести к возникновению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), а именно – локальной инфекции в месте имплантации катетера (инфицированная гематома, абсцесс, флегмона), тромбозу, флебиту, септическому состоянию, а также вирусным инфекциям с парентеральным механизмом передачи – гепатит В (ГВ), С (ГС), в меньшей степени гепатиты D, G, TTV и вирус гепатита SEN, ВИЧ-инфекции. Актуальность данных инфекционных осложнений объясняется множеством причин, среди которых иммунодефицитное состояние пациентов на ЗПТ вследствие основного и сопутствующих заболеваний, широкое распространение парентеральных гепатитов в популяции, активность механизма передачи инфекционного агента в условиях оказания эпидемиологически небезопасной медицинской помощи и др. [4-7]. Также данным пациентам требуются более частые госпитализации, инвазивные манипуляции, оперативные вмешательства, гемотрансфузии, что увеличивает риск искусственной передачи вирусов [8-14]. В дополнение к повышенному риску заражения было показано, что гемодиализные пациенты чаще являются хроническими носителями вируса гепатита В (ВГВ), чем инфицированные из общей популяции [9,10]. После первичной инфекции ВГВ 60% пациентов на ГД становятся хроническими носителями,

в то время как соответствующий показатель в общей популяции составляет всего 5% [9,10].

На современном этапе показатели распространенности ГВ в популяции диализных пациентов в разных странах остаются высокими. Например, в западных странах распространенность ГВ среди данного контингента колеблется в диапазоне от 0,6% до 6,6%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – от 1,3% до 14,6%, а в Китае – 11,9% [14-16]. Согласно официальным статистическим данным других стран, распространенность HBsAg среди пациентов диализных отделений в Турции составляет 13,3%, в Бразилии – 4-10%, на Среднем Востоке – 11,8% [9]. В Российской Федерации, по данным отдельных авторов, распространенность заболеваемости ГВ (острым ГВ, хроническим ГВ и HBs-антигемоглобином) среди персонала и пациентов отделений гемодиализа в многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга в 2010-2011 гг. составила 27,5 на 1000 сотрудников и до 32,3 на 1000 пациентов соответственно [17,18].

Комплекс мер борьбы и профилактики ГВ в гемодиализных центрах, реализуемый в различных странах мира, включает переход на повышенную доступность одноразовых диализаторов и изделий медицинского назначения; определение требований к гигиене рук медицинского персонала и барьерным мерам защиты; предпочтительное формирование постоянного сосудистого доступа через артерио-венозную фистулу; рутинный скрининг доноров крови на маркеры ГВ и другие инфекции, передаваемые парентеральным путем; применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина с целью уменьшения потребности в переливании препаратов цельной крови; введение в практику вакцинации пациентов на ЗПТ рекомбинантной генно-инженерной вакциной против ГВ и др. [9].

Однако реализуемый комплекс мер нельзя рассматривать как достаточно эффективный, и проблема распространения инфекции среди па-

циентов на гемодиализе остается актуальной [19-25]. С целью обеспечения качества и безопасности оказания медицинской помощи и принятия компетентных решений по обеспечению эпидемиологической безопасности процедуры гемодиализа необходимо дальнейшее выявление и изучение основных факторов риска развития ИСМП у больных, получающих лечение ЗПТ.

Цель исследования

Определить спектр факторов риска развития парентерального инфицирования ВГВ пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа, путем проведения систематического обзора оригинальных исследований.

Материалы и методы

Стратегия поиска. Формулировка поискового вопроса, вытекающего из цели исследования, построена в формате PICO. Проведение поиска оригинальных исследований происходило независимо от языка, даты или статуса публикации (опубликовано, неопубликовано или на стадии публикации) в период с декабря 2017 г. по ноябрь 2018 г. как в электронных базах данных MEDLINE (PubMed), Кокрановский центральный реестр контролируемых испытаний – CENTRAL, eLibrary, Киберленинка, Российской научной библиотеки диссертаций по медицине, фармакологии и ветеринарной медицине, Российской государственной библиотеки и Государственного реестра лекарственных средств, так и в печатных источниках информации в режиме ручного поиска. Для этого были использованы основные лексические единицы (ключевые слова) на английском языке: «renal dialysis», «hepatitis b», «factor risk» и их русскоязычные аналоги: «гемодиализ», «гепатит В», «фактор риска». Все варианты использовались как свободные текстовые слова в вышеупомянутых базах данных, так и как сочетания терминов с применением логических операторов и суффиксов в тех электронных базах, которые имели подобную функцию.

Для проведения систематического обзора мы рассматривали исследования удовлетворявшие следующим критериям:

Тип исследования. Согласно основным позициям клинической эпидемиологии наиболее оптимальными и доказательными при данном типе клинического вопроса являются наблюда-

тельные аналитические исследования (когортные, «случай-контроль» или «случай-когорта»), а также поперечные исследования.

Тип участников. В систематический обзор включены различные контингенты пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа (дети и взрослые), при этом дальнейшие выводы о риске развития ГВ осуществлялись отдельно для пациентов с различным сосудистым доступом: центральный венозный туннелированный катетер, нативная артерио-венозная фистула или сосудистый протез.

Тип вмешательства (фактор риска). В оригинальном исследовании должны были изучаться процедура гемодиализа, реализующаяся в стационарных или амбулаторных условиях диализных центров вне зависимости от статуса собственности (государственная или негосударственная медицинская организация), а также условия лечебно-диагностического процесса пациентов с хронической почечной недостаточностью, повлиявшие на развитие инфекционного осложнения.

Типы исходов. Основным клинически важным (первичным) исходом была выбрана кумулятивная заболеваемость ГВ. Диагноз ГВ устанавливался на основании объективных лабораторных критериев (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови и/или обнаружение в цельной крови ДНК вируса гепатита В при ПЦР-диагностике у пациентов после инициации ЗПТ.

Скрининг исследований, извлечение данных. Данный этап работы проводился в соответствии с классическими Кокрановскими принципами [26]. Три человека независимо друг от друга просматривали заголовки публикаций и резюме, найденные в результате поиска. Были получены полнотекстовые описания всех потенциально приемлемых исследований, и три человека независимо друг от друга оценивали возможность их включения в систематический обзор.

Авторы обзора независимо друг от друга извлекали данные из каждого включенного исследования, а затем проводили оценку его методологического качества с использованием соответствующего инструмента – адаптированной шкалы Ньюкасл-Оттава (русскоязычная версия) для когортных, «случай-контроль» и «случай-когорта» [27] и шкалы AXIS для поперечных исследований (формальный авторский перевод) [28]. Данные методики предполагали

оценку риска систематических ошибок (смещений) в нескольких аспектах дизайна эпидемиологического исследования: технологии формирования выборки и групп, сопоставимость групп, характеристик экспозиции фактора риска и др. с вынесением итогового суждения об общем уровне методологического качества.

Статистический анализ. Для каждого исхода описывалось количество участников, включенных в исследование, и количество участников, проанализированных в каждой группе. Для дихотомических исходов различия во влиянии факторов риска выражались в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). В случае если авторы исследований не рассчитывали данный показатель, но при этом в исследовании присутствовали все исходные первичные данные, нами это было сделано самостоятельно с использованием онлайн-калькулятора, доступного на http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm. Гипотеза о наличии различий между экспо-

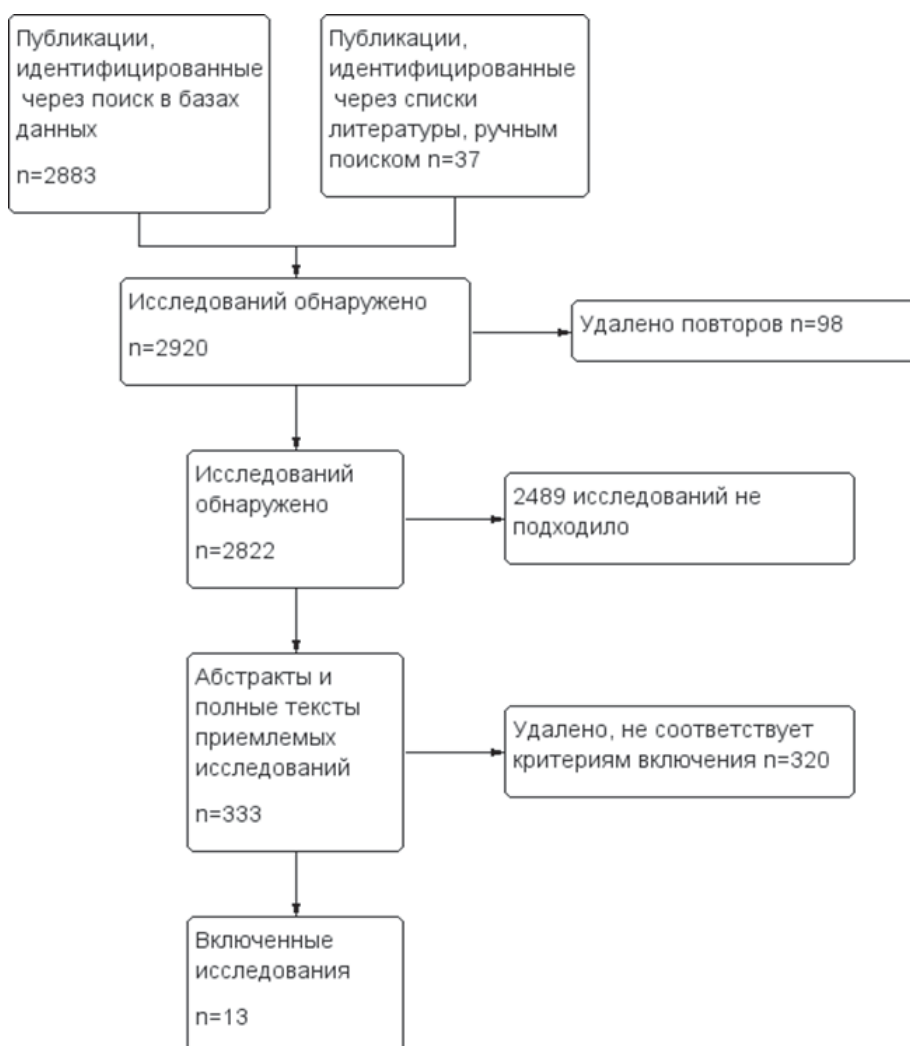
нированными и неэкспонированными группами принималась при $P < 0,05$. Для составления блок-схемы PRISMA, графической матрицы риска систематических ошибок использовалось программное обеспечение RevMan 5.3 [29].

Результаты и обсуждение

В данном систематическом обзоре были обобщены результаты наблюдательных аналитических исследований по проблеме изучения распространенности и факторов риска развития ГВ у пациентов на гемодиализе. На **рисунке 1** посредством диаграммы PRISMA показан ход исследования. После полноценного и многоэтапного скрининга статей (всего 2920) в итоговый вариант систематического обзора вошло 13 оригинальных исследований, которые были проведены в девяти странах: Бразилии, Ливии, Судане, Казахстане, Вьетнаме, Марокко, Турции, Иордании, Российской Федерации [30-42].

Рисунок 1+.
Блок-схема PRISMA,
отражающая работу
с источниками
данных

Figure 1.
PRISMA flow diagram
depicting the flow of
information through
the different phases
of a systematic review



Включенные исследования опубликованы в период с 2002 по 2018 гг. и объединили 6172 пациента.

Все авторы едины во мнении, что пациенты, получающие гемодиализ, находятся в группе

высокого риска приобретения парентеральных инфекций в силу влияния разных факторов риска. Однако оценка силы действия выявленных факторов среди исследователей разнится (таблица 1).

Автор исследования, год <i>Authors, year</i>	Значение ОШ <i>Odds ratio</i>	95 % ДИ <i>95% CI</i>	P
Фактор риска: мужской пол <i>Male gender</i>			
Ferreira R.C., 2006 [38]	1,8	1,2-2,7	<0,05
Фактор риска: множественные гемотрансфузии (более 5) в анамнезе <i>> 5 blood transfusions</i>			
Alashek W.A., 2012 [32]	1,962	1.539- 2,5	<0,001
Duong C.M., 2015 [33]	2,0	0,4-10,2	0,5
Ferreira R.C., 2006 [38]	2,3	1,6-3,3	<0,05
Фактор риска: продолжительность гемодиализа ≥ 2 лет <i>≥ 2 years of hemodialysis</i>			
Lioussfi Z., 2014 [34]	0,3	0,15-0,7	> 0,05
Dağlar D., 2014 [35]	1,2	0,98-2,4	> 0,05
Cordeiro V.M., 2018 [36]	1,56	0,72-3,38	> 0,05
Gasim G.I., 2012 [30]	0,9	0,1-1,9	0,016
Carrilho F.J., 2004 [31]	1,472	1,177-1,839	0,0007
Ferreira R.C., 2006 [38]	2,6	1,7-4,0	<0,05
Busek S.U., 2002 [39]	7,64	4,2-9,8	<0,05
Фактор риска: смена гемодиализных центров (более 2 единиц) <i>2 changes of hemodialysis center</i>			
Duong C.M., 2015 [33]	1,0	0,1-8,3	> 0,05
Alashek W.A., 2012 [32]	1,401	1.144 -1.717	0,001
Busek S.U., 2002 [39]	5,15	2,8-8,1	0,04
Фактор риска: получение процедуры во вторую и последующие смены <i>Receiving hemodialysis during the evening or night shift</i>			
Cordeiro V.M., 2018 [36]	2,78	1,14 - 6,88	<0,05
Фактор риска: уровни АСТ и АЛТ <i>Levels of aspartate- or alanine aminotransferase</i>			
Alashek W.A., 2012 [32]	1,35 1,3	1,2-1,5 (АЛТ) 1,12-1,42 (АСТ)	<0,05
Фактор риска: повторное использование оборудования для диализа <i>Repeated use of hemodialysis equipment</i>			
Carrilho F.J., 2004 [31]	1,960	1,148-3,347	0,0137
Фактор риска: соотношение пациент / сотрудник выше, чем один к пяти <i>Physician-to-patient ratio < 0.2</i>			
Carrilho F.J., 2004 [31]	3,420	1,982-5,903	0,0001
Фактор риска: наличие сексуального партнера с диагностированным ГВ <i>Sexual partner with a diagnosed hepatitis B</i>			
Ferreira R.C., 2006 [38]	1,1	0,7-1,6	> 0,05

Таблица 1.
Факторы риска
развития гепатита
В у пациентов на
гемодиализе

Table 1.
Risk factors of
hepatitis B in patients
on hemodialysis

Среди включенных исследований лишь одно было посвящено детям, получающим ЗПТ, при этом специфических факторов риска ГВ для этой категории пациентов выявлено не было. Так, Чингаева Г.Н. и соавт. установили, что дети опытной группы, серопозитивные по ГВ, по сравнению с пациентами контрольной

группы имели достоверно большую продолжительность лечения ГД ($23 \pm 4,83$ и $10,7 \pm 1,82$ мес., $p < 0,001$, $r = -0,39$ соответственно), количество проведенных сеансов ГД ($204,7 \pm 49,2$ и $98,9 \pm 17,5$, $p < 0,001$, $r = -0,344$ соответственно) и гемотрансфузий ($13,4 \pm 4,0$ и $5,91 \pm 0,89$, $p < 0,001$, $r = 0,347$ соответственно) [40].

