



«Сибирский научный медицинский журнал» — рецензируемый научнотеоретический журнал, основанный в 1981 году

Учредители:

ФГБУ Сибирское отделение Российской академии наук ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

Издатель:

Издательство СО РАН

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71824 от 8 декабря 2017 г.

Адрес редакции:

630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 Зав. редакцией Л.А. Шуклина Тел.: +7-383-306-4431 E-mail: sibmed_journal@bionet.nsc.ru Сайт журнала: http://sibmed.elpub.ru

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Перечень ВАК), индексируется в БД и каталогах: РИНЦ (в том числе в БД Russian Science Citation Index на платформе Web of Science), ВИНИТИ, РГБ, Соционет, DOAJ, Dimensions, Google Scholar, Lens.Org, Open Archives, Research4Life, WorldCat

Индекс Роспечати 11224



MENUINHCKUÑ XKYPHAJI

Периодичность 1 раз в 2 месяца Предыдущие названия:

- с 1981 по 1991 г. «Бюллетень Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР»
- с 1992 по 2014 г. «Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Основная цель издания — публикация оригинальных научных статей и обзоров по фундаментальным проблемам медицинских биологических наук, клинической и профилактической медицины и экологии человека, с особым акцентом на проблемы адаптации человека к условиям северных широт

Главный редактор — Афтанас Любомир Иванович (Новосибирск, Россия)
Заместители главного редактора — Воевода Михаил Иванович (Новосибирск, Россия)
Климонтов Вадим Валерьевич (Новосибирск, Россия)
Ответственный секретарь — Меньщикова Елена Брониславовна (Новосибирск, Россия)

Редакционная коллегия

Дыгай А.М. (Томск, Россия) Караськов А.М. (Новосибирск, Россия) Карпов Р.С. (Томск, Россия) Козлов В.А. (Новосибирск, Россия) Колесников С.И. (Москва, Россия) Коненков В.И. (Новосибирск, Россия) Кривошапкин А.Л. (Москва, Россия) Летягин А.Ю. (Новосибирск, Россия) Ляхович В.В. (Новосибирск, Россия) Манчук В.Т. (Красноярск, Россия) Маринкин И.О. (Новосибирск, Россия) Полосухин В.В. (Нэшвилл, США) Пузырев В.П. (Томск, Россия) Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия) Труфакин В.А. (Томск, Россия) Хоппе Дж.Б. (Кливленд, США) Чойнзонов Е.Л. (Томск, Россия) Шкурупий В.А. (Новосибирск, Россия)

Редакционный совет

Барбараш Л.С. (Кемерово, Россия) Беседнова Н.Н. (Владивосток, Россия) Бохан Н.А. (Томск, Россия) Власов В.В. (Новосибирск, Россия) Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США) Мерфи Н. (Анкоридж, США) Одланд Дж. О. (Тромсо, Норвегия) Раутио А. (Оулу, Финляндия) Рукавишников В.С. (Ангарск, Россия) Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия) Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)



ЯНВАРЬ • ФЕВРАЛЬ

Дискуссии Яргин С.В. Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Солопов М.В., Буше В.В. Обзоры Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Шнякин П.Г., Милёхина И.Е., Казадаева И.А. Медико-биологические науки Константинова А.М., Шелехова К.В., Михал М., Казаков Д.В. Первичная экстрамаммарная болезнь Педжета: морфологические особенности опухоли и их значение Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М. Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Кутявина С.С., Махова О.А., Кашин К.П., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Маркова В.Е., Мухамадияров Р.А., Шабаев А.Р., Кутихин А.Г. Клиническая медицина Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Мелихова Ю.В. Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Андреева А.А. Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии 100 Хаджибаев А.М., Рахимов Р.И., Махамадаминов А.Г., Ешмуратов А.Б. Компьютерная программа выбора тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений Профилактическая медицина Акимов А.М., Каюмова М.М. Двадцатилетняя динамика распространенности табакокурения как фактора риска сердечно-сосудистых Тюкин О.А., Лукьянова И.Е. Организация здравоохранения Чернышев В.М., Воевода М.И., Айзман Р.И., Юданов А.В., Стрельченко О.В., Домахина С.В. Профориентация как приоритетное направление в решении кадровой проблемы в здравоохранении 130 Лещенко Я.А., Лисовцов А.А. Заболеваемость, осложняющая течение беременности: сравнительная характеристика