В исследовании Carrilho F.J. и соавт. кроме определения наиболее распространенных факторов риска, представленных в **таблице 1**, также детально изучены характеристики лечебно-диагностического процесса процедуры диализа. Были обнаружены статистически значимые различия между пациентами с ГВ и без него по типу диализного оборудования ($p = 0,0071$), частоте процедуры дезинфекции гипохлоритом натрия ($p = 0,0002$), частоте стерилизации комплектующих аппарата 4% формальдегидом или надуксусной кислотой ($p=0,0043$), условиями проведения диализа (процедура проводилась в зале для ГВ+/ГС+ или в зале для «чистых» и «условно-чистых» пациентов) ($p < 0,0001$) и в соотношении пациент / медработники ($p < 0,0001$) [31].

В единственном российском исследовании (Зубкин М.Л., 2004 г.) было выявлено, что заражение связано с длительностью лечения ГД и не зависит от количества гемотрансфузий в анамнезе, типа гемодиализа, пола и возраста

пациентов, а также от характера заболевания почек, ставшего причиной развития хронической почечной недостаточности. При этом автор отмечает, что инфицирование ГВ происходит на более ранних сроках лечения ГД по сравнению с ГС [41].

Большинство авторов также определяют немодифицируемые факторы (пол, возраст, сопутствующая и основная патология) как наименее значимые в риске приобретения парентеральных инфекций. К этой же группе можно отнести фактор из анамнеза жизни пациента – половая связь с установленным источником ГВ [38].

Таким образом, инфицирование ГВ при оказании медицинской помощи подтверждается результатами вышеперечисленных исследований. Данное утверждение доказывается и молекулярно-генетическими методами, применяемыми при изучении распространенности геновариантов ГВ среди пациентов на гемодиализе, а так же при расшифровке вспышек (**таблица 2**)

Таблица 2.
Распространенность
генотипов ГВ
среди различных
популяций
населения

Table 2.
Prevalence of
hepatitis B virus
genotypes in distinct
populations

Автор исследования, год <i>Authors, year</i>	Страна <i>Country</i>	Наиболее распространенные генотипы ГВ среди всей популяции (в порядке снижения распространенности) <i>Hepatitis B genotypes in the population (widespread first)</i>	Уровень распространенности генотипа ГВ в популяции гемодиализных пациентов <i>Prevalence of hepatitis B genotype in patients on hemodialysis</i>
Teles S.A., 2002 [43]	Бразилия <i>Brazil</i>	A (A1), D, F	D – 65%
Castro-Figueiredo J. F., 1986 [44]	Бразилия <i>Brazil</i>	A (A1), D, F	D – 61%
Alvarado-Esquivel, 2006 [45]	Мексика <i>Mexico</i>	F, H	H – 100%
Lusida M.I., 2003 [46]	Индонезия <i>Indonesia</i>	A-H	B – 53%
Вспышечная заболеваемость ГВ <i>Outbreaks of hepatitis B</i>			
Ramalingam, 2007 [47]	Великобритания <i>United Kingdom</i>	A-H	E – 100% Inadequate equipment disinfection as a cause of outbreak
De Castro, 2000 [48]	Бразилия, два гемодиализных центра <i>Brazil, two dialysis centers</i>	A (A1), D, F	A2 – 53% for center #1 D – 100% for center #2

Опасения относительно внутрибольничной передачи вариантов ГВ подтверждаются и более глубокими исследованиями. Так, по данным двух независимых научных групп в Турции (Besisik et al., 2003) [49] и Бразилии (Motta et al., 2010) [50], можно говорить о высокой распространенности устойчивых к ламивудину штаммов ГВ среди пациентов со скрытой инфекцией и находящихся на гемодиализе, кото-

рые не получали ранее данного препарата и не имели других факторов риска инфицирования (не связанных с медицинской помощью).

В систематическом обзоре с мета-анализом, посвященном распространенности ГВ и его факторам риска у пациентов на гемодиализе в Китае (C.Wang и соавт., 2010 г.) [51] также было показано, что пациенты на ГД с большей длительностью получения процедуры (бо-

лее 3-х лет) и подвергавшиеся гемотрансфузии, имели более высокий риск инфицирования ГВ ОШ = 4,27(95% ДИ 1,28–14,18) и ОШ = 1,64(95% ДИ 0,09–2,71) соответственно.

Однако при схожести данных об инфицированных и охарактеризованных факторах риска исследования из Китая и результатов работ авторов из Восточного полушария, Европы, Ближнего Востока, перечисленных в настоящем систематическом обзоре, одной из основных тенденций в оригинальных исследованиях является уменьшение влияния переменных, связанных с модифицируемыми факторами риска лечебно-диагностического процесса ЗПТ: длительность «стажа» гемодиализа, количество гемотрансфузий в анамнезе, продолжительность пациентов на одном аппарате «Искусственная почка», смена гемодиализного центра и др. Безусловно, основным условием подобных изменений структуры причинности ГВ является разработка и интенсивное внедрение в период 1900-х – 2000-х гг. эпидемиологически безопасных правил подготовительных (тестирование донорской крови, дезинфекция диализного оборудования, разделение инфицированных и неинфицированных потоков пациентов и др.) и основных манипуляций при осуществлении помощи пациентам на ЗПТ.

При этом на первый план выходят модифицируемые факторы, связанные с пациентом, и основным из них является вакцинация против ГВ с дальнейшим контролем за сероконверсией.

К сожалению, уровень иммунного ответа, определяемый как анти-HBs титр выше 10 МЕ/л, у пациентов на ГД ниже, чем в общей популяции [52–58]. Несмотря на рекомендуемое введение двойных доз вакцины (40 мкг) вместе с дополнительной дозой (курсом 0-1-2-6 месяцев) пациентам на ГД, сероконверсия у таких пациентов составляет около 70%, в то время как процент ответа в общей популяции выше и достигает 90% [52–54].

Несмотря на более низкую эффективность, чем в общей популяции, вакцинация против ГВ рекомендуется для всех серонегативных пациентов, получающих ГД, так как у вакцинированных пациентов на 70% меньше возможность стать носителем ГВ [1,52,55–58].

Обычно вакцинация против гепатита не обеспечивает длительный протективный иммунитет у пациентов с ХПН. Исследование показало, что через 3 года после успешной вакцина-

ции только 41% пациентов на ГД имели необходимый уровень анти-HBs [58–61].

Выделяют три группы факторов, связанных с недостаточной эффективностью вакцинации против ГВ у пациентов на гемодиализе: пациент-ассоциированные факторы, условия, связанные с процедурой диализа и вакцин-ассоциированные факторы.

Первая группа факторов связана с многочисленными и разнообразными приобретенными нарушениями иммунитета у пациентов на ГД. Они обусловлены уремией, сопутствующими заболеваниями, хроническими осложнениями почечной недостаточности и терапевтическими вмешательствами для их лечения. Как следствие, эти пациенты более восприимчивы к бактериальным и вирусным инфекциям [9,12,59]. Текущие данные подтверждают, что приобретенные нарушения иммунитета у больных на ГД определены в основном нарушением гуморальных и клеточных иммунных реакций (снижение содержания CD4+ Т-клеток и количества Т-клеточных рецепторов, вызывающих снижение содержания Т-клеточных производных интерлейкинов и INF γ), являются наиболее серьезными причинами, связанными с отсутствием сероконверсии после вакцинации [21,20–25,61]. Кроме того, выявлены другие факторы, определяющие снижение скорости реакции на вакцинацию против ГВ у гемодиализных пациентов, такие как увеличение уровня иммуносупрессивного фермента индоламин-2,3-диоксигеназы [13], дефицит витамина D [13,62,63].

Мета-анализ 12 исследований (с участием 1002 пациентов) показал значительное снижение частоты достижения протективного иммунного ответа среди гемодиализных пациентов с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета (ОШ=0,52 95% ДИ 0,38–0,71) [64]. Таким образом, сахарный диабет является еще одним фактором из числа широко признанных немодифицируемых пациент-ассоциированных факторов, который ограничивает эффективность вакцинации против ГВ [64].

Внезависимых исследованиях Patel N. (2015 г.) [65] и Asan A. (2017 г.) [66] показано, что наиболее значимыми немодифицируемыми факторами снижения частоты и силы иммунного ответа на вакцинацию против ГВ являлись возраст старше 58 лет на момент вакцинации (ОР=1,62 95%ДИ 1,06–2,46) и избыточная масса тела (ин-

декс массы тела $\geq 36,4 \text{ кг/м}^2$, ОР=1,66 95%ДИ 1,34-2,07).

В то же время недостаточное питание часто встречается у пациентов на гемодиализе и играет важную роль в течении ХПН. Влияние синдрома недостаточности питания изучалось в мета-анализе с участием 15152 пациентов с ХПН, получающих программный гемодиализ. В исследовании был доказан повышенный риск (ОР=1,63) недостаточности иммунного ответа при вакцинации против ГВ у пациентов, имеющих недостаточный нутритивный статус [67].

Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний, а именно ГС, также связано с отсутствием реакции на вакцину против ГВ, чаще встречается у пациентов с позитивностью гепатита С ($p = 0,011$) [66, 68].

Второй группой факторов, влияющих на эффективность вакцинации против ГВ, являются условия, связанные с самой процедурой диализа. Важным критерием, увеличивающим риск инфицирования, является продолжительность лечения диализом >5 лет ($p=0,001$) [66]. Также риск инфицирования был связан с методом ЗПТ. У пациентов на перитонеальном диализе он значительно меньше, так как в настоящее время этот метод возможно реализовывать в домашних условиях. Тем не менее, скорость распада анти-НВs у пациентов на перитонеальном диализе выше, чем в группе на ГД [69].

Исследование 1480 пациентов на ГД показало, что скорость сероконверсии после вакцинации была значительно выше у пациентов, получающих ГД через мембраны с высокими магнитными потоками, чем у пациентов, получающих ГД через мембраны с низкими магнитными потоками [70]. Поэтому вполне вероятно, что высокопоточный гемодиализ дает преимущества в отношении иммунной реакции на вакцинацию против ГВ.

Многие пациенты на ГД получают лекарства для лечения осложнений ХПН. Рекомбинантный эритропоэтин человека используют для лечения анемии, что в значительной степени косвенно способствует снижению распространенности ГВ в гемодиализных центрах, ограничивая потребность в гемотрансфузиях. Тем не менее, в мета-анализе 11 исследований, но с относительно небольшим числом пациентов, не удалось обнаружить какие-либо преимущества в отношении реакции на вакцину против ГВ у пациентов, принимающих рекомбинантный эритропоэтин [71].

Также есть исследования, изучающие влияние недостатка витамина D на низкий уровень иммунного ответа при вакцинации против ГВ [62,63].

Третья группа факторов связана с качеством и составом вакцины. По этим причинам предпринимаются усилия по выявлению условий, которые могли бы повысить иммуногенность применяемой вакцины или разработать новую рецептуру более иммуногенной ГВ-вакцины. Добавление иммуностимуляторов к вакцине также предполагалось в качестве стратегии повышения эффективности вакцинации у пациентов на ГД [72-74].

Таким образом, проблема инфицирования ГВ диализных пациентов остается актуальной и требует междисциплинарного подхода в решении.

Оценка методологического качества исследований.

Оценка риска систематической ошибки (далее – ошибка) была дана каждому исследованию отдельно, с последующим обобщением для разных типов дизайна (**рисунок 2, 3**). При критической оценке включенных исследований было выявлено, что 3 исследования по дизайну соответствовали наблюдательному аналитическому типу «случай-контроль» [31,40,41]. В двух из восьми пунктов (аспекты характеризующие методологию отбора группы «контролей» и учета пропусков в данных) 100% исследований имели высокий риск ошибки, по остальным аспектам также необходимо констатировать высокий уровень ошибки, что в итоге говорит о низком методологическом качестве данных исследований (**рисунок 2**).

Используемая нами шкала AXIS [28] для поперечных аналитических исследований, включенных в систематический обзор ($n=10$) [30,32-39,42], позволила выявить методологические недостатки. Так, в блоке «Методы» (аспекты 2-11) было выявлено основное количество ошибок, от 10% до 100% исследований имели ошибки в методологии организации исследования, что снижает их методологическое качество и приводит к смещению (**рисунок 3**). В отношении поперечных исследований обращает на себя внимание отсутствие первичных исследований, в которых по всем аспектам (дизайна и представления данных) риск систематической ошибки был бы низким. В то же время необходимо отметить применительно к четырем параметрам риск смещения был охарактеризо-

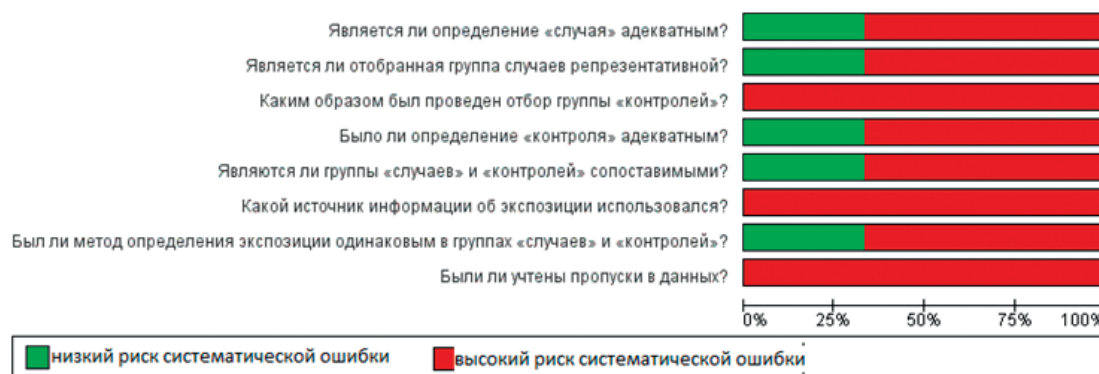


Рисунок 2. Оценка риска систематической ошибки в исследованиях типа «случай-контроль» (ось X – процент исследований с определенным риском смещения; ось Y – вид систематической ошибки)

Figure 2. Risk-of-bias assessment in case-control studies (X axis – proportion of studies with the risk of a systematic bias, Y axis – type of bias)

ван как минимальный: во всех первичных исследованиях, включенных в систематический обзор, цель определена предельно ясно; выбранный авторами дизайн соответствовал поставленной цели; полученные результаты согласованы между собой; результаты, предусмотренные планом анализа, были представлены в тексте статьи. Вместе с тем в ряде случаев все первичные исследования (или их подавляющее количество) несли высокий риск систематической ошибки. В частности, о риске такой ошибки говорили следующие моменты: отсутствие репрезентативности участников по отношению к целевой популяции; правильная и надежная процедура сбора информации об изучаемых факторах риска и исходах; недостаточное или неполное описание ограничений исследования

в некоторых публикациях.

Также к недостаткам включенных исследований следует отнести невозможность изучить степени риска развития ГВ при различных формах сосудистого доступа. Так, ни в одном включенном исследовании авторы не давали характеристику пациентам по данному признаку.