Discussion Jargin S.V. Some aspects of cell therapy and stem cells ________4 Popandopulo A.G., Turchyn V.V., Solopov M.V., Bushe V.V. Reviews Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Shnyakin P.G., Milekhina I.E., Kazadaeva I.A. Medical-biological sciences Konstantinova A.M., Shelekhova K.V., Michal M., Kazakov D.V. Primary extramammary Paget disease of the anogenital area: morphological features of the tumor and their importance for the disease recurrence 50 Shejbak V.M., Pavljukovec A.Ju., Doroshenko E.M. Loginova M.A., Smirnova D.N., Kutyavina S.S., Makhova O.A., Kashin K.P., Paramonov I.V. Bogdanov L.A., Osyaev N.Yu., Markova V.E., Mukhamadiyarov R.A., Shabaev A.R., Kutikhin A.G. Clinical medicine Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Melikhova Yu.V. Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Andreeva A.A. Clinical and demographic characteristics of patients with congestive heart failure and implanted devices Khadjibayev A.M., Rakhimov R.I., Makhamadaminov A.G., Yeshmuratov A.B. Computer program to the choice of therapeutic approaches for the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding Preventive medicine Akimov A.M., Kavumova M.M. Twenty-year dynamics of the prevalence of tobacco smoking as a risk factor for cardiovascular diseases Tyukin O.A., Lukyanova I.E. Public health Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Aizman R.I., Yudanov A.V., Strelchenko O.V., Domakhina S.V. Leshchenko Ya. A., Lisovtsov A.A.

УДК 577:611.013(048.8)

Проблемы клеточной терапии и стволовых клеток

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Стволовые клетки и клеточная терапия — одна из самых широко обсуждаемых тем в медико-биологической литературе. Предполагается дифференцировка стволовых клеток в направлении специализированных тканей, замещение поврежденных и стареющих клеточных элементов. Однако дифференцировка *in vitro* с экспрессией маркеров еще не доказывает замещение специализированных клеток *in vivo*. В данной статье обсуждается клеточная терапия при заболеваниях сердца, печени, суставов, центральной нервной системы, а также при сахарном диабете. Приведены недавние сведения по ее применению при COVID-19. Многие публикации преувеличивают эффективность клеточной терапии и не уделяют достаточного внимания побочным эффектам. В глобальном масштабе отмечается рост числа клиник, предлагающих данный способ лечения. В заключение, методы терапии с недоказанной эффективностью и возможными побочными эффектами должны применяться в рамках научных исследований высокого качественного уровня, свободных от конфликта интересов.

DOI: 10.18699/SSMJ20210101

Ключевые слова: стволовые клетки, клеточная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, остеоартроз, цирроз печени, сахарный диабет, центральная нервная система.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru

Для цитирования: Яргин С.В. Проблемы клеточной терапии и стволовых клеток. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 4–15. doi: 10.18699/SSMJ20210101

Some aspects of cell therapy and stem cells

S.V. Jargin

Peoples' Friendship University of Russia 117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6

Abstract

Numerous publications on stem cells and cell therapies have appeared last time. Topics discussed in the literature include the differentiation of exogenous SC into various cell lineages, the replacement of senescent, dysfunctional, and damaged cells. However, *in vitro* differentiation with the expression of certain markers does not prove replacement of functioning cells *in vivo*. The application of cell therapies in cardiovascular, hepatic, neurodegenerative diseases, osteoarthritis and diabetes mellitus is discussed in this article. Recent data on COVID-19 are overviewed. Some publications exaggerate successes of cell therapies without giving due consideration to potential adverse effects. In recent years there has been a global expansion of stem cell treatments. In conclusion, therapeutic methods with unproven effects should be applied within the framework of high-quality scientific research shielded from conflicts of interest.

Key words: stem cells, cell therapy, cardiovascular diseases, osteoarthritis, liver cirrhosis, diabetes mellitus, central nervous system.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest. **Correspondence author:** Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru

Citation: Jargin S.V. Some aspects of cell therapy and stem cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41 (1): 4–15. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210101

Введение

При подготовке обзоров медико-биологической литературы складывается впечатление, что качество аргументации на протяжении последних десятилетий в среднем снизилось. Сомнительные публикации продолжаются без ссылок на опубликованную критику. Конфликт интересов декларируется далеко не всегда; все труднее отличить достоверные публикации от недостоверных. В данных обстоятельствах возрастает значение теоретических аргументов. Заключение настоящей статьи частично основано на теоретических соображениях. Однозначных ответов на ряд вопросов пока нет; некоторые представленные здесь аргументы могут побудить к конструктивной дискуссии. Наблюдается маркетинг лекарственных препаратов и методов лечения с недоказанной эффективностью [1]. Доктора иногда рекомендуют подобное лечение, а больные за него платят. Именно это обстоятельство послужило мотивом для написания настоящей статьи.

Стволовые клетки (СК) и клеточная терапия – одна из широко обсуждаемых тем в медикобиологической литературе. Используются термины «омоложение» и «антивозрастная стратегия» [2–4]. Обсуждается дифференцировка экзогенных СК в направлении различных специализированных тканей, замена стареющих и патологически измененных клеток. Подобные предположения не подтверждаются на примере оплодотворенной яйцеклетки, которая представляет собой тотипотентную СК, тогда как клетки бластоцисты являются плюрипотентными [5]. При внематочной беременности не наблюдается дифференцировки СК в направлении окружающих тканей, а развивается эмбрион. В месте имплантации эмбриональных СК может возникнуть тератома [6]; известен также канцерогенный потенциал СК [7]: из них могут развиваться злокачественные опухоли [8–10], описаны десятки случаев лейкоза из донорских клеток. Обзор подобных сообщений представлен в монографии [11], в которой отмечается, что механизм развития опухолей у реципиентов СК связан с их плюрипотентностью и пролиферативной активностью. Среди причин малигнизации называют повреждение ДНК при культивировании и старении СК [12]. Аллотрансплантация СК иногда ведет к аутоиммунизации [11]. Онкологические и иммунологические последствия могут быть обусловлены как свойствами имплантируемых клеток, так и иммуносупрессивной терапией при аллотрансплантации. По-видимому, онкологические риски ограничены из-за слабой приживаемости СК.