Заключение

В целом у пациентов, находящихся на гемодиализе, имеется большое количество модифицируемых и немодифицируемых факторов риска внутрибольничного заражения ГВ. В современных условиях достижения высокого уровня эпидемиологического надзора и контроля ИСМП продолжают оставаться актуальными такие факторы риска, как множественные гемотрансфу-

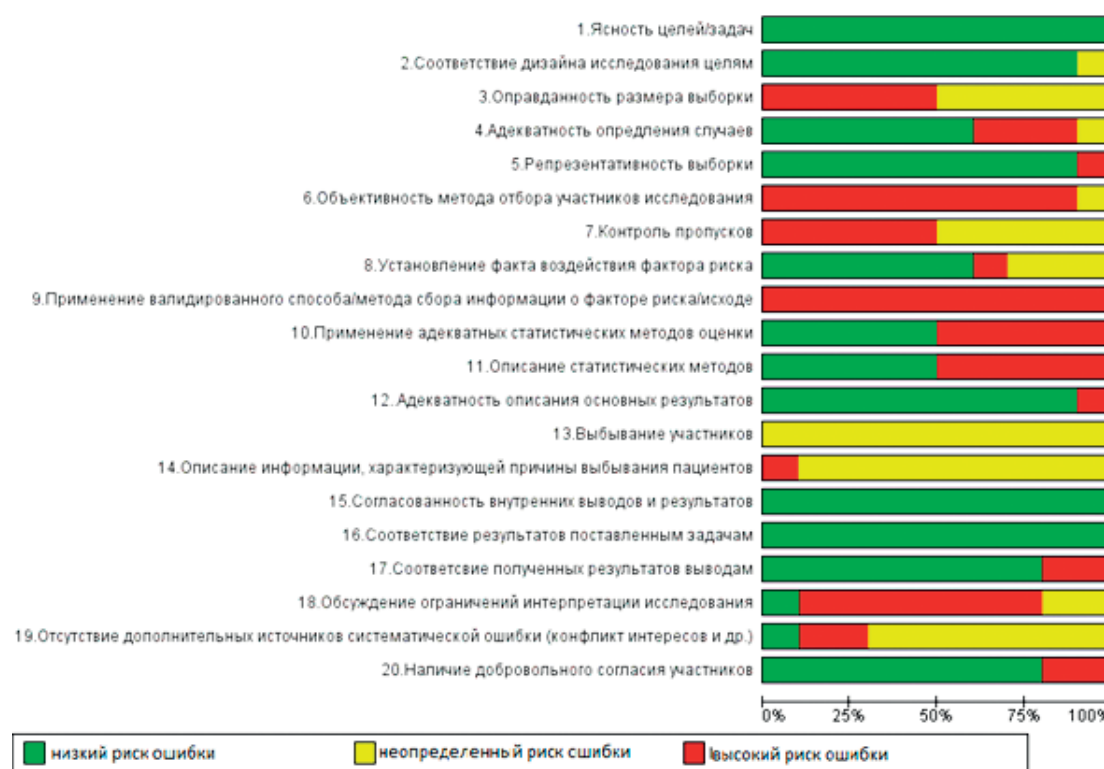


Рисунок 3. Оценка риска систематической ошибки в поперечных исследованиях (ось OX – процент исследований с определенным риском смещения; ось OY – вид систематической ошибки)

Figure 3. Risk-of-bias assessment in cross-sectional studies (X axis – proportion of studies with the risk of a systematic bias, Y axis – type of bias)

зии, длительность нахождения на диализе, смена диализного центра, нарушение дезинфекционного режима и др. При этом стоит отметить низкое методологическое качество научных исследований, посвященных данному вопросу, что безусловно не позволяет клиницистам и эпидемиологам приблизиться к истинной структуре причинности ИСМП у пациентов на заместительной почечной терапии. Выявленные недостатки оригинальных исследований в плане методологии являются не только потенциальными источниками систематических ошибок. Подобные недостатки важно учитывать как при планировании новых этиологических исследований,

так и при выполнении или обновлении аналогичных систематических обзоров.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Nephrology. Clinical guidelines / Shilova EM, Smirnova AV, Kozlovskaya NL [Ed]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 816 p. Russian (Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.).
2. Chronic kidney disease: Selected chapters of nephrology. Tomilina NA. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 512 p. Russian (Хроническая болезнь почек: избранные главы нефрологии / Н.А. Томила. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 507 с.).
3. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. Nephrology and Dialysis. 2017. 19 (4): 1-95. Russian (Томила Н.А., Андрушев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества, часть первая // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, № 4. С. 1-95).
4. Rinonce HT, Yano Y, Utsumi T, Heriyanto DS, Anggorowati N, Widasari DI, et al. Hepatitis B and C virus infection among hemodialysis patients in Yogyakarta, Indonesia: Prevalence and molecular evidence for nosocomial transmission. J Med Virol. 2013; 85 (8): 1348-1361.
5. Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. J Vasc Access. 2015; 16 (5): 347-355. doi: 10.5301/jva.5000368.
6. Gallieni M, Brenna I, Brunini F, Mezzina N, Pasho S, Giordano A. Dialysis central venous catheter types and performance. J Vasc Access. 2014; 15 (Suppl 7): 140-146. doi: 10.5301/jva.5000262.
7. Murea M, James KM, Russell GB, Byrum GV, Yates JE, Tuttle NS, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9 (4): 764-770. doi: 10.2215/CJN.07710713.
8. Keyvani H, Agah S, Kabir A, Alavian SM. Prevalence and risk factors of isolated anti-HBc antibody and occult hepatitis B infection in hemodialysis patients: a nationwide study. Ann Hepatol. 2013; 12(2): 213-219.
9. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. J Transl Int Med. 2015; 3 (3): 93-105. doi: 10.1515/jtim-2015-0018.
10. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. World J Gastroenterol. 2014; 20 (34): 12018-12025. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12018.
11. Djalalinia S, Ramezan Ghorbani N, Tajbakhsh R, Modirian M, Esmaeili Abdar Z, Mahdavi Gorabi A, et al. Hepatitis B Virus Infection in Iranian Hemodialysis Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Kidney Dis. 2018; 12 (1): 1-9.
12. Li M, Wang P, Yang C, Jiang W, Wei X, Mu X, et al. A systematic review and meta-analysis: Does hepatitis C virus infection predispose to the development of chronic kidney disease? Oncotarget. 2017; 8 (6): 10692-10702. doi: 10.18632/oncotarget.12896.
13. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association between hepatitis B virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2017; 16 (1): 21-47. doi: 10.5604/16652681.1226813.
14. Cai QC, Zhao SQ, Shi TD, Ren H. Relationship between hepatitis B virus infection and chronic kidney disease in Asian populations: a meta-analysis. Ren Fail. 2016; 38 (10): 1581-1588. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229548.
15. Chávez-Gómez NL, Cabello-López A, Gopar-Nieto R, Aguilar-Madrid G, Marin-López KS, Aceves-Valdez M, et al. Chronic kidney disease in Mexico and its relation with heavy metals. Rev Mex Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55 (6): 725-734.
16. Mikolajczyk AE, Aronson AI. Current Management of Chronic Hepatitis B and C in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2015; 22 (5): 352-360. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.008.
17. Zueva LP, Rahmanova AG, Kolosovskaya EN, Kalinina ZP, Petrova OE, Dmitrieva MI. Epidemiological evaluation of the prevalence of viral hepatitis B and C in the staff and inpatients in hospitals of St. Petersburg. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; (2): 41-45. Russian (Зуева Л.П., Рахманова А.Г., Колосовская Е.Н. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах Санкт-Петербурга // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 2. С. 41-45).
18. Mukomolov SL, Levakova IA, Sinaiskaya EV, Suliagina LG, Kisliy PN, Timakhovskaya GJ, et al. Epidemiological

- characteristic of viral hepatitis B and C in the hemodialysis units in Saint-Petersburg in modern time. Part 1. Registration of hemo-contact viral hepatitis and serological markers of HBV and HCV infections in patients of hemodialysis unit. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011; 1(2): 143-150. Russian (Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Синайская Е.В., Сулягина Л.Г., Кислый П.Н., Тимаховская Г.Ю. и др. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С в отделениях гемодиализа в Санкт-Петербурге в современный период. Часть 1. Регистрация гемоконтактных вирусных гепатитов и серологические маркеры вирусных гепатитов В и С у пациентов отделений гемодиализа // *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1, №2. С. 143-150. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-143-150.
19. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Transmission of hepatitis B virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015; 38 (1): 1-7. doi: 10.5301/ijao.5000376.
20. Feng Y, Shi X, Shi J, Gao L, Liu G, Cheng Y, et al. Immunogenicity, antibody persistence, and safety of the 60 µg hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16 (10). 1045-1052. doi: 10.1080/14760584.2017.1367667.
21. Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *Ann Ig*. 2017; 29 (1): 27-37. doi: 10.7416/ai.2017.2129.
22. Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (1): 185-191.
23. Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of children with chronic kidney disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3 (76): 109-111. Russian (Костинов М.П., Тарасова, А.А. Рекомендации по вакцинации детей с хроническими заболеваниями почек // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 3 (76). С. 109-111).
24. Chingayeva GN, Abeuova BA, Naushabayeva A, Kabulbayev KA. Immune status peculiarities in pediatric hemodialysis patients prior to and after vaccination against hepatitis B. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013; (5): 52-55. Russian (Чингаева Г.Н., Абеуова Б.А., Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А. Особенности иммунного статуса у детей на гемодиализе до и после вакцинации против гепатита В // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. № 5. С. 52-55.
25. Dostiev UA, Dostiev AR, Karimov AM. Immune dysfunction in patients with end-stage chronic renal failure. *Transplantology*. 2016; (4): 58-62. Russian (Достиев У.А., Достиев А.Р., Каримов А.М. Характеристика иммунных нарушений у пациентов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности // *Трансплантология*. 2016. № 4. С. 58-62).
26. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011)*. Higgins JP, Green S, editor(s). The Cochrane Collaboration, 2011. Accessed: <https://training.cochrane.org/handbook>.
27. Rebrova OYu, Fedyaeva VK. The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Medical technology. Evaluation and Selection*. 2016; (3 (25): 14-19. Russian (Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016. № 3 (25). С. 14-19.
28. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016; (6): e011458. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011458.
29. RevMan. 5.3 User Guid. Computer program. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Accessed: https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/RevMan_5.3_User_Guide.pdf.
30. Gasim GI, Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections among hemodialysis patients in Khartoum, Sudan. *J Med Virol*. 2012; 84(1): 52-55. doi: 10.1002/jmv.22256.
31. Carrilho FJ, Moraes CR, Pinho JR, Mello IM, Bertolini DA, Lemos MF, et al. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health*. 2004. 4: 13. doi: 10.1186/1471-2458-4-13.
32. Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2012; 20 (12): 265. doi: 10.1186/1471-2334-12-265.
33. Duong CM, Olszyna D, McLaws ML. Hepatitis B and C virus infections among patients with end stage renal disease in a low-resourced hemodialysis center in Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015; 27 (15): 192. doi: 10.1186/s12889-015-1532-9.
34. Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, Rhou H, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, et al. Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: prevalence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (3): 672-679.
35. Dağlar D, Ergani A, Demirbakan H, Ozhak Baysan B, Ongüt G, Koçak H, et al. Investigation of hepatitis B and hepatitis C virus infections by serological and molecular methods in hemodialysis patients. *Mikrobiyol Bul*. 2014; 48 (1): 143-150. doi: 10.5578/mb.5619.
36. Cordeiro VM, Martins B, Teles SA, Martins RMB, Cruvinel KPS, Matos MAD, et al. Decline in hepatitis B and C prevalence among hemodialysis patients in Tocantins, Northern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2018; 60:e36. doi: 10.1590/S1678-9946201860036.
37. Souza KP, Luz JA, Teles SA, Carneiro MA, Oliveira LA, Gomes AS, et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98 (5): 599-603.
38. Ferreira RC, Teles SA, Dias MA, Tavares VR, Silva SA, Gomes SA, et al. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101 (6): 689-692.
39. Busek SU, Babá EH, Tavares Filho HA, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002; 97 (6): 775-778. doi: 10.1590/S0074-02762002000600003.
40. Chingayeva GN, Nugmanova AM, Alimzhanova EB, Kulkaeva MN, Dosym SM, Ismailova DB, et al. Viral hepatitis B in children's hemodialysis units of the Republic of Kazakhstan. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2014; 1-1: 74-75. Russian (Чингаева Г.Н., Нугманова А.М., Алимжанова Э.Б., Кулкаева М.Н., Досым С.М., Исмаилова Д.Б. и др. Вирусный гепатит В в детских отделениях гемодиализа республики Казахстан // *Кли-*

- ническая медицина Казахстана. 2014. № S1-1. С. 74-75).
41. Zubkin ML. Vaccine-prophylaxis of hepatitis B in patients on hemodialysis. *Nephrology and dialysis*. 2003; 5 (1): 24-32. Russian (Зубкин М.Л. Проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения программным гемодиализом // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, № 1. С. 24-32.
 42. Al Hijazat M, Ajlouni YM. Hepatitis B infection among patients receiving chronic hemodialysis at the Royal Medical Services in Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008; 19 (2): 260-267.
 43. Teles SA, Martins RM, Gomes SA, Gaspar AM, Araujo NM, Souza KP, et al. Hepatitis B virus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up. *J Med Virol*. 2002. 68 (1). 41-49. doi: 10.1002/jmv.10168.
 44. Castro-Figueiredo JF, Moyses-Neto M, Gomes UA, Spalini-Ferraz A, Nardin-Batista ME, Coimbra-Gaspar AM, et al. Hepatitis B virus infection in hemodialysis units: clinical features, epidemiological markers and general control measures. *Braz J Med Biol Res*. 1986;19 (6): 735-742.
 45. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Conde-Gonzalez CJ, Juárez-Figueroa L, Ruiz-Maya L, Aguilar-Benavides S. Molecular analysis of hepatitis B virus isolates in Mexico: predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (40): 6540-6545. doi: 10.3748/wjg.v12.i40.6540.
 46. Lusida MI, Surayah, Sakugawa H, Nagano-Fujii M, Soetjipto, Mulyanto, et al. Genotype and subtype analyses of hepatitis B virus (HBV) and possible coinfection of HBV and hepatitis C virus (HCV) or hepatitis D virus (HDV) in blood donors, patients with chronic liver disease and patients on hemodialysis in Surabaya, Indonesia. *Microbiol Immunol*. 2003; 47 (12): 969-975.
 47. Ramalingam S, Leung T, Cairns H, Sibley P, Smith M, Ijaz S, et al. Transmission of hepatitis B virus (genotype E) in a haemodialysis unit. *J Clin Virol*. 2007; 40 (2): 105-109. doi: 10.1016/j.jcv.2007.07.012.
 48. De Castro L, Araujo NM, Sabino RR, Alvarenga F, Yoshida CE, Gomes SA. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units, investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19 (7): 531-537.
 49. Besisik F, Karaca C, Akyuz F, Horosanli S, Onel D, Badur S, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol*. 2003; 38 (4): 506-510. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00457-9.
 50. Motta JS, Mello FC, Lago BV, Perez RM, Gomes SA, Figueiredo FF. Occult hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (1): 101-106. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05972.x.
 51. Wang C, Sun J, Zhu B, Larsen S, Yu R, Wu J, et al. Hepatitis B virus infection and related factors in hemodialysis patients in China – systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2010; 32 (10): 1255-1264. doi: 10.3109/0886022X.2010.517354.
 52. Feng Y, Shi X. Immunogenicity, antibody persistence, and safety of the 60 µg hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16 (10): 1045-1052. doi: 10.1080/14760584.2017.1367667.
 53. Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (10): 1845-1850. doi: 10.1007/s11255-017-1616-9.
 54. Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *Ann Ig*. 2017; 29 (1): 27-37. doi: 10.7416/ai.2017.2129.
 55. Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (1): 185-191.
 56. Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of Children with Hemoblastosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (1): 74-75. Russian (Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинация детей с гемобластомами. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 1. С. 74-75. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-74-75.
 57. Naushabayev AE, Abeuova BA, Chingayev GN, Nurbekova AA, Kabulbayev KA. Nephritic syndrome in children: morphological variants and treatment. *Clinical Nephrology*. 2012; (2): 60-63. Russian (Наушабаева А.Е., Абеуова Б.А., Чингаева Г.Н., Нурбекова А.А., Кабулбаев К.А. Нефритический синдром у детей: морфологические варианты и лечение // Клиническая нефрология. 2012. № 2. С. 60-63).
 58. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (10): 2067-2073. doi: 10.1093/ndt/gfg330.
 59. Elhanan E, Boaz M, Schwartz I, Schwartz D, Chernin G, Soetendorp H, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine Sci-B-Vac, as compared to Engerix B, among vaccine naïve and vaccine non-responder dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (1): 151-158. doi: 10.1007/s10157-017-1416-7.
 60. Zitt E, Hafner-Giessauf H, Wimmer B, Herr A, Horn S, Friedl C, et al. Response to active hepatitis B vaccination and mortality in incident dialysis patients. *Vaccine*. 2017; 35 (5): 814-820. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.032.
 61. Grzegorzewska AE, Jodłowska E, Mostowska A, Jagodziński P. Effect of interferon λ3 gene polymorphisms, rs8099917 and rs12979860, on response to hepatitis B virus vaccination and hepatitis B or C virus infections among hemodialysis patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125 (12): 894-902. doi: 10.20452/pamw.3205.
 62. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine*. 2012; 30 (5): 931-935. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.086.
 63. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2012; (6): 129-135.
 64. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (7): 815-821. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04589.x.
 65. Patel N, Assimon MM, Bruni E, McNutt LA, Mason DL. Incidence and clinical predictors of nonresponse to hepatitis B vaccination among patients receiving hemodialysis: importance of obesity. *South Med J*. 2015; 108 (9): 567-573. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000343.
 66. Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (10): 1845-1850. doi: 10.1007/s11255-017-1616-9.

67. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Jadoul M, Messa P. Meta-analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 1366-1372. doi: 10.1007/s10620-011-1987-1.
68. Ferreira TMB, Guimarães TGS, Fontenele AMM, Salgado N Filho, Ferreira ASP, Costa APM. Does infection by the hepatitis C virus decrease the response of immunization against the hepatitis B virus in individuals undergoing dialysis? *J Bras Nefrol.* 2017; 39 (2): 141-145. doi: 10.5935/0101-2800.20170020.
69. Lin SY, Liu JH, Lin CC, Wang SM, Tsai CA, Chou CY, et al. Comparison of hepatitis B surface antibody decay rates after vaccination between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Vaccine.* 2011; 29: 3738-3741. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.049.
70. Akoglu H, Dede F, Piskinpasa S, Falay MY, Odabas AR. Impact of low- or high-flux haemodialysis and online haemodiafiltration on inflammatory markers and lipid profile in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2013; 35 (4): 258-264. doi: 10.1159/000348453.
71. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Erythropoietin use and immunogenicity of hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease patients: a meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (6): 504-510. doi: 10.1159/000335956.
72. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease: improved immunogenicity by adjuvants? A meta-analysis of randomized trials. *Vaccine.* 2012; 30(13): 2295-2300. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.064.
73. Abbara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM, High Value Care Task Force of the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2017; 167 (11): 794-804. doi: 10.7326/M17-1106.
74. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res.* 2015; 40 (6): 584-592. doi: 10.1159/000368534.

Сведения об авторах

Квашнина Дарья Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9317-4816

Ковалишена Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия.

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
ORCID: 0000-0002-9595-547X

Саперкин Николай Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент, врач-исследователь Университетского медицинского центра г. Утрехт, Нидерланды.

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3629-4712a

Корреспонденцию адресовать:

Квашнина Дарья Валерьевна,
603081, Н. Новгород, пр. Гагарина, д.70
E-mail: daria_tsariova@mail.ru

Для цитирования:

Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Саперкин Н.В. Факторы риска развития гепатита В у пациентов на гемодиализе по данным систематического обзора // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 107-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-107-119>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Dr. Daria V. Kvashnina, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based medicine, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9317-4816

Prof. Olga V. Kovalishena, MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based medicine, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed a literature review; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9595-547X

Dr. Nikolay V. Saperkin, MD, PhD, Researcher, University Medical Center Utrecht, Netherlands.

Contribution: performed a literature review; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3629-4712

Corresponding author:

Dr. Daria V. Kvashnina,
70, Gagarina Prospekt, N. Novgorod, 603081, Russian Federation
E-mail: daria_tsariova@mail.ru

For citation:

Daria V. Kvashnina, Olga V. Kovalishena, Nikolay V. Saperkin. Risk factors of hepatitis B in patients on hemodialysis: a systematic review. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 107-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-107-119>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128

ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

ТАПЕШКИНА Н.В.¹, ПОЧУЕВА Л.П.², ВЛАСОВА О.П.²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

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

REVIEW ARTICLE

ORGANIZING NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN: PROBLEMS AND SOLUTIONS

NATALIA V. TAPESHKINA¹, LARISA P. POCHUEVA², OKSANA P. VLASOVA²

¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education – Branch Russian Medical Academy for Postgraduate Education (5, Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk, 654005), Russian Federation

²Kemerovo State Medical Academy, Voroshilova Street (22a, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель обзора – анализ и обобщение имеющихся в литературе данных о фактическом питании школьников в разных субъектах Российской Федерации и за рубежом. Во многих регионах страны отмечается недостаточное потребление наиболее ценных в биологическом отношении пищевых продуктов: мяса и мясопродуктов, молока и молочных продуктов, рыбы, яиц, растительного масла, картофеля, фруктов и овощей, при избыточном потреблении хлеба, макаронных и кондитерских изделий, а характер нарушений в питании населения носит зачастую региональные особенности. Основные положения обзора – причины, приводящие к нарушению питания детей в образовательных учреждениях. По результатам многочисленных исследований установлено, что у многих детей уже к началу обучения в школе сформированы нерациональные стереотипы пищевого выбора. Питание школьников на протяжении всего периода обучения в школе остается несбалансированным. Дисбаланс объясняется нерациональным подбором продуктов питания, используемых как в домашней, так и в образовательной среде. Недостаток поступления с пищей витаминов носит сочетанный,

круглогодичный характер, обнаруживается не только в зимне-весенний, но и в летне-осенний периоды года. Поэтому общую ситуацию можно рассматривать как массовый круглогодичный полигиповитаминоз, сочетающийся с дефицитом эссенциальных микроэлементов. Данное обстоятельство может быть связано с низким материальным достатком, непониманием принципов подбора продуктов для составления рациона и затруднениями, связанными с соблюдением принципов рационального питания в связи с социальными условиями в регионах. Организация питания школьников программируема, так как не зависит от желания ребенка и его вкусовых привычек, она напрямую зависит от образовательного учреждения и родителей. Изучение причин возникновения этих нарушений позволит в дальнейшем разработать систему социально-профилактических мероприятий по его совершенствованию. Для этого необходима разработка единой системы социально-гигиенического мониторинга организации питания детского населения на региональном уровне с ежегодным углубленным анализом данных.

Ключевые слова: школьники, нарушения в организации питания, пищевой статус.

Abstract

Here we analyze the data on the actual nutrition of schoolchildren in different geographical regions. In many areas, they consume insufficient amounts of meat and meat products, milk and dairy products, fish, eggs, vegetable oil, potatoes, fruits and vegetables, yet having excessive consumption of bread, pasta and confectionery. Currently, it is established that many children have already formed irrational stereotypes of food choices at the time of admission to the primary school, and their further nutrition remains unbalanced.

The lack of vitamin intake is year-round, and therefore the overall situation can be considered as a polyhypovitaminosis. This may be associated with low socioeconomic status or inappropriate food consumption pattern, additionally affected by regional features. Efficient preventive measures require the development of a unified system of social and hygienic monitoring of the organization of schoolchildren nutrition at the regional level, accompanied by annual in-depth data analysis.

Keywords: schoolchildren, eating disorders, nutritional status.

Каждый период роста и развития ребенка характеризуется своими особенностями, спецификой физиологических и метаболических процессов, а также влиянием действующих социальных факторов [1-3].

Начало обучения в школе является критическим для ребенка периодом. Прежде всего, происходит переход от стабильного распорядка дня, режима питания, выработанного в дошкольном образовательном учреждении, к самостоятельности и адаптации к режиму обучения в школе. У ребенка появляется возможность самому выбирать пищевые продукты и формировать свой рацион питания [4, 5]. В период получения общего образования организм школьника испытывает повышенные нагрузки, как умственные, так и физические, что связано с большим расходом энергии и высоким потреблением пищевых веществ. Организация рационального питания учащихся во время пребывания в школе – один из ключевых факторов поддержания их здоровья и эффективности обучения, поскольку дети проводят в образовательном учреждении от 6 до 8 часов ежедневно [6-8]. Неполющенное питание школьнику недопустимо, так как оно может сказаться на способности к обучению, влияет на здоровье и рост подростка [9].

Изменение динамического стереотипа ведет к напряжению адаптационных механизмов и снижению функциональных возможностей организма школьников, что усугубляется воздействием неблагоприятных факторов, в том числе обусловленных образом жизни, нерациональным потреблением основных продуктов питания, нарушением режима питания [10, 11]. Недостаточная обеспеченность школьников необходимыми пищевыми веществами привела к увеличению распространенности функцио-

нальных отклонений в состоянии здоровья учащихся на 85%, хронических заболеваний – на 84% [12, 13]. Вопросам организации питания детей школьного возраста уделялось внимание ещё в период становления школьной гигиены в конце XIX и в начале XX века [14]. Актуальными вопросы питания остаются и сегодня. По результатам многочисленных исследований установлено, что у многих детей уже к началу обучения в школе сформированы нерациональные стереотипы пищевого выбора [15, 16]. Кроме того, широкая распространенность, популярность и доступность предприятий фаст-фуда, имеющих зачастую специальные «детские меню», приводят к увеличению потребления не рекомендованных к использованию продуктов и блюд детьми (блюда, жаренные во фритюре, газированные напитки) [17, 18].

При изучении пищевых привычек школьников установлены нарушения режима питания ($69,7 \pm 3,4\%$) и низкий уровень культуры пищевого поведения. Количество школьников, имеющих привычку перекусывать «всухомятку», составляет $33,1 \pm 2,9\%$, регулярно перебедающих – $16,6 \pm 2,7\%$, отказывающихся от посещения столовой во время пребывания в школе – $20,8 \pm 2,6\%$, при этом не получают информацию по здоровому питанию $60,6 \pm 3,4\%$ [19]. Низкий уровень потребления молока и молочных продуктов связан не только с низкой покупательской способностью населения, но и с отсутствием у современных детей привычки к включению в рацион молока и молочных продуктов, приготовленных без добавления сахара [20].

Проведенные рядом авторов исследования по изучению питания, формирования стереотипов пищевого поведения у школьников с применением факторного анализа показали, что существуют скрытые латентные факторы, объ-

ясняющие взаимосвязь частоты потребления основных пищевых продуктов в исследуемой группе школьников и формирования их стереотипов пищевого поведения [21].

Во многих регионах страны отмечается недостаточное потребление наиболее ценных в биологическом отношении пищевых продуктов: мяса и мясопродуктов, молока и молочных продуктов, рыбы, яиц, растительного масла, картофеля, фруктов и овощей при избыточном потреблении хлеба, макаронных и кондитерских изделий, а характер нарушений в питании населения имеет зачастую региональные особенности [22-26].

Уровень потребления основных видов пищевых продуктов жителями Кемеровской области по-прежнему остается дефицитным. Структура питания населения характеризуется неравномерностью, зависит как от места проживания, так и от численности и состава семьи. Потребление основных групп продуктов питания, таких как мясо и мясопродукты, в семье с 1 ребенком составляет 105% от рекомендуемых норм потребления (РНП), с тремя детьми – 68,2% от РНП; рыба и рыбопродукты, молоко и молочные продукты – 83,5% и 63%, 80,9% и 70% от РНП соответственно [26].

Физиологические нормы питания детей и подростков школьного возраста не выполняются по потреблению рыбы, мяса, творога, сметаны, молока, соков, фруктов, а содержание в рационах крупяных, макаронных изделий, сахара, кондитерских изделий по ряду регионов превышает рекомендованные нормы потребления [27, 28, 29].

Особое место в системе питания детей школьного возраста занимает питание в организованных коллективах, в частности в общеобразовательных учреждениях. Совершенствование организации питания в организованных детских коллективах выделено как одна из приоритетных задач государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения. Многоуровневые межведомственные комплексные программы профилактики микронутриентного дисбаланса разрабатываются и внедряются во многих регионах, но требуют дополнительных наблюдений с целью оперативной коррекции с учетом научно обоснованных подходов. В рамках Приоритетного Национального Проекта «Образование» с 2008 г. реализуются экспериментальные проекты по совершенствованию организации питания об-

учающихся в государственных общеобразовательных учреждениях и муниципальных общеобразовательных учреждениях субъектов Российской Федерации. Первоначально проектом было охвачено 14 регионов, сегодня в реализации экспериментальных проектов уже участвуют 44-е субъекта Российской Федерации [30-34].

Цель проекта – осуществление комплексной модернизации системы питания в российских школах, обеспечение 100% учащихся сбалансированным горячим питанием в соответствии с физиологическими потребностями детей и санитарно-гигиеническими требованиями к организации питания. Структура питания школьников в настоящее время достаточно широко исследуется в связи с этими мероприятиями. За четыре года на реализацию экспериментальных проектов из федерального бюджета было выделено 2 млрд 100 млн рублей: в 2008 году – 500 млн рублей, в 2009 году – 1 млрд рублей, в 2010 и 2011 годах – по 300 млн рублей. Указанные средства были использованы на закупку современного технологического оборудования для школьных пищеблоков. В школах, охваченных экспериментом, созданы надлежащие условия для обеспечения всех обучающихся качественным и доступным сбалансированным горячим питанием.

По данным государственного доклада Роспотребнадзора, в 2016 году охват школьников горячим питанием в целом по Российской Федерации составил 89,1%, темп прироста за 3 года положительный и составил 1,1%. Увеличилась доля школьников 1–4-х, 5–11-х классов, получающих горячее питание в школах, темп прироста за тот же период составил 0,7 и 1,3% соответственно. В Орловской области, Ненецком и Чукотском автономных округах охват школьников горячим питанием составил 100%. Охват школьников горячим питанием ниже 75% отмечен в Республиках Адыгея, Крым, Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия – Алания, г. Севастополе, Карачаево-Черкесской Республике, Курганской области.

Показатель охвата школьников двухразовым горячим питанием в целом по Российской Федерации в 2016 году составил 28,9%, что на 1% выше уровня 2014 года, в том числе: по школьникам первой образовательной ступени (1–4-е классы) показатель составил 34,9% (снижение показателя за три года на 0,1%); 5–11-х классов – 23,5% (прирост показателя на 2,0%). В 6 субъ-

ектах Российской Федерации охват школьников двухразовым горячим питанием по итогам 2016 года превысил 50,0%: Белгородская, Воронежская, Костромская, Липецкая, Тульская области, Республика Саха (Якутия). В 7 субъектах Российской Федерации охват школьников двухразовым горячим питанием был ниже 10,0%: Астраханская область, Республики Дагестан, Ингушетия, г. Севастополь, Забайкальский и Приморский края, Еврейская автономная область [12].