Наблюдаемая in vitro дифференцировка с экспрессией маркеров зрелых клеток еще не доказывает возможности замещения специализированных клеток *in vivo*. Например, развитие нейроноподобного фенотипа в культуре СК объясняют изменениями цитоскелета под действием добавляемых в культуральную среду биологически активных веществ [13]. Отсутствуют стандартные рекомендации по получению и клиническому использованию СК [14]. Генетическая нестабильность, иммуно- и туморогенный потенциал ограничивают возможности их клинического использования. Генетические и эпигенетические нарушения, возникающие при культивировании клеток, могут придавать им канцерогенные свойства [15-17]. Из общей патологии известно, что локальная клеточная пролиферация ведет к росту узелка, а не к миграции отдельных клеток в поврежденные ткани, где в них предполагается потребность. Патоморфологу трудно представить себе перемещение СК или их потомства в тканях сердца, печени, в суставном хряще, тканях головного и спинного мозга, внедрение в трехмерную структуру миокарда и других тканей [16, 18]. В связи с этим обсуждаются альтернативные механизмы действия СК: иммуномодулирующий, трофический, паракринный, стимуляция клеточной пролиферации и ангиогенеза, активация клеток-предшественников из микроокружения, подавление воспаления, фиброза и апоптоза [4, 19, 20].

Предполагалось, что СК выделяют медиаторы, замедляющие старение [21]. Теоретически нет оснований ожидать от морфологически примитивных СК более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Основное предназначение СК – митоз, а не синтез биологически активных веществ. Во всяком случае, эксперименты с суспензиями зрелых клеток проще и дешевле, они лишены туморогенного потенциала. Примером использования зрелых клеток в терапевтических целях может служить трансплантация островковых клеток поджелудочной железы при сахарном диабете. При использовании бесклеточного материала достижима более точная дозировка, чем при имплантации клеток [22]. Бесклеточный материал с паракринными характеристиками соответствующих клеточных культур можно получать из культуральных сред.

Сердечно-сосудистые заболевания. Пути введения (имплантации) СК в кардиологической практике включают трансэндокардиальные, интракоронарные и трансэпикардиальные инъекции. Сообщалось, что имплантация СК ведет к рассасыванию рубцов в миокарде, регенерации

и васкуляризации сердечной мышцы [4, 23-26]. Однако участие СК в регенерации миокарда подвергается сомнению [25, 27]. С помощью иммуногистохимии не удается подтвердить ни дифференцировку мезенхимальных СК в кардиомиоциты, ни усиление васкуляризации миокарда [24]. Среди причин слабой приживаемости СК называют иммунное отторжение и неблагоприятное микроокружение [28, 29]. Дифференцировка в кардиомиоциты, если таковая имеет место, может привести к нарушению сердечного ритма [30]. Польза от разрастания микрососудов вызывает сомнение, поскольку ишемия обычно вызывается нарушением кровотока по крупным сосудам эпикарда. Ослаблению ишемии могли бы способствовать коллатерали, но не локальное усиление микроциркуляции [31, 32].

Считается, что методы клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний находятся на ранних стадиях разработки [33, 34]. Среди препятствий к внедрению в практику отмечают отсутствие понятных физиологических механизмов и обоснованных рекомендаций [33]. Согласно систематическим обзорам, использование клеточной терапии инфаркта миокарда остается необоснованным [35, 36]. Имеются свидетельства в пользу увеличения под действием клеточной терапии фракции выброса левого желудочка и снижения смертности при сердечной недостаточности. Однако не исключена роль уклонов в связи с конфликтом интересов, а также в связи с тем, что исследования не были слепыми [35, 36]. В частности, системное и внутрисердечное введение мезенхимальных СК из жировой ткани не обладало отчетливой клинической эффективностью и сопровождалось нежелательными эффектами [37].

С начала 2000-х годов сообщалось о благоприятном действии костно-мозговых и иных СК при экспериментальном инфаркте миокарда у грызунов. Однако попытки трансляции в клинику явного успеха не принесли. Со временем стало очевидным, что донорские клетки не участвуют в построении ткани миокарда [38]. Трансплантация аллогенного клеточного материала сопряжена с иммунологическими и инфекционными рисками [15]. Такого рода опасения высказывались, например, в отношении клеток для интракоронарных инъекций, получаемых из абортного материала [39]. Введение аутологичных клеток сопряжено с меньшим риском, чем аллотрансплантация, однако польза во многих случаях сомнительна. Клеточные фракции собственной крови и костного мозга издавна использовались для восстановления популяции кроветворных клеток после химио- и лучевой терапии; сегодня

эти процедуры стали называть аутотрансплантацией СК (см. ниже). Многие методики клеточной терапии запатентованы, например инъекции клеток из плацент и пуповин в акупунктурные точки для лечения ишемической ангиопатии нижних конечностей [40].