Несмотря на то, что во многих школах РФ проведена реконструкция пищеблоков, установлено новое современное технологическое оборудование, остается нерешенными ряд проблем, среди которых разработка меню-рационов школьных завтраков с учетом принципов рационального питания и региональных особенностей, обеспечение школьников двухразовым питанием, обеспечение детей овощами и фруктами в школе [35-37].

Общие негативные тенденции в питании детей и подростков прослеживаются практически во всех регионах РФ.

По данным изучения питания школьников А.Т. Зулкарнаевой по Республике Башкортостан, хотя и отмечается увеличение охвата школьников горячим питанием с 78,0 до 95,0%, наблюдается улучшение количественной и качественной структуры школьного питания, остаются актуальными отдельные проблемы в организации питания школьников. Как до проведения мероприятий экспериментального проекта, так и после его внедрения не достигнута оптимальная пищевая ценность школьного питания. При соблюдении массы порций блюд отмечается превышение калорийности школьного питания по сравнению с физиологической потребностью: для детей 7-10 лет на 20,3% до эксперимента и на 21,9% после внедрения, для школьников 11-18 лет – на 15,9-33,3% до и 14,8-32,4% после внедрения примерного меню [35].

Гигиеническая оценка питания школьников Алтайского края показала, что программа модернизации школьных столовых позволила улучшить структуру питания школьников, увеличив потребление ряда нутриентов, а также оптимизировать показатели пищевого статуса учащихся. Однако уровень потребления мяса, молока и молочных продуктов, рыбы и рыбных продуктов, яиц в среднесуточных рационах остается недостаточным. Фактическое питание 79,8±2,5% школьников не сбалансировано по

содержанию основных питательных веществ и энергии. Особенностью был преимущественно «жировой» тип питания за счет мясопродуктов: колбасы, сарделек и сосисок при низком уровне потребления мяса. Вклад школьного питания в структуру суточного рациона составлял в среднем только 20,9% [38].

Проведенные исследования О.В. Козубенко по изучению фактического питания школьников в возрасте 13-17 лет, проживающих на территории Омской области, также показали, что их питание нерационально и не сбалансировано. В суточном рационе подростков недостаточно рыбы и морепродуктов (y 90,8±1,8%), молока и молочных продуктов (y 82,4±2,4%). Отмечено сниженное потребление ряда витаминов (Д, фолиевая кислота, витамины В₁ и В₂, РР и биотин) и микроэлементов (кальций и магний, цинк, йод, селен и фосфор). Установлен высокий уровень потребления безалкогольных напитков (до 28% от массы суточного рациона). Рекомендуемые уровни потребления соли превышены у 72,0±2,8% подростков, сахара – у 29,2±2,9%, жиров – у 40,4±3,1% [39].

Особенностью питания школьников г. Саратова являлась достаточная обеспеченность энергией и основными пищевыми ингредиентами на фоне дефицита белка животного происхождения, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и минеральных солей. Дисбаланс объяснялся нерациональным подбором продуктов питания, используемых как в домашней, так и в образовательной среде. Данное обстоятельство, по утверждению авторов, могло быть связано с низким материальным достатком, непониманием принципов подбора продуктов для составления рациона и затруднениями, связанными с соблюдением принципов рационального питания в связи с социальными условиями в регионе [40].

Территориальный анализ фактического питания подростков в Приморском крае показал пониженную энергетическую ценность, недостаток углеводов, выраженный дефицит кальция, витаминов А и С на фоне избыточного потребления натрия, а также дисбаланс основных пищевых веществ. Особенности пищевой и энергетической ценности суточного рациона школьников формируются избытком колбасных изделий, макарон, каш из крупы и дефицитом молока и молочных продуктов, овощей, картофеля и фруктов [41].

Элементный «портрет» детей 7-14 лет г. Ма-

гадана характеризовался ярко выраженным дисбалансом в организме детского населения эссенциальных микроэлементов: дефицитом Mg, Co, Ca, K, Se, Mn, I, Cr, Cu и Zn с одновременным избытком Si, Fe и Na [42].

Исследования проблем питания школьников разных возрастных групп в Сибирском федеральном округе также показали, что у школьников питание не сбалансировано по белкам, жирам, углеводам, а именно – снижено количество потребляемого жира и повышено количество простых и сложных быстро перевариваемых углеводов, нарушен режим питания [24]. По мнению многих авторов, анализирующих среднесуточный рацион современного школьника, углеводно-жировая пища с недостатком животного белка, витаминов и микроэлементов – характерный признак структуры питания детей школьного возраста [43, 44]. Недостаток витаминов носит сочетанный, круглогодичный характер, обнаруживается не только в зимне-весенний, но и в летне-осенний периоды года. Следовательно, общую ситуацию можно рассматривать как массовый круглогодичный полигиповитаминоз, сочетающийся с дефицитом эссенциальных микроэлементов [45, 46].

Международный опыт организации школьного питания показывает, что ряд проблем, имеющих за рубежом, актуален сегодня и в нашей стране. На уровне государств разрабатываются и реализуются профилактические программы по питанию [47-50]. Опыт реализации долгосрочных программ, направленных на оптимизацию питания детей школьного возраста в европейских странах, имеет положительные результаты [51, 52].

В зарубежной литературе достаточно много работ посвящено изучению питания детей школьного возраста. Авторы отмечают, что школьники выбирают продукты с высоким содержанием жира (торты, консервированные напитки). С целью улучшения качества питания в школах в рацион вводят овощи, фрукты, напитки, администрации школ привлекают родителей и учителей к участию в контроле за пита-

нием детей. Проводится изучение влияния социально-экономических факторов семьи на организацию питания детей [53-55].

Заключение

Как показывает обзор литературы, проблемы в организации питания детей школьного возраста встречаются как в Российской Федерации, так и за рубежом: недостаток в рационе питания продуктов – источников эссенциальных нутриентов (полноценного белка, витаминов и минеральных веществ), высокое потребление детьми продуктов-источников простых углеводов, насыщенных жиров (сахара, круп, кондитерских, макаронных, хлебобулочных, колбасных изделий). Организация питания школьников программируема, так как не зависит от желания ребенка и его вкусовых привычек, она напрямую зависит от образовательного учреждения и родителей. Следовательно, проблема рационализации питания школьников, приведения рационов в соответствие с физиологическими потребностями в пищевых и биологически активных веществах требует сегодня управленческих решений в части организации, систематизации и стандартизации питания в условиях образовательных учреждений; разработки единой системы социально-гигиенического мониторинга организации питания на региональном уровне; гигиеническое воспитание (обучение) школьников и их родителей принципам и навыкам здорового питания.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Baranov AA, Sheplyagina LA [Ed]. Physiology of growth and development of children and adolescents: theoretical and practical issues. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2006. 414 p. Russian (Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы).
2. Под ред. Баранова А.А., Шеплягиной Л.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 414 с.).
3. Kuchma VR. Healthcare of children and adolescents in national strategy for action for children for 2012-2017. Hygiene and Sanitation. 2013; 92 (6): 26-29. Russian (Кучма В.Р. Охра-

- на здоровья детей и подростков в национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 гг. // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 6. С. 26-29).
3. Milushkina OYu, Pivovarov YuP, Skoblina NA, Bokareva NA. Leading risk factors for disorders of the morphofunctional status in children and adolescents. Preventive and Clinical Medicine. 2014; 2 (51): 26-31. Russian (Милушкина О.Ю., Пивоваров Ю.П., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А. Ведущие факторы риска нарушения морфофункционального состояния детей и подростков // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 2 (51). С. 26-31).
 4. Esaulenko IJ, Nastaushcheva TL, Zhdanova OA, Minakova OV, Logvinova II, Ippolitova LI. Regular meals at school as a factor of physical development of children and adolescents: results of a cohort study. Current Pediatrics. 2016; 15 (4): 364-370. Russian (Есауленко И.Э., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Минакова О.В., Логвинова И.И., Ипполитова Л.И. Регулярное питание в школе как фактор физического развития детей и подростков: результаты когортного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 4. С. 364-370. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1587).
 5. Rychkova SV. The influence of nutrition regimens and the body mass in senior schoolchildren on the quality of their life. Pediatric Nutrition. 2008; 6 (5): 28-32. Russian (Рычкова С. В. Влияние режима питания и массы тела у детей старшего школьного возраста на качество жизни // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6, № 5. С. 28-32).
 6. Baranov AA, Ilyina AG. Children's health preservation and promotion in the Russian Federation: topical problems. Russian Pediatric Journal. 2011; 4: 7-12. Russian (Баранов А.А., Ильин А.Г. Актуальные проблемы сохранения и укрепления здоровья детей в Российской Федерации // Российский педиатрический журнал. 2011. № 4. С. 7-12).
 7. Dyachkova MG, Zaroslikova LA, Mordovsky EA. Adolescents' Nutrition as a factor of health saving behavior. Human Ecology. 2013; 8: 32-37. Russian (Дьячкова М.Г., Заросликова Л.А., Мордовский Э.А. Питание подростков как фактор здоровьесберегающего поведения // Экология человека. 2013. № 8. С. 32-37).
 8. Poretskova GYu, Pechkurov DV. Formation of food culture and healthy lifestyle as one of the aspects of school-aged children health maintenance. Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2016; 3: 111-119. Russian (Порецкова Г.Ю., Печкуров Д.В. Формирование культуры питания и культуры здорового образа жизни как один из аспектов медицинского обеспечения детей школьного возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 3. С. 111-119).
 9. Setko NP, Borodino ES, Valova AYaw. Hygienic characteristics of nutrition of pupils at general educational establishments. Hygiene and Sanitation. 2012; 91 (3): 46-48. Russian (Сетко Н.П., Бородина Е.С., Валова А.А. Гигиеническая характеристика питания учащихся образовательных учреждений города и села // Гигиена и санитария. 2012. Т. 91, № 3. С. 46-48).
 10. Glagoleva ON, Turchaninova MS, Boyarskaya LA, Kostina NN. Modern approaches to the prevention of nutritional anemia. National Priorities of Russia. 2013; 2 (9): 33-35. Russian (Глаголева О.Н., Турчанинова М.С., Боярская Л.А., Костина Н.Н. Современные подходы к профилактике анемий, связанных с питанием // Национальные приоритеты России. 2013. № 2 (9). С. 33-35).
 11. Korolev AA, Perelygina OV, Konya IYa, Nikitenko EI, Shilina NM. Change of a condition of a meal of children in year supervision at transition from preschool to school. Pavlov Russian Medical Biological Bulletin. 2010; 18 (3): 97-104. Russian (Королев А.А., Перельгина О.В., Конь И.Я., Никитенко Е.И., Шилина Н.М. Изменение состояния питания детей в период годичного наблюдения при переходе из дошкольного образовательного учреждения в школу // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2010. Т. 18, № 3. С. 97-104).
 12. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017. 220 p. Russian (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с.).
 13. Assessment of the influence of environmental factors on the health of Kemerovo Region population: informational and analytical review. Kemerovo, 2012. 262 p. Russian (Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье Кемеровской области (информационно-аналитический обзор). Кемерово, 2012. 262 с.).
 14. Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM, Lyapin VA, Novikova II, Ogleznev GA, et al. Health, education and upbringing of children: history and modernity (1904-1959-2004). Moscow: Dynasty Publ., 2006. 312 p. Russian (Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Ляпин В.А., Новикова И.И., Оглезнев Г.А. и др. Здоровье, обучение и воспитание детей: история и современность (1904-1959-2004). Москва: Династия, 2006. 312 с.).
 15. Kleshchina YuV, Eliseev YuYu, Pavlov NN. Specific features of the disturbed nutrition in children. Population Health and Life Environment. 2012; 8(233): 20-22. Russian (Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю., Павлов Н.Н. Особенности формирования нарушений питания у детей // Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 8 (233). С. 20-22).
 16. Sannikova NE, Borodulina TV, Levchuk LV, Krasilova AV, Krylova LV. The relevance of assessing the nutritive status of early and preschool age children. Fundamental Research. 2015; 1-8: 1676-1679. Russian (Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Красилова А.В., Крылова Л.В. Актуальность оценки пищевого статуса детей раннего и дошкольного возраста // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-8. С. 1676-1679).
 17. Markova AI, Lyakhovich AV, Gutman MR. Parental quality of life as a determinant of children's health. Hygiene and Sanitation. 2012; 91 (2): 55-61. Russian (Маркова А.И., Ляхович А.В., Гутман М.Р. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей // Гигиена и санитария. 2012. Т. 91, № 2. С. 55-61).
 18. Kon' IYa, Volkova LYu, Sannikova NE, Dzhumagaziev AA, Aleshina IV, Toboleva MA, et al. Connection between of overweight and consumption confectionary, fast food stuffs and soft drinks. Widespread investigation Russian schoolchildren. Problems of Nutrition. 2010; 79 (1): 52-55. Russian (Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Санникова Н.Е., Джумагазиев А.А., Алешина И.В., Тоболева М.А. и др. Связь между избыточной массой тела и фактическое потребление кондитерских изделий, продуктов быстрого приготовления (fast food) и сладких газированных напитков. Мультицентровое исследование российских школьников // Вопросы питания. 2010. Т. 79, № 1. С. 52-55).
 19. Hrebtova AYU, Goreva EA, Petrenko AV. Stereotypes of the children nutrition at school associations. Lesgaft Uni-