Болезни суставов. Для достижения эффективной репарации хрящевой ткани введенным в полость сустава СК понадобилось бы перемещаться в плотном матриксе гиалинового хряща. Если предположить, что хоминг СК, пролиферация и синтез межклеточного вещества происходят в поверхностных дефектах суставного хряща и синовиальной оболочки, остается непонятным, каким образом сохраняется гладкость суставных поверхностей. Возможно, эти соображения не относятся к методикам прицельной имплантации СК или хондробластов в дефекты суставного хряща. Однако в области имплантата часто формируется функционально неадекватная волокнистая ткань [41]. Сообщалось, что СК исчезают из суставной полости вскоре после инъекции [42]. Отмечалось отсутствие воспроизводимых методик хондрогенеза с участием СК [43]. Во многих публикациях сообщалось об эффективности клеточной терапии заболеваний суставов, но доказательств высокого качественного уровня мало [14]; облегчение субъективной симптоматики в результате такого лечения, по аналогии с последствиями назначения хондропротекторов, может быть обусловлено эффектом плацебо [44]. В недавних обзорах сделан вывод об отсутствии достаточных оснований для клеточной терапии остеоартроза коленного сустава [45, 46]. Возможно, перспективными являются технологии восстановления хрящевой ткани с помощью трехмерных препаратов, включающих биодеградируемые матрицы, СК или другие клеточные элементы [41].

Болезни печени. При заболеваниях печени применяются внутривенные и внутрипеченочные инъекции, а также введение СК в брюшную полость, воротную вену и селезенку. Отмечены низкая выживаемость введенных клеток, онкологические и инфекционные риски [47]. Обсуждается дифференцировка экзогенных СК в гепатоциты и стимуляция размножения собственных клеток печени. Последнее, однако, противоречит принципу контактного торможения. Предполагалось, что способность СК к дифференцировке в направлении гепатоцитов делает клеточную терапию адекватным методом лечения цирроза печени [48]. При этом часто не принимается во внимание возможная дифференцировка мезенхимальных СК, в соответствии с принципом дивергентного развития тканей, в направлении фибробластов. Подобная дифференцировка была отмечена *in vitro* [49].

Некоторые печеночные клетки-предшественники (из постнатальной человеческой печени) приобретали в культуре маркеры и морфологические характеристики фибробластов; при этом не исключалась эпителиально-мезенхимальная трансформация [12]. Образование фибробластов из СК может способствовать прогрессированию фиброза и цирроза печени. Теоретическая основа клеточной терапии цирроза остается малопонятной [50], поскольку гепатоциты способны к митозу и гиперрегенерации с образованием при циррозе узлов-регенератов. Возможно, приведенные выше соображения не относятся к клеточной терапии печеночной недостаточности как временной меры в ожидании трансплантации печени. Необходимы дальнейшие эксперименты с оценкой эффективности и безопасности. Перед началом клинических испытаний с привлечением больших контингентов пациентов метод желательно опробовать на крупных животных, поскольку результаты таких исследований позволяют лучше предсказывать реакции человеческого организма, чем эксперименты на грызунах [50].

Заболевания почек и сахарный диабет. В принципе, все вышеизложенное относится и к использованию СК при заболеваниях почек и сахарном диабете. На основании имеющихся данных предполагается достаточная безопасность, однако необходимы независимые исследования для подтверждения эффективности, исключения поздних онкологических, иммунопатологических и других эффектов. Механизмы предполагаемого терапевтического действия СК при заболеваниях почек остаются малопонятными [51]. С помощью «коктейля» из медиаторов и других реактивов, а также манипуляций с геномом можно добиться in vitro дифференцировки СК в направлении β-клеток островков поджелудочной железы, выброс которыми инсулина, однако, значительно слабее, чем эндогенными β-клетками, так что их считают «нефункциональными» [52]. Отмечены признаки иммунного отторжения и туморогенный потенциал эмбриональных СК *in vivo* [52– 54]. Аллотрансплантация клеток островков поджелудочной железы - известный метод лечения сахарного диабета, не имеющий прямого отношения к имплантации СК. Сообщалось об успешном совместном применении обоих методов. Благоприятные эффекты СК объясняют действием паракринных факторов, поскольку введенные в кровоток СК, по-видимому, не достигают островков Лангерганса [52]. Сообщалось о побочных эффектах терапии сахарного диабета, в том числе при использовании аутологичных СК [55–57]. Многие пациенты проявляют интерес к клеточной терапии, предпочитая ее ежедневным инъекциям инсулина, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности такого способа лечения [57].