- versity Research Notes. 2015; 4 (122): 190-195. Russian (Хребтова А.Ю., Горева Е.А., Петренко А.В. Стереотипы питания детей в школьных коллективах // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2015. № 4 (122). С. 190-195). doi: 0.5930/issn.1994-4683.2015.04.122
20. Volkova LYu. Alimentary factors of bone tissue development in children and adolescents. Preventive measures against potential disorders. *Current Pediatrics*. 2015; 14 (1): 124-131. Russian (Волкова Л.Ю. Алиментарные факторы формирования костной ткани у детей и подростков. Пути профилактики возможных нарушений // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14, № 1. С. 124-131).
21. Maksimov SA, Ivanova OA, Zinchuk SF. The use of factor analysis in determining the dietary patterns in the population. *Hygiene and Sanitation*. 2013; 92 (2): 45-47. Russian (Максимов С.А., Иванова О.А., Зинчук С.Ф. Применение факторного анализа при определении стереотипов пищевого поведения // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 2. С. 45-47).
22. Kozubenko OV. Hygienic assessment of nutrition and quality of life associated with the health of adolescents in the region of Western Siberia: PhD Thesis Abstract. Omsk, 2016. 22 p. Russian (Козубенко О.В. Гигиеническая оценка питания и качества жизни, связанное со здоровьем, подростков региона Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2016. 22 с).
23. Krukovich EV, Podkaura OV, Kovalchuk VK. Mode of nutrition and level of adolescents' health in Primorsky Krai. *Pacific Ocean Medical Journal*. 2010; 1: 46-49. Russian (Крукевич Е.В., Подкаура О.В., Ковальчук В.К. Характер питания и состояние здоровья подростков в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 46-49).
24. Kulikova NV, Samolyuk NG, Fedotov AS, Krotenko NM. Rational balanced nutrition of schoolchildren of various age groups. *Hygiene and Sanitation*. 2013; 92 (2): 52-55. Russian (Куликова Н.В., Самонюк Н.Г., Федотов А.С., Кротенко Н.М. Рационализация питания школьников различных возрастных групп // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 2. С. 52-55).
25. Migunova JV, Sadykov RM. Food quality of families with children in a modern russian reality. *Health and Education in XXI Century*. 2016; 18 (2): 778-782. Russian (Мигунова Ю.В., Садыкова Р.М. Качество питания семей с детьми в условиях современной российской действительности // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 2. С. 778-782).
26. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Kemerovo Region in 2016: State Report. Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Kemerovo Region. Kemerovo, 2017. 309 p. Russian (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кемеровской области в 2016 году: государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кемеровской области. Кемерово, 2017. 309 с.).
27. Kadatskaya OV, Georgiyan AR. Rational nutrition of schoolchildren as factor of their development. *Research Bulletin of Tomsk State University. Pedagogy and Psychology*. 2014; 2: 93-95. Russian (Кадацкая О.В., Георгиан А.Р. Рациональное питание младших школьников как фактор их полноценного развития // Вектор науки ТГУ. Серия педагогика, психология. 2014. № 2. С. 93-95).
28. Magomedov GO, Zatsepilina NP, Lygin VV. Actual aspects of school meals, an appropriate age physiological needs. *Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2014; (3): 93-98. Russian (Магомедов Г.О., Затsepилина Н.П., Лыгин В.В. Актуальные аспекты организации школьного питания, соответствующего возрастным физиологическим потребностям // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2014. № 3. С. 93-98).
29. Tarmaeva IY, Tsyrenzhapova NA, Boyeva AV. Content of macro and micronutrients in the ration of children nutrition. *Bulletin of East Siberian Research Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 3-2 (91): 140-143. Russian (Тармаева И.Ю., Цыренжапова Н.А., Боева А.В. Содержание макро- и микроэлементов в рационе питания детей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 3-2 (91). С. 140-143).
30. Vyaltseva NE, Setko IM, Trishina SP. Actual aspects of monitoring the health status of schoolchildren within a project to improve the organization of school nutrition in the Orenburg Region. *Population Health and Life Environment*. 2011; 4 (217): 25-29. Russian (Вяльцева Н.Е., Сетко И.М., Тришина С.П. Актуальные аспекты мониторинга состояния здоровья учащихся в рамках реализации проекта по совершенствованию организации школьного питания в Оренбургской области // Здоровье населения и среда обитания. 2011. № 4 (217). С. 25-29).
31. Boyko MN, Novikova II, Kriga AS, Lyapin VA. Hygienic assessment of system of a school food in the Omsk Region. *Population Health and Life Environment*. 2013; 8 (245): 40-42. Russian (Бойко М.Н., Новикова И.И., Крига А.С., Ляпин В.А. Гигиеническая оценка системы школьного питания в Омской области // Здоровье населения и среда обитания. 2013. № 8 (245). С. 40-42).
32. Grunicheva TP, Borunova MA Nutrition of schoolchildren in the Kaliningrad Region. *Population Health and Life Environment*. 2008; 7 (184): 20-23. Russian (Груничева Т.П., Борунова М.А. Организация питания школьников Калининградской области // Здоровье населения и среда обитания. 2008. № 7 (184). С. 20-23).
33. Labuzov VA. Realization of the experimental project on improvement of school alimentation organization in the Orenburg Region in 2008-2009. *Population Health and Life Environment*. 2009; 9 (199): 26-28. Russian (Лабузов В.А. О реализации в Оренбургской области в 2008-2009 гг. экспериментального проекта по совершенствованию организации школьного питания // Здоровье населения и среда обитания. 2009. № 10 (199). С. 26-28).
34. Spinina OA. About realization of school nutrition improvement experimental project in the Region of Kemerovo. *Population Health and Life Environment*. 2010; 8 (209): 45-48. Russian (Спинина О.А. О реализации экспериментального проекта по совершенствованию школьного питания в Кемеровской области // Здоровье населения и среда обитания. 2010. № 8 (209). С. 45-48).
35. Zulkarnaev AT. Hygienic assessment of the actual nutrition of schoolchildren and the effectiveness of regional measures to improve catering in general educational institutions (on the example of Ufa). PhD Thesis Abstract. Orenburg, 2013. 26 p. Russian (Зулькарнаева А.Т. Гигиеническая оценка фактического питания школьников и эффективности региональных мероприятий по совершенствованию организации питания в общеобразовательных учреждениях (на примере г. Уфа): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2013. 26 с.).
36. Ivanova GV, Niculina EO, Kolman OYa. The survey of the food status of the children in the school educational institu-

- tions of Krasnoyarsk. Health for All. 2010; 2: 23-28. Russian (Иванова Г.В., Никулина Е.О., Кольман О.Я. Пищевой статус школьников г. Красноярск // Здоровье для всех. 2010. № 2. С. 23-28).
37. Kuchma VR, Gorelova ZYu, Zvezdina IV. Program approach for providing schoolchildren with vegetables and fruits. Russian Pediatric Journal. 2014; 17 (3): 51-53. Russian (Кучма В.Р., Горелова Ж.Ю., Звездина И.В. Программный подход к обеспечению детей овощами и фруктами в школе // Российский педиатрический журнал. 2014. Т. 17, № 3. С. 51-53).
38. Saldan IP, Filippova SP, Turchaninov DV, Okolelova OV, Vilms EA. Hygienic evaluation of the efficacy of the regional program of the modernization of school meals (on the example of the Altai Krai). Hygiene and Sanitation. 2014; 93 (4): 95-100. Russian (Салдан И.П., Филиппова С.П., Турчанинов Д.В., Околелова О.В., Вильмс Е.А. Гигиеническая оценка эффективности региональной программы модернизации школьного питания (на примере Алтайского края) // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93, № 4. С. 95-100).
39. Kozubenko OV. Hygienic assessment of nutrition and quality of life associated with the health of adolescents in the region of Western Siberia: PhD Thesis Abstract. Omsk, 2016. 22 p. Russian (Козубенко О.В. Гигиеническая оценка питания и качества жизни, связанное со здоровьем, подростков региона Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2016. 22 с.).
40. Kleschina YuV, Eliseev YuYu, Pavlov NN. Specific features of the disturbed nutrition in children. Population Health and Life Environment. 2012; 8 (233): 20-22. Russian (Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю., Павлов Н.Н. Особенности формирования нарушений питания у детей // Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 8 (233). С. 20-22).
41. Kovalchuk VK, Yamilova OYu, Saenko AG, Semaniv EV, Perelomova OV. Territorial analysis of the actual nutrition of adolescents in Primorsky territory. Pacific Ocean Medical Journal. 2016; 4 (66): 40-45. Russian (Ковальчук В.К., Ямилова О.Ю., Саенко А.Г., Семанов Е.В., Переломова О.В. Территориальный анализ фактического питания подростков в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 4 (66). С. 40-45. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.40-45).
42. Lugovaya EA, Atlasova EM, Maksimov AL. The element portrait of 7-14 years old children of Magadan town. Fundamental Research. 2012; (11-4): 846-850. Russian (Луговая Е.А., Атласова Е.М., Максимов А.Л. Элементный «портрет» детей 7-14 лет г. Магадана // Фундаментальные исследования. 2012. № 11-4. С. 846-850).
43. Gridasova LN, Desyaterik ON Actual problems of school meals. Medical Research Bulletin of Central Russia. 2014; 58: 188-191. Russian (Гридасова Л.Н., Десятерик О.Н. Актуальные проблемы питания школьников // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2014. № 58. С. 188-191).
44. Comparison of the food patterns in Khanty-Mansiysk schools. Food Innovations and Biotechnology: Abstracts of the International Research Forum. Kemerovo, 2013. p. 942-944. Russian (Евселева Е.В., Куракин М.С. Сравнительный анализ рационов школ г. Ханты-Мансийска // Пищевые инновации и биотехнологии: тезисы докладов Международного научного форума. Кемерово, 2013. С. 942-944).
45. Setko NP, Chistyakova ES, Trishina SP, Krasikova SI, Zakharova OV. Characteristics of the biochemical status of urban versus rural general educational school pupils. Hygiene and Sanitation. 2011; 3: 62-64. Russian (Сетко Н.П., Чистякова Е.С., Тришина С.П., Красикова С.И. Сравнительная характеристика биохимического статуса учащихся общеобразовательных учреждений города и села // Гигиена и санитария. 2011. № 3. С. 62-64).
46. Stennikova OV, Levchuk L.V. Physiological role of calcium and vitamin D: opportunities of nutritional correction of deficiency in pre-schoolchildren and younger schoolchildren. Current Pediatrics. 2010; 9 (2): 141-145. Russian (Стенникова О.В., Левчук Л.В. Физиологическая роль кальция и витамина D: возможности пищевой коррекции дефицита у детей дошкольного и младшего школьного возраста // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9, № 2. С. 141-145).
47. Kuchma VR, Gorelova ZhY. International experience of organizing school nutrition. Current Pediatrics. 2008; 7 (2): 14-21. Russian (Кучма В.Р., Горелова Ж.Ю. Международный опыт организации школьного питания // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 2. С. 14-21).
48. Afridi F. Child welfare programs and child nutrition: Evidence from a mandated school meal program in India. J Dev Econ. 2010; 92 (2): 152-165.
49. Bergman EA, Gordon RW; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Local support for nutrition integrity in schools. J Am Diet Assoc. 2010; 110 (8): 1244-1254. doi: 0.1016/j.jada.2010.06.014.
50. Food and Nutrition Service (FNS). School Breakfast Program: program history. United States Department of Agriculture (USDA). 2010. Available at: <http://www.fns.usda.gov/cnd/breakfast/AboutBFast/ProgHistory.htm> (accessed 22.10.2018).
51. Mak TN, Prynne CJ, Cole D, Fitt E, Roberts C, Bates B, et al. Assessing eating context and fruit and vegetable consumption in children: new methods using food diaries in the UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme. Int J Behav Nutr Phys Act. 2012; (9): 126. doi: 10.1186/1479-5868-9-126.
52. Millimet D, Tchernis R, Husain M. School nutrition programs and the incidence of childhood obesity. J Hum Resour. 2010; 45 (3): 640-654. doi:10.3368/jhr.45.3.640.
53. Nelson M. The School Food Trust: transforming school lunches in England. Nutr Bull. 2011; 36: 381-389. doi: 10.1111/j.1467-3010.2011.01914.x.
54. Briefel RR, Wilson A, Cabili C, Hedley Dodd A. Reducing calories and added sugars by improving children's beverage choices. J Acad Nutr Diet. 2013; 113 (2): 75-269. doi: 10.1016/j.jand.2012.10.016.
55. Vieux F, Dubois C, Allegre L, Mandon L, Ciantar L, Darmon N. Dietary Standards for School Catering in France: Serving Moderate Quantities to Improve Dietary Quality Without Increasing the Food-related Cost of Meals. J Nutr Educ Behav. 2013; 45 (6): 533-539. doi: 10.1016/j.jneb.2013.02.004.

Сведения об авторах

Ташешкина Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены, эпидемиологии и здорового образа жизни Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ

Authors

Dr. Natalia V. Tapeschkina, MD, DSc, Associate Professor, Department of Hygiene, Epidemiology and Healthy Lifestyle, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education – Branch Russian Medical Academy for Postgraduate Education,

ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия.

Вклад в статью: обзор литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-5341-8863

Почуева Лариса Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: структурирование материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5197-4436

Власова Оксана Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: консультативная помощь.

ORCID: 0000-0001-9895-0941

Корреспонденцию адресовать:

Тепешкина Наталья Васильевна,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5
E-mail: natasha72.03.24@mail.ru

Для цитирования:

Тепешкина Н.В., Почуева Л.П., Власова О.П. Организация питания школьников: проблемы и пути решения// Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 120-128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>.

Статья поступила: 08.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Novokuznetsk, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; wrote the manuscript. **ORCID:** 0000-0001-5341-8863

Dr. Larisa P. Pochueva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5197-4436

Dr. Oksana P. Vlasova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9895-0941

Corresponding author:

Dr. Natalia V. Tapeschkina,
5, Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation
E-mail: natasha72.03.24@mail.ru

For citation:

Natalia V. Tapeschkina, Larisa P. Pochueva, Oksana P. Vlasova. Organizing nutrition of schoolchildren: problems and solutions. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (2): 120-128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>.

Received: 08.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-129-133

БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ПОМЫТКИНА Т.Е.¹, ДАВЫДОВА А.Я.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им.С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES: DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

TATIANA Y. POMYTKINA¹, ALEXANDRA Y. DAVYDOVA²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650066), Russian Federation

Резюме

Наследственные болезни обмена веществ – гетерогенная группа заболеваний, диагностика которых представляет трудности в педиатрической и терапевтической практиках. Эти заболевания до настоящего времени остаются мало изученными не только в нашей стране, но и за рубежом. Клинические симптомы зачастую неспецифичны и проявляют себя общетерапевтической патологией, обуславливая «циркуляцию» таких пациентов в общей сети без верного диагноза. В статье представлены современные данные о механизмах раз-

вития, особенностях клинической картины, методах диагностики болезни накопления эфиров холестерина, указаны эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза. Приведено описание случая трудного пути к диагностике дефекта лизосомной кислой липазы, подчеркнута важность клинической настороженности в отношении редких болезней накопления.

Ключевые слова: болезнь Вольмана, болезни накопления, дифференциальный диагноз, холестерин, лизосомная кислая липаза, клинический случай, генетическое заболевание

Abstract

Inherited metabolic disorders represent a heterogeneous group of diseases which are difficult to be diagnosed in pediatric and therapeutic practice. Their clinical symptoms are non-specific and common. Here we discuss epidemiology, pathophysiology, signs and symptoms, and diagnostics of lysosomal storage diseases. We also describe a clinical case

of Wolman disease underlining the importance of clinical alertness on inherited metabolic disorders. As a replacement therapy for these diseases is rapidly developing, a proper diagnosis is of crucial importance to improve prognosis and quality of life.

Key words: Wolman disease, lysosomal storage diseases, differential diagnosis, cholesterol, lysosomal acid lipase, clinical case, genetic disease.

Введение

Лизосомная кислая липаза – это важный фермент клеточного метаболизма, обеспечивающий расщепление эфиров холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ). Эта реакция обеспечивает формирование клеточных мембран и прочих структурных элементов и ферментов. Синтез

данного фермента кодируется геном LIPA, при появлении врожденной мутации которого происходит снижение активности липазы, нарушение метаболизма эфиров ХС и ТГ, прогрессирующее накопление их в лизосомах клеток. Недостаток свободного ХС вследствие лизосомального захвата эфиров ХС приводит к снижению

ингибирования по типу обратной связи 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы, к повышенному синтезу ХС и активации рецепторов липопротеинов низкой плотности на клеточных мембранах. Такие метаболические нарушения сопровождаются повышением общего уровня ХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ в сыворотке крови, а также снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, т. е. диагнозом «дислипидемия IV-типа» [1].

Частота встречаемости дефекта лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), по разным источникам, составляет 1:40 000–1:300 000, данных по эпидемиологии в России нет, однако ожидаемая частота — 1:100 000 [2]. Возраст начала заболевания, темпы его прогрессирования переменны в значительной степени и могут быть связаны с природой лежащих в основе мутаций и количественным показателем остаточной ферментативной активности.