Клеточная терапия COVID-19. Растет число публикаций по терапии COVID-19 клеточным материалом [58-60]. Чаще всего используются внутривенный и ингаляционный пути его введения. В первом случае клетки разносятся по всему организму, частично задерживаясь в микрососудах малого круга кровообращения [61], во втором большинство из них оседает на слизистой оболочке трахеи и бронхов, а затем выделяется с мокротой. Даже в поддерживающей данные методики литературе признаются низкая выживаемость и эффективность хоминга экзогенных СК, их туморогенный и иммуногенный потенциал [15, 62, 63]. Подобно другим направлениям клеточной терапии, предполагается паракринный механизм действия СК. Как отмечалось выше, нет оснований ожидать от морфологически примитивных СК более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Большинство клинических исследований при COVID-19 использовали аллогенные СК [64]. Аллотрансплантация ассоциирована с иммунологическими и инфекционными рисками [15, 63]. Иммунные реакции могут добавить провоспалительные агенты к «цитокиновому шторму», который считается одним из основных механизмов повреждения внутренних органов и танатогенеза при COVID-19 [65]. Ввиду недоказанной эффективности и возможных нежелательных эффектов, рекомендации широкомасштабных клинических исследований [62, 64] вызывают озабоченность. Систематические обзоры и метаанализы едва ли могут дать сегодня достоверные результаты ввиду трудности различения достоверных и недостоверных данных [66].

Заболевания центральной нервной системы. Трансплантация СК при нейродегенеративных заболеваниях оказалась менее результативной, чем предполагалось ранее на основании экспериментов [67]. Накапливаются данные о неэффективности и побочных эффектах [46]. Вызывает сомнения способность экзогенных СК мигрировать в очаги поражения и дифференцироваться в нейроны с ростом аксонов и установлением адекватных синаптических связей [19]. Как отмечалось выше, клеточные трансформации in vitro с экспрессией маркеров еще не означают возможности дифференцировки in vivo. Нейроноподобный фенотип в культуре клеток может иметь транзиторный характер [13]. Новообразованные «нейроны» не генерируют потенциалы действия [68]. Трансплантация клеток-предшественников нейроглии [69] представляется необоснованной, так как глия способна к регенерации. Сообщалось, что экзогенные СК погибают вскоре после имплантации [70]. В связи с этим все больше внимания уделяется бесклеточным препаратам с фармакологическими свойствами соответствующих клеточных популяций. Одновременно интерес части исследователей переключается с терапии на изучение патогенеза [71, 72].

Основные результаты исследований по клеточной терапии бокового амиотрофического склероза касались безопасности метода [46]. Описываемые улучшения состояния больных [70] могли быть связаны с эффектом плацебо. Замена поврежденных нейронов СК и их потомством остается недоказанной, предполагаются иные механизмы действия [8, 73]. На основании клинических исследований при болезни Паркинсона сделан вывод, что клеточная терапия не имеет преимуществ перед обычным лечением, после имплантации СК у некоторых пациентов отмечалась дискинезия [71, 72]. При хорее Гентингтона результаты доклинических исследований разноречивы [74]. Имеются указания, что экзогенные СК не преодолевают интактный гематоэнцефалический барьер [46, 75, 76]. Одним из препятствий остается иммунное отторжение имплантированных клеток [71].

Сообщалось о хорошей переносимости интратекальной имплантации СК при рассеянном склерозе, однако клиническая эффективность процедуры требует верификации [77–79]. На мышиной модели рассеянного склероза клеточная терапия оказалась неэффективной [46, 80]. При аллогенной трансплантации применяется иммуносупрессивная терапия, в связи с чем имеют преимущество аутологичные клетки [81]. Нужно отметить смешение понятий: иммуносупрессивную терапию, например, при рассеянном склерозе, с последующим введением аутологичных клеток костного мозга или фракций крови типа лейкоконцентрата стали называть аутотрансплантацией СК [82-84]. Как отмечалось выше, фракции собственной крови или костного мозга издавна использовались для восстановления популяции кроветворных клеток после химио- и лучевой терапии.

При болезни Альцгеймера экспериментальные данные в целом плохо транслируются на человека [85]. Например, сообщалось об интракраниальном введении мезенхимальных СК из пупочных канатиков. Стереотаксические инъекции клеточного материала в область гиппокампа и предклинья (precuneus) были выполнены девяти пациентам с болезнью Альцгеймера. Наблюдавшиеся побочные эффекты (головная боль, головокружения, послеоперационный делирий)

не расценивались как серьезные [86]. После процедуры не отмечено снижения темпа прогрессирования когнитивных нарушений при сроке наблюдения 24 месяца. С помощью позитронной эмиссионной томографии не выявлено уменьшения отложений амилоида по сравнению с контролем. Таким образом, экспериментальные данные о нейропротективногом действия СК не получили подтверждения [85, 86]. Подобные исследования, в особенности, фиктивные интракраниальные манипуляции в контрольной группе, вызывали озабоченность с позиций этики [73]. Некоторые методы имплантации СК сопряжены с хирургическими рисками [11]. Известно, что инвазивные процедуры обладают эффектом плацебо, что может объяснить улучшение состояния пациентов.

Клеточной терапии при инсультах посвящено немало публикаций. Сообщалось о безопасности метода и улучшении состояния больных; но клинические исследования немногочисленны и направлены главным образом на оценку побочных эффектов и переносимости интрацеребрального. интратекального и внутриартериального введения клеток. Внутривенные инъекции наименее инвазивны, но клетки задерживаются в микрососудах легких и разносятся с кровью по всему организму [61], не достигая очага некроза [87], и даже могут вызывать нарушения микроциркуляции [77]. Наблюдавшиеся в экспериментах после внутривенного введения СК эффекты объясняют действием паракринных факторов [88]. Доказательства эффективности клеточной терапии инсультов расцениваются в целом как слабые, не исключается предвзятость (bias) [89-91]. Некоторые исследования не выявили ни уменьшения очага некроза, ни клинического улучшения [46, 87, 92, 93]. При внутриартериальном введении СК отмечен риск церебральных осложнений и увеличение размеров очага некроза. Данные по приживаемости СК после интрацеребрального введения разноречивы; распространено мнение, что положительные эффекты обусловлены действием паракринных факторов [88]. Стереотаксическая имплантация СК была представлена как безопасная процедура, которая вела к улучшению состояния больных, однако не исключалась роль эффекта плацебо (об этом свидетельствовало отсутствие зависимости эффективности от дозы клеточного материала); наиболее частым побочным эффектом была головная боль [93].

При повреждениях спинного мозга интратекальное и внутривенное введение СК хорошо переносится; побочные эффекты имеют обратимый характер. Значительных преимуществ в отношении восстановления моторных функций по сравнению с реабилитационной терапией не от-

мечено [77]. Некоторое улучшение тактильной чувствительности и функций мочевого пузыря можно объяснить эффектом плацебо. Большинство клинических исследований находятся на раннем этапе (фаза I/II); число наблюдений остается небольшим. Процент улучшений в разных публикациях колеблется от 0 до 100 % [94]. Клеточная терапия при повреждениях спинного мозга разрешена в Японии. Отметим, что в этой стране для регистрации подобных методов не требуются двойные слепые рандомизированные исследования [77]. В целом результаты клинических исследований расцениваются как малоубедительные. Пациенты и их родственники должны быть объективно информированы во избежание неоправданных расходов [95].

Ввиду недостаточной эффективности лечения ряда неврологических заболеваний клеточная терапия вызывает повышенный интерес, подкрепляемый эффектом плацебо. В связи с этим нужно подчеркнуть недостаток доказательств эффективности и безопасности. Механизмы действия СК остаются малопонятными [77]. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования, причем особое внимание нужно уделять объективности и достоверности экспериментальных данных. Клиническим исследованиям с привлечением больших контингентов пациентов (III фаза) должны предшествовать эксперименты по моделированию повреждений головного и спинного мозга с воспроизводимыми результатами.

Обсуждение

Длинный список положительных результатов, полученный в экспериментах сомнительной достоверности, не является бесспорным доказательством [96, 97]. То же самое можно сказать о регистрации лекарственных средств и официальных разрешениях [1]. В глобальном масштабе отмечается рост числа медицинских кабинетов и клиник, предлагающих клеточную терапию с недоказанной клинической эффективностью и недостаточно изученными побочными эффектами [98]. Часть литературы преувеличивает успехи. Некоторые обзоры построены таким образом, что экспериментальные данные могут быть поняты как свидетельства клинической эффективности; встречается неточное и выборочное цитирование. Значительная часть статей на данную тему опубликована в платных изданиях. Реклама клеточной терапии осуществляется через интернет, причем эффективность часто преувеличивается, а риски остаются без должного внимания [99]. В сети публикуются описания успешной клеточной терапии вплоть до создания органов in vitro с последующим функционированием *in vivo*, в том числе у человека. Достоверность таких сообщений требует подтверждения [100]. В целях рекламы используются подлинные или фиктивные «пациенты», распространяющие информацию об успехах лечения. Введение больных в заблуждение означает, что в ряде случаев не соблюдается принцип информированного согласия [101].

Нарастают масштабы «клеточного туризма» (stem cell tourism), главным образом в страны Азии и Латинской Америки. После имплантаций «туристов» должным образом не наблюдают [101]. Выражалась озабоченность по поводу безопасности методов клеточной терапии, применяемых в Китае [102]. Разнообразную клеточную терапию, включая аллотрансплантацию, предлагают в Японии, в частности, здоровым лицам или при наличии показаний к другим методам лечения [103]. Запреты ложной рекламы и необоснованных методов лечения не всегда эффективны. Несмотря на строгое законодательство, клеточная терапия распространяется в Индии [98]. Пациенты платят за лечение, в том числе за участие в исследовательских программах [101, 104]. Финансируемые пациентами программы предрасположены к конфликту интересов [105]. Сообщалось об опасных для жизни осложнениях [10, 104, 106]. Можно встретить возражение, что клеточная терапия является последней надеждой для некоторых больных. Очевидно, методы лечения с недоказанной эффективностью должны применяться в рамках методологически корректных исследований [104], свободных от конфликта интересов. Ввиду глобального характера «рынка СК» (stem cell market) необходимы меры на международном уровне [102].