Основными органами-мишенями, в которых происходит накопление эфиров ХС и ТГ при ДЛКЛ, являются селезенка, печень, поджелудочная железа (ПЖЖ), слизистая тонкого кишечника, кровеносные сосуды, надпочечники, так как на поверхности этих органов определяется высокая плотность рецепторов ЛПНП. Отложение эфиров ХС в ткани печени приводит к микровезикулярному стеатозу. Поврежденные гепатоциты замещаются соединительной тканью, развиваются фиброз и цирроз печени. Повреждение слизистой оболочки кишечника вызывает развитие мальабсорбции и мальдигестии, проявляющихся разной степенью выраженности диареи, метеоризмом, стеатореей, а также синдромом избыточного бактериального роста. Спленомегалия также может быть связана с накоплением эфиров ХС в клетках, с развитием прогрессирования заболевания, портальной гипертензией [3,4]. Поражение ПЖЖ в результате заболевания в литературе описано недостаточно подробно, однако достоверно известно, что, как и в любом паренхиматозном органе, эфиры накапливаются в лизосомах клеток с развитием воспаления, образованием кальцинатов.

Таким образом, накопление эфиров ХС и ТГ в органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего ХС в сыворотке крови, высоким уровнем ЛПНП, снижением ЛПВП, а также возможным повышением уровня ТГ.

Исторически выделяют две клинические формы ДЛКЛ: раннюю и позднюю. Ранняя форма (непосредственно болезнь Вольмана) — редкая быстро развивающаяся прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к преждевременной смерти в возрасте до 1 года, медиана возраста смерти пациентов составляет 3,7 месяцев [5]. У младенцев отмечается практически полное отсутствие активности фермента (активность фермента составляет менее 1% от нормы) и стремительное течение заболевания. Такая форма характеризуется значительным повреждением и увеличением печени и селезенки, субфебрилитетом, нарастающей вялостью, апатией, астенией, гиперрефлексией. Ведущий синдром — мальабсорбция (нарушение усвоения питательных веществ в кишечнике), что является причиной задержки физического развития.

Поздняя форма ДЛКЛ — болезнь накопления эфиров ХС. Заболевание впервые было описано в 1963 г., когда Fredrickson сообщил о случае выраженной гиперхолестеринемии, гепатомегалии и накопления эфиров холестерина при исследовании биопсийного материала печени 12-летнего мальчика. У детей и взрослых наблюдается сочетание дислипидемии, гепатомегалии, повышения уровня трансаминаз, амилазы, жировой инфильтрации органов [6,7]. Данная форма характеризуется поздним началом и медленным прогрессированием клинических проявлений и органных изменений. Активность фермента при данной форме заболевания составляет 1–12% от нормы [8, 9]. Возраст начала болезни находится в большом диапазоне — от 2-х до 25 лет. Одна из наиболее поздней клинической манифестации заболевания описана у 68-летней женщины. Клинические проявления варьируют от бессимптомного до тяжелого поражения печени. Однако дебют возможен с любого органный поражения. Многие пациенты длительный период времени наблюдаются в общей врачебной сети с диагнозами: семейная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, криптогенный гепатит или цирроз печени, хронический панкреатит. Поэтому знание симптомов данного заболевания, правильная интерпретация клинико-лабораторных результатов исследования позволят в более ранние сроки установить диагноз и назначить патоген-

нетическую терапию или отправить к специалисту согласно маршрутизации.

Диагностический план включает ряд рутинных исследований, которые помогут в дальнейшем сориентировать врача на целенаправленный поиск. Заподозрить болезнь Вольмана возможно у ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией и синдромом мальабсорбции. Увеличенные надпочечники с признаками кальцификации являются непосредственным ключом к постановке диагноза. У взрослых, ввиду латентного течения, диагностика может вызывать затруднения. Клинический анализ крови больных с данной патологией может выявить анемию, тромбоцитопению, лейкопению; биохимический анализ крови обнаруживает повышение активности ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; в липидограмме – увеличение концентрации ЛПНП, у многих больных снижено количество ЛПВП в крови, при анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — аполипопротеина В [7]. Сонографическое исследование и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости позволяют выявить увеличение печени (стеатоз печени) и, реже, селезенки и ПЖЖ [3,8]. Золотым стандартом диагностики остается биохимическое тестирование активности фермента лизосомной кислой липазы [7,10]. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене LIPA, кодирующем ЛКЛ, является дополнительным методом исследования. Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена LIPA, у некоторых пациентов могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга (описано свыше 40 мутаций гена LIPA) [10]. Диагноз ставится на основании совокупности результатов лабораторного исследования, молекулярно-генетического анализа, клинических данных. Особенно важным является информирование пациентов о возможности пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика проводится на 9-11 неделях беременности. В материале (ворсины хориона) определяют активность фермента и проводят тестирование для выявле-

ния мутаций в гене. На основании проведенного анализа делают вывод: болен плод или здоров.

До недавнего времени лечение больных с лизосомными болезнями накопления носило симптоматический характер. В настоящее время ситуация коренным образом изменилась: увеличивается число разработанных и внедренных в практику различных подходов к терапии этих заболеваний [6]. Сравнительно недавно зарегистрирован препарат, представляющий собой рекомбинантную форму фермента лизосомной кислой липазы, который восстанавливает недостаток фермента. Препарат появился на рынке в США, Европейском Союзе, Японии. На территории РФ ожидается регистрация препарата, поэтому ввиду отсутствия патогенетической терапии базисным является симптоматическое лечение. Неблагоприятный прогноз при ДЛКЛ требует своевременной диагностики и терапии заболевания. Наличие критериев диагностики ДЛКЛ позволяет быстрее заподозрить заболевание и провести тест на определение активности лизосомной кислой липазы [11].

Приведено описание клинического случая длительно нераспознанной болезни накопления эфиров холестерина под маской часто рецидивирующего острого панкреатита.

Клинический случай

Пациентка С., 33 лет, с 2010 г. наблюдается амбулаторно с рецидивирующим болевым абдоминальным синдромом в левом подреберье и эпигастрии, рефрактерным к стандартной спазмолитической терапии. Первая госпитализация была в хирургическое отделение по месту жительства в 2010 г. с диагнозом острый панкреатит. По данным УЗИ: парапанкреатический инфильтрат, лабораторно гиперамилаземия, цитоллиз минимальной выраженности (до двух норм). В 2011 г. рецидив болевого синдрома, вновь лечение в хирургическом отделении, параклинически свободная жидкость в сальниковой сумке, лабораторно вновь повышение амилазы и печеночных ферментов. В июне 2014 г. вновь приступ панкреатита, осложненного реактивным плевритом, острой язвой желудка. В начале 2015 г. манифестировал сахарный диабет (инсулинотерапия), в сентябре 2015 г. – вновь стационарное лечение по поводу острого панкреатита, стерильный панкреонекроз, формирующаяся киста головки ПЖЖ, впервые исследованы показатели липидного обмена: выявлена гиперхолесте-

ринемия 12,5 ммоль/л. Проводилась консервативная терапия по стандарту ведения панкреатита, амбулаторно назначена терапия статинами, без лабораторного эффекта в динамике.

В ноябре 2015 г. в связи с рецидивирующим болевым синдромом и неэффективностью терапии, направлена на лечение в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева». Впервые исследован липидный профиль: гиперхолестеринемия 9,8 ммоль/л, триглицериды 13,8 ммоль/л, ЛПНП 3,69, ЛПВП 0,74; по данным УЗИ вновь описан парапанкреатический инфильтрат со скоплением жидкости, спленомегалия, лабораторно сохранялось повышение амилазы крови до 120 ед/л, АСТ 56 ед/л, АЛТ 60 ед/л. Исключался аутоиммунный панкреатит, муковисцидоз, тромбоз селезеночной вены. Проведена биопсия кожи, по данным гистологического исследования – ксантоматоз. Впервые высказано предположение о ДЛКЛ. Рекомендовано дообследование на лизосомную кислую липазу, однако до июня 2018 г. пациентка исследование не выполняла. За этот период неоднократные госпитализации в хирургическое отделение по месту жительства с болевым синдромом. Консервативная терапия с кратковременным положительным эффектом. В июне 2018 г. исследована кровь на ЛКЛ, результат положительный, пациентка направлена на консультацию к врачу - липидологу в научно-исследовательский институт (г. Москва).

Заключение

Описание данного клинического случая демонстрирует недостаточную настороженность специалистов разного профиля в отношении болезней накопления. Базовые знания об особенностях проявлений подобной патологии обуславливают возможность верификации редкого органного заболевания.

В последние годы заместительная терапия данной патологии стремительно развивается, именно поэтому своевременное распознавание болезней накопления особенно важно для прогноза и качества жизни. Проведение заместительной ферментной терапии является в настоящее время вполне реальным событием для пациентов. Для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и по жизненным показаниям.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, Mikhailova SV, Zakharova EU, Vishnyova EA, et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13 (3): 239-243. Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнёва Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 3. С. 239-243). doi: 10.15690/pf.v13i3.1573.
2. Ranucci G, Zollo G, Tozzi G, Nobili V, Spagnuolo MI, Iorio R. Lysosomal Acid Lipase Activity Deficiency in Children with Liver Disease: a potential biomarker? *Biomed J Sci Tech Res*. 2018; 6 (2): 1-7. doi: 10.26717/BJSTR.2018.06.001320.
3. Strokova TV, Bagaeva ME, Matinyan IA. Lysosomal acid lipase deficiency. *Russian Medical Journal*. 2017; (19): 1346-1351. Russian (Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы // РМЖ. 2017. №19. С. 1346-1351).
4. Loskutova SA, Belousova TV, Nikulina AB. The disease is the accumulation of cholesterol esters due to deficit of lysosomal acid lipase. *Clinical case of lysosomal acid lipase deficiency* is described in this article. *Medical Council*. 2018; 2: 238-241. Russian (Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Никулина А.Б. Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина у ребенка раннего возраста. Клинический случай // Медицинский совет. 2018. №2. С. 238-241. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-238-241).
5. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016; 18 (5): 452-458. doi:10.1038/gim.2015.108.
6. Novikov PV. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 59 (4): 4-9. Russian (Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59, № 4. С. 4-9).
7. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency -- an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction.

- Atherosclerosis. 2014; 235 (1): 21-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
8. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016; 120 (1-2): 62-66. doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.002.
9. Mayevskaya MV, Ivashkin VT, Zharkova MS, Nekrasova TP, Ayusheva GI, Maslennikov RV. Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2016; 26 (3): 41-51. Russian (Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Аюшева Г.И., Масленников Р.В. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, №3. С. 41-51).
10. Su K, Donaldson E, Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet.* 2016; 9: 157-167. doi.org/10.2147/TACG.S86760.
11. Ageeva NV, Agapova IA, Amelina EL, Gundobina OS, Zharkova MS, Kamenets E, et al. Progressive liver disease: a deficiency of lysosomal acid lipase (clinical cases). *Russian Medical Journal.* 2018; № 5 (II): 96-103. Russian (Ареева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л., Гундобина О.С., Жаркова М.С., Каменец Е.А. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения) // РМЖ. 2018. № 5 (II). С. 96-103).

Сведения об авторах

Помыткина Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея, концепция, написание и оформление статьи, работа с литературными источниками.

ORCID: 0000-0002-2086-483X

Давыдова Александра Яковлевна, врач гастроэнтерологического отделения ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им.С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: курация пациента, работа с литературными источниками, обработка материала, оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-1981-2274

Корреспонденцию адресовать:

Помыткина Татьяна Евгеньевна,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: docentpom@mail.ru

Для цитирования:

Помыткина Т. Е. , Давыдова А. Я. Болезни накопления: трудности дифференциальной диагностики. // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 129-133. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-129-133>.

Статья поступила: 05.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Prof. Tatiana Y. Pomytkina, MD, DSc, Head of the Department of Ambulatory Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed a literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2086-483X

Dr. Alexandra Y. Davydova, MD, Gastroenterologist, Gastroenterology Unit, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; performed a literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1981-2274

Corresponding author:

Prof. Tatiana Y. Pomytkina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: docentpom@mail.ru

For citation:

Tatiana Y. Pomytkina, Alexandra Y. Davydova. Lysosomal storage diseases: difficulties in differential diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 129-133. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-129-133>.

Received: 05.05.2019

Accepted: 31.05.2019

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-134-138

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА У БЕРЕМЕННОЙ

ЗАХАРОВ И.С.¹, МОЗЕС В.Г.¹, РУДАЕВА Е.В.¹, ЕЛГИНА С.И.¹, ВАСЮТИНСКАЯ Ю.В.², НОСКОВА В.А.², ПОДУШКО А.А.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГБУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

OVARIAN DERMOID CYST IN A PREGNANT WOMAN

IGOR S. ZAKHAROV¹, VADIM G. MOZES¹, ELENA V. RUDAEVA¹, SVETLANA I. YELGINA¹, YULIA V. VASYUTINSKAYA², VALENTINA A. NOSKOVA², ANASTASIA A. PODUSHKO²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Резюме

Опухоли яичника при беременности встречаются у 0,1–3,4 % женщин. В связи с тем, что публикации, описывающие особенности течения гестационного периода у пациенток с тератомами яичников, немногочисленны, в данной статье представлен клинический случай дермоидной кисты яичника, диагностированной при проведении операции кесарева сечения. На протяжении данной беременности каких-либо клинических проявлений, а также ультразвуковых признаков дермоида отмечено не было. Однако при проведении опера-

тивного родоразрешения, выполненного в связи с признаками истончения рубца на матке, в брюшной полости справа от матки в области придатков выявлено объёмное образование 8 x 10 см. Опухоль была удалена, при вскрытии макропрепарата сделано заключение о наличии дермоида яичника. Последующее патолого-гистологическое исследование подтвердило предположение о принадлежности объёмного образования к подгруппе дермоидных кист яичника.

Ключевые слова: опухоли яичников, дермоидная киста, беременность.

Abstract

Ovarian tumors in pregnancy occur in 0.1-3.4% of women. Here we describe a case of a patient with 8 x 10 cm dermoid ovarian cyst which was unexpectedly

detected during cesarean section. Subsequent histological examination confirmed the diagnosis.

Keywords: ovarian tumors, dermoid cyst, pregnancy.

Опухоли яичника диагностируются у 0,1–3,4 % беременных [1–3]. Для классификации объёмных образований яичников в течение последних десятилетий используется деление на группы, основанное на описании гистологических типов опухолей. В данной статье представлен клинический случай зрелой тератомы (дермоидной

кисты яичника), выявленной у беременной.

Тератомы относятся к герминогенным опухолям, при этом они отличаются в зависимости от типа формирующей их ткани и от степени зрелости, входящих в состав компонентов. Выделяют зрелые и незрелые тератомы. К первым относятся дермоидные кисты, которые развива-

ются преимущественно из эктодермы.

Дермоиды чаще выявляются у женщин репродуктивного возраста. Диапазон размеров данного вида опухолей находится в пределах от нескольких миллиметров до величины головы взрослого человека. Форма объёмного образования округлая с гладкой поверхностью, консистенция варьирует от тестоватой до более плотной (в случае наличия включений хрящевой и костной тканей). Внутреннее содержимое дермоидной кисты представлено салом, волосами, могут выявляться зубы, хрящи, кости. В случае наличия зубов чаще встречаются резцы, из костей – элементы ребра, позвонков, черепа. На внутренней поверхности капсулы имеется дермоидный бугор – источник роста содержимого опухоли.

При микроскопии определяются зрелые дифференцированные ткани, которые имеют тенденцию к формированию различных органов внутри опухолевого пространства.

Учитывая достаточно медленный рост дермоидных кист, клиническая картина, как правило, мало выражена, либо наблюдается отсутствие каких-либо симптомов. Иногда отмечаются тянущие боли внизу живота, дизурия.

Ультразвуковые характеристики дермоидных кист, учитывая их содержимое, с точки зрения экзогенности достаточно разнообразны. Данное обстоятельство способствует тому, что опухоль нередко может сливаться с окружающими тканями и не всегда чётко определяется при проведении УЗИ. Ряд авторов называют данный вид объёмных образований яичников «опухолями-невидимками» [4]. Дополнительную роль в диагностике зрелых тератом может сыграть доплерография. При выполнении цветовой/энергетической доплерографии характерной особенностью является отсутствие васкуляризации в области зрелой тератомы, в то время как в проекции здоровой ткани яичника, находящейся рядом с опухолью, отмечается нормальный кровоток. В свою очередь, отсутствие васкуляризации по данным ультразвукового исследования в участке объёмного образования позволяет с высокой вероятностью исключить малигнизацию. Достаточной информативностью в диагностике тератом яичников на протяжении различных сроков беременности также обладают трёхмерная сонография и магнитно-резонансная томография.

Прогноз при дермоиде яичников в большинстве случаев благоприятный, а малигнизация

встречается редко – в 0,17–2 % случаев. Лечение – хирургическое, в репродуктивном возрасте заключающееся в щадящей резекции яичника, сохраняющей здоровую ткань. Операционный доступ определяется индивидуально, так Hassan S. Abduljabbar с соав. (2015) считают, что показанием для проведения лапаротомии являются: возраст пациентки старше 35 лет, наличие беременности, количество кист более одной, а также присутствие болевого абдоминального синдрома [5]. Частота рецидива опухоли после проведённого оперативного лечения составляет 3–4 % [6].

Публикации, описывающие особенности течения гестационного периода у женщин с тератомами яичников, немногочисленны [7]. Учитывая научно-практическую значимость и малую освещённость в литературе, ниже представлен клинический случай дермоидной кисты яичника, диагностированной интраоперационно (при проведении операции кесарева сечения).

Клинический случай

В марте 2019 года беременная А., 25 лет, в доношенном сроке беременности обратилась в акушерский стационар Областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского города Кемерово по направлению женской консультации. При поступлении женщина отмечала жалобы на повышенную двигательную активность плода.

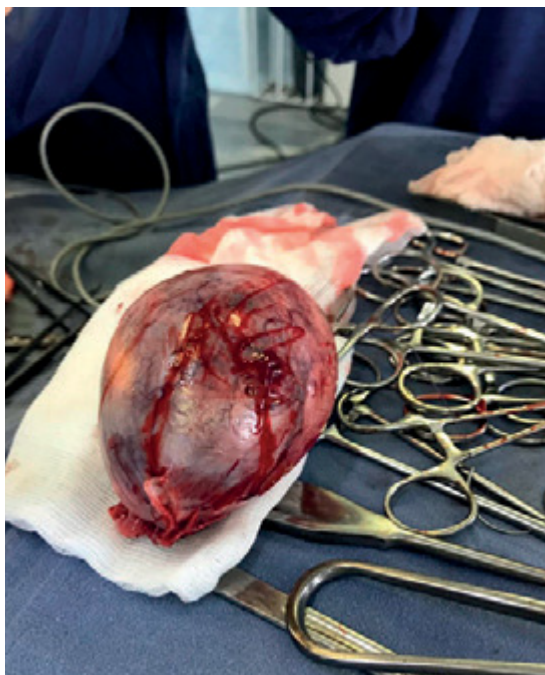
Настоящая беременность – четвёртая. Первая завершилась в 2013 г. срочными оперативными родами (показание к кесареву сечению – дискоординация родовой деятельности); в 2015 г. произошли преждевременные оперативные роды и в 2017 г. – медикаментозный аборт в сроке 10 недель.

По поводу данной беременности наблюдалась регулярно, с 8–9 недель. В сроке 12–13 недель по результатам ультразвукового исследования определена низкая локализация плаценты. В 22 недели – гестационная анемия лёгкой степени (проводилась ферротерапия). При проведении УЗИ в течение гестационного периода признаков объёмных образований яичников выявлено не было.

При первичном осмотре в акушерском стационаре общее состояние беременной удовлетворительное. Живот увеличен за счёт беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Мочеиспускание сво-

Рисунок 1.
Макропрепарат
опухоли,
извлечённой во
время операции

Figure 1.
The tumor extracted
during the operation



бодное, безболезненное. Матка увеличена до 38 недель, овоидной формы, контуры ровные, чёткие. Тонус матки нормальный, пальпация безболезненная. Рубец спокоен. Положение плода продольное, головка над входом в малый таз. Сердцебиение плода приглушенное, ритмичное с частотой до 144 ударов в минуту.

Учитывая наличие 2 рубцов на матке, ультразвуковые признаки истончения рубца (по данным ультразвукового исследования толщины миометрия в нижнем сегменте матки в про-

екции предполагаемого рубца 1,3 мм) было принято решение о родоразрешении путём операции кесарева сечения.

Согласно ранее намеченному плану была проведена операция: надлобковая лапаротомия с иссечением кожного рубца, кесарево сечение по Гусакову. Интраоперационно размеры матки соответствовали доношенному сроку беременности, справа от матки в области придатков – объёмное образование 8*10 см, слева область придатков визуальна без особенностей. В нижнем сегменте матки был произведен поперечный разрез 2 см острым путем, края раны разведены до 11 см, вскрыт плодный пузырь, излились светлые воды 200 мл. За головку извлечен живой плод мужского пола, массой 3150 г и длиной 52 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Послед отделен и выделен рукой, плацента располагалась по передней стенке. После ушивания матки, учитывая наличие опухоли яичника, проведена операция – удаление правых придатков. Яичник представлен дермоидной опухолью 8*10 см, здоровой ткани яичника не было (**рисунки 1 и 2**). На опухоли распластана маточная труба, отделить которую было затруднительно. Общая кровопотеря на операции составила 400 мл.

Течение послеоперационного периода носило правильный характер. Женщина в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара для амбулаторного наблюдения.

При выполнении патолого-гистологического исследования диагноз дермоидной кисты яичника был подтвержден.

Заключение

Представленный клинический случай описывает достаточно редкое сочетание дермоидной кисты яичника и беременности. Учитывая медленный рост данного вида опухоли, можно сделать предположение о наличии её на протяжении предыдущих гестационных периодов, и встаёт вопрос об адекватности ревизии при проведении первых двух оперативных родоразрешений. Кроме того, является важным факт отсутствия описания кисты при проведении ультразвуковых исследований в течение последней беременности. Данное обстоятельство можно объяснить либо феноменом «опухоли-невидимки», который проявляется тем, что дермоид может сливаться с окружающими тканями, либо несоблюдением протокола исследования.

Рисунок 2.
Макропрепарат
опухоли,
извлечённой во
время операции,
после вскрытия
капсулы

Figure 2.
The tumor after
dissecting the capsule



На основании вышесказанного необходимо подчеркнуть необходимость чёткого соблюдения протокола ультразвукового исследования, включая визуализацию области придатков, а также важность качественной ревизии брюшной полости при проведении операции кесарева сечения.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Литература / References:

1. Bakhidze EV. Ovarian tumors in pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2011; 60 (3): 190-196. Russian. (Бахидзе Е.В. Опухоли яичника у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. 60, № 3. С. 190-196).
2. Adamyan LV, Popov AA, Kozachenko AV. Pregnancy and benign tumors of ovaries. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2015; 4 (10): 58-62. Russian (Адамян Л.В., Попов А.А., Козаченко А.В. Беременность и доброкачественные опухоли яичников // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4 (10). С. 58-62).
3. Zakharov IS, Mozes VG, Samsonova NN, Ushakova GA, Grigoruk NP, Maltseva IA, et al. A clinical case of the course of pregnancy and childbirth in a woman with ovarian dysgerminoma. Medicine in Kuzbass. 2004; 3 (4): 158-159. Russian (Захаров И.С., Мозес В.Г., Самсонова Н.Н., Ушакова Г.А., Григорук Н.П., Мальцева И.А. и др. Клинический случай течения беременности и исхода родов у женщины, перенесшей дисгерминому яичника // Медицина в Кузбассе. 2004. Т. 3, № 4. С. 158-159).
4. Bulanov MN. Ultrasound gynecology: a course of lectures in three volumes. Vol 2. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2010. 306 p. Russian (Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в трёх томах. Т. 2. Москва: Издательский дом Видар-М, 2010. 306 с.).
5. Abduljabbar HS, Bukhari YA, Al Hachim EG, Alshour GS, Amer AA, Shaikhoon MM, et al. Review of 244 cases of ovarian cysts. Saudi Med J. 2015; 36 (7): 834-838. doi: 10.15537/smj.2015.7.11690.
6. O'Neill KE, Cooper AR. The Approach to Ovarian Dermoids in Adolescents and Young Women. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011; 24 (3): 176-180. doi:10.1016/j.jpag.2010.11.006.
7. Aydin O, Pehlivanli F, Karaca G, Aydin G, Sayan CD, Atasoy P, et al. Ruptured cystic teratoma associated with mucinous cystadenoma in a pregnant woman. Niger J Clin Pract. 2019; 22 (4): 578-581. doi: 10.4103/njcp.njcp_144_18.

Сведения об авторах

Захаров Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: работа с литературными источниками, обработка материала, написание и оформление статьи.

ORCID: 0000-0001-6167-2968

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: принимал участие в написании и редактировании статьи.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Рудаева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: принимала участие в редактировании статьи.

ORCID: 0000-0002-6599-9906

Authors

Prof. Igor S. Zakharov, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6167-2968

Prof. Vadim G. Mozes, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Elena V. Rudaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6599-9906

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6966-2681

Dr. Yulia V. Vasyutinskaya, MD, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Podgorbunsky Regional

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: принимала участие в редактировании статьи.

ORCID: 0000-0002-6966-2681

Васютинская Юлия Валерьевна, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: принимала участие в редактировании статьи.

ORCID: 0000-0003-2211-4175

Носкова Валентина Алексеевна, врач акушерского стационара ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: оперировала пациентку, принимала участие в редактировании статьи.

ORCID: 0000-0002-0506-261X

Подушко Анастасия Александровна, врач акушерского стационара ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: оперировала пациентку, принимала участие в редактировании статьи.

ORCID: 0000-0002-4695-9300

Корреспонденцию адресовать:

Захаров Игорь Сергеевич
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: isza@mail.ru

Для цитирования:

Захаров И.С., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Васютинская Ю.В., Носкова В.А., Подушко А.А. Клинический случай дермоидной кисты яичника у беременной// Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 2. С. 134-138. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-134-138>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2211-4175

Dr. Valentina A. Noskova, MD, Physician, Obstetric Unit, Regional clinical hospital of emergency medical service, Kemerovo, Russia.

Contribution: provided a medical care; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0506-261X

Dr. Anastasia A. Podushko, MD, Physician, Obstetric Unit, Regional clinical hospital of emergency medical service, Kemerovo, Russia.

Contribution: provided a medical care; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4695-9300

Corresponding author:

Prof. Igor S. Zakharov,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: isza@mail.ru

For citation:

Igor S. Zakharov, Vadim G. Mozes, Elena V. Rudaeva, Svetlana I. Yelgina, Yulia V. Vasyutinskaya, Valentina A. Noskova, Anastasia A. Podushko. Ovarian dermoid cyst in a pregnant woman. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (2): 134-138. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-134-138>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Отправка статей

Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т.д.), соответствующие тематике журнала. В редакцию направляются в электронном виде на адрес journal_author@kemsma.ru:

1) Электронный вариант статьи в текстовом редакторе MS Word.

2) Электронный вариант статьи с подписями всех авторов на последней странице в формате pdf.

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 5000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, – не более 3000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов.

Формат текста рукописи:

- шрифт Times New Roman, размер 14;
- междустрочный интервал – 1, абзацный отступ 1,25;
- поля – 2,5 см с каждой стороны страницы;
- текст статьи – выравнивание по ширине;
- графики – в редакторе Microsoft Word или в Microsoft Excel;
- фотографии и рисунки – в формате TIF с разрешением 300 точек, векторные изображения – в EPS, EMF, CDR;
- таблицы – в редакторе Microsoft Word, все границы в свойствах таблицы 0,5 pt, выравнивание по вертикали, в ячейках – по центру;
- нумерация страниц арабскими цифрами в нижнем правом углу, начиная с титульной.

Титульный лист статьи на русском и английском языках.

Резюме на русском и английском языках объемом не менее 250 слов должно быть структурировано: цель, материалы и методы, основные результаты и выводы. Далее следуют 5-8 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание.

Текст статьи. Оригинальная статья обычно имеет следующую композицию: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение. В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

Раздел «Введение» содержит сведения об актуальности изучаемой проблемы, аргументы о необходимости исследования и его цель.

Раздел «Материалы и методы» характеризует оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т.д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, дозы и способы применения.

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материалы и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р». В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий «Хи-квадрат» = 12,3 (число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например, M – выборочное среднее, SEM – ошибка среднего, STD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости). При использовании выражений типа $M \pm m$ необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки (n). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, необходимо указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета, его версию и № лицензии.

В разделе «Результаты» в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности приводятся результаты исследования. Следует из-

бегать дублирования одних и тех же результатов в тексте статьи и графическом материале (таблицы, диаграммы). Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95%-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков.

В разделе «Обсуждение» выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью исследования, необходимо избегать необоснованных выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы даются в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы – по правому краю страницы. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Все цифры в таблице должны соответствовать приводимым в тексте.

Иллюстрации. Рисунки, графики, схемы, фотографии приводятся в тексте, фотографии и рисунки также представляются отдельными файлами в указанном выше формате, должны иметь подпись, содержащую номер иллюстрации.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Название иллюстрации, примечание и сноски должны быть продублированы на английском языке. Общее количество иллюстраций и таблиц в статье – не более 5.

Сокращения. Следует ограничиться общепринятыми сокращениями (ГОСТ 7.0.12-2011 для русского и ГОСТ 7.11-78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то оснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице и диаграммах разъясняются в примечании.

Литература / References приводится после основного текста статьи *в порядке цитирования*. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3-6], [8, 9]. Каждая ссылка в списке – с новой строки (колонкой). Авторы должны использовать не менее 15 литературных источников последних 5 лет. В обзорах допускается до 150 источников.

По правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, список литературы должен быть представлен на русском и английском языках. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор (ы).

Библиографическое описание на русском языке выполняется на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM:

В список литературы не включаются неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, диссертации.

Сведения об авторах. После списка литературы в обязательном порядке в последовательности, которая определяется совместным решением авторов, указываются фамилия, имя, отчество всех авторов полностью; должность, полное название организации – место работы каждого автора в именительном падеже, вклад в статью. Корреспондентский почтовый и электронный адреса, телефон автора статьи для переписки. Сведения дублируются на английском, при этом должен быть указан вклад (contribution) в статью для каждого автора.

Выражение признательности (Acknowledgements). Информация об источниках финансирования, лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не принимающие на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного согласия) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи (Acknowledgements)

С примером оформления статьи можно ознакомиться на сайте журнала в разделе «Авторам»

Адрес сайта журнала:

<http://www.fcm.kemsma.ru/>