Заключение

Клиническое использование СК имеет смысл только в том случае, если с их участием формируется адекватно функционирующая ткань или происходит замена поврежденных клеточных элементов. При этом должны отсутствовать существенные побочные эффекты. На сегодняшний день убедительные доказательства соблюдения этих условий отсутствуют. Альтернативные механизмы действия клеточной терапии (паракринный, трофический, иммуномодулирующий) теоретически малопонятны, поскольку нет оснований ожидать от морфологически примитивных СК более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Основным предназначением СК является митоз, а не синтез биологически активных веществ. Тем не менее СК и клеточная терапия представляются перспективными направлениями исследований. То же самое можно сказать о зрелых клетках и бесклеточных препаратах, обладающих паракринным или иными эффектами клеточной терапии. Многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности, пока остаются без ответа [15]. Вероятно, некоторые направления окажутся тупиковыми. Финансирование таких исследований отвлекает средства от перспективных направлений [38]. Многие пациенты платят за клеточную терапию, но опыт оказывается малопригодным для объективной оценки, поскольку исследователи с конфликтом интересов склонны преувеличивать успехи и преуменьшать неблагоприятные последствия. Методы лечения с недоказанной эффективностью должны применяться в рамках независимых, методологически корректных исследований, по возможности бесплатно для пациентов. При этом необходимо соблюдать принцип информированного согласия, т.е. объективно информировать пациентов о возможностях метода и рисках. Во избежание необоснованного применения инвазивных процедур клиническим испытаниям должны предшествовать широкомасштабные долговременные эксперименты, в том числе на крупных животных [50]. Такие эксперименты могли бы дать информацию о возможных поздних онкологических последствиях манипуляций с СК. Для оценки суммарного полезного или вредного эффекта можно сравнивать среднюю продолжительность жизни животных в опытной и контрольной группах.

Список литературы / References

- 1. Jargin S.V. Scientific papers and patents on substances with unproven effects. Part 2. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2019; 13 (3): 160–173. doi: 10.2174/18 72211313666190819124752
- 2. Lau A., Kennedy B.K., Kirkland J.L., Tullius S.G. Mixing old and young: enhancing rejuvenation and accelerating aging. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (1): 4–11. doi: 10.1172/JCI123946
- 3. Nguyen N., Sussman M.A. Rejuvenating the senescent heart. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015; 30 (3): 235–239. doi: 10.1097/HCO.0000000000000161
- 4. Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging. *Cell Stem Cell*. 2017; 20 (2): 161–175. doi: 10.1016/j. stem.2017.01.008
- 5. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10: 68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5
- 6. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells.

- Cell Cycle. 2009; 8 (23): 3822–3830. doi: 10.4161/cc.8.23.10067
- 7. Lee H.Y., Hong I.S. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. *Cancer Sci.* 2017; 108 (10): 1939–1946. doi: 10.1111/cas.13334
- 8. Amariglio N., Hirshberg A., Scheithauer B.W., Cohen Y., Loewenthal R., Trakhtenbrot L., Paz N., Koren-Michowitz M., Waldman D., Leider-Trejo L., Toren A., Constantini S., Rechavi G. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000029. doi: 10.1371/journal.pmed.1000029
- 9. Dlouhy B.J., Awe O., Rao R.C., Kirby P.A., Hitchon P.W. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient: Case report. *J. Neurosurg. Spine.* 2014; 21 (4): 618–622. doi: 10.3171/2014.5.SPINE13992
- 10. Berkowitz A.L., Miller M.B., Mir S.A., Cagney D., Chavakula V., Guleria I., Aizer A., Ligon K.L., Chi J.H. Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of «stem-cell tourism». *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (2): 196–198. doi: 10.1056/NEJMc1600188
- 11. Анисимов С.В. Клеточная терапия болезни Паркинсона. СПб.: Н.-Л., 2014. 320 с.

Anisimov S.V. Cell therapy of Parkinson's disease. St. Petersburg: N.-L., 2014. 320 p. [In Russian].

- 12. Deblandre G.A., Scheers I., Sokal E.M. Stemand progenitor cells for liver regenerative medicine. *In: Regenerative medicine and cell therapy.* Ed. J.-F. Stoltz. Amsterdam: IOS Press, 2012; 390–402.
- 13. Ciervo Y., Ning K., Jun X., Shaw P.J., Mead R.J. Advances, challenges and future directions for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12 (1): 85. doi: 10.1186/s13024-017-0227-3
- 14. Jevotovsky D.S., Alfonso A.R., Einhorn T.A., Chiu E.S. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26: 711–729. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.906
- 15. Herberts C., Kwa M., Hermsen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J. Transl. Med.* 2011; 9: 29. doi: 10.1186/1479-5876-9-29
- 16. Carotenuto F., Teodori L., Maccari A.M., Delbono M.L., Orlando G., di Nardo P. Turning regenerative technologies into treatment to repair myocardial injuries. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (5): 2704–2716. doi: 10.1111/jcmm.14630
- 17. Neri S. Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: A fundamental biosafety aspect. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (10): 2406. doi: 10.3390/ijms20102406
- 18. Яргин С.В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу. *Цитология*. 2010; 52 (11): 918–920.

Jargin S.V. Stem cells and cell therapy: on the eve of scientific approach. *Cell Tissue Biol.* 2011; 5: 103. doi: 10.1134/S1990519X11020167

- 19. Marsh S.E., Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: the role of neurotrophic support. *Neurochem. Int.* 2017; 106: 94–100. doi: 10.1016/j.neuint.2017.02.006
- 20. Watanabe T.K. A review of stem cell therapy for acquired brain injuries and neurodegenerative central nervous system diseases. *PM. R.* 2018; 10 (9, Suppl. 2): 151–156. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.07.008
- 21. Ullah M., Sun Z. Stem cells and anti-aging genes: double-edged sword-do the same job of life extension. *Stem Cell Res. Ther*. 2018; 9: 3. doi: 10.1186/s13287-017-0746-4
- 22. Terzic A., Behfar A. Posology for regenerative therapy. *Circ. Res.* 2017; 121: 1213–1215. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312074
- 23. Elnakish M.T., Hassan F., Dakhlallah D., Marsh C.B., Alhaider I.A., Khan M. Mesenchymal stem cells for cardiac regeneration: translation to bedside reality. *Stem Cells Int.* 2012; 2012: 646038. doi: 10.1155/2012/646038
- 24. Jaquet K., Krause K.T., Denschel J., Faessler P., Nauerz M., Geidel S., Boczor S., Lange C., Stute N., Zander A., Kuck K.-H. Reduction of myocardial scar size after implantation of mesenchymal stem cells in rats: what is the mechanism? *Stem Cells Dev.* 2005; 14 (3): 299–309. doi: 10.1089/scd.2005.14.299
- 25. Le T., Chong J. Cardiac progenitor cells for heart repair. *Cell Death Discov.* 2016; 2: 16052. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.52
- 26. Suncion V.Y., Ghersin E., Fishman J.E., Zambrano J.P., Karantalis V., Mandel N., Nelson K.H., Gerstenblith G., DiFede Velazquez D.L., Breton E., Sitammagari K., Schulman I.H., Taldone S.N., Williams A.R., Sanina C., Johnston P.V., Brinker J., Altman P., Mushtaq M., Trachtenberg B., Mendizabal A.M., Tracy M., da Silva J., McNiece I.K., Lardo A.C., George R.T., Hare J.M., Heldman A.W. Does transendocardial injection of mesenchymal stem cells improve myocardial function locally or globally? An analysis from the Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis (POSEIDON) randomized trial. *Circ. Res.* 2014; 114 (8): 1292–1301. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302854
- 27. Martin-Rendon E., Brunskill S.J., Hyde C.J., Stanworth S.J., Mathur A., Watt S.M. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (15): 1807–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehn220
- 28. Wernly B., Mirna M., Rezar R., Prodinger C., Jung C., Podesser B.K., Kiss K., Hoppe U.C., Lichtenauer M. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1420. doi: 10.3390/ijms20061420
- 29. Ghiroldi A., Piccoli M., Cirillo F. Monasky M.M., Ciconte G., Pappone C., Anastasia L. Cellbased therapies for cardiac regeneration: a comprehensive review of past and ongoing strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 3194. doi: 10.3390/ijms19103194

- 30. Christ G.J., Andersson K.-E. Introduction to regenerative pharmacology. *In: Regenerative pharmacology.* Eds. G.J. Christ, K.-E. Andersson. Cambridge: Cambridge University Press, 2013; 3–15.
- 31. Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. VEGF-A (164/165) and PIGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2003; 13 (5): 169–175. doi: 10.1016/s1050-1738(03)00056-2
- 32. Schaper W., Buschmann I. VEGF and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases. *Curr. Opin. Biotechnol.* 1999; 10 (6): 541–543. doi: 10.1016/s0958-1669(99)00032-4
- 33. Purdon S., Patete C.L., Glassberg M.K. Multipotent mesenchymal stromal cells for pulmonary fibrosis? *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357: 390–393. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.007
- 34. Bardelli S., Moccetti M. Stem and progenitor cells in human cardio-pulmonary development and regeneration. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 2653142. doi: 10.1155/2017/2653142
- 35. Fisher S.A., Zhang H., Doree C., Mathur A., Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD006536. doi: 10.1002/14651858.CD006536. pub4
- 36. Fisher S.A., Brunskill S.J., Doree C., Mathur A., Taggart D.P., Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (12): CD007888. doi: 10.1002/14651858.CD007888.pub3
- 37. Toyserkani N.M., Jørgensen M.G., Tabatabaeifar S., Jensen C.H., Sheikh S.P., Sørensen J.A. Concise review: a safety assessment of adipose-derived cell therapy in clinical trials: a systematic review of reported adverse events. *Stem Cells Transl. Med.* 2017; 6 (9): 1786–1794. doi: 10.1002/sctm.17-0031
- 38. Editorial. A futile cycle in cell therapy. Should a cell therapy for heart disease with scant evidence of efficacy continue to be tested in humans? *Nat. Biotechnol.* 2017; 35 (4): 291. doi: 10.1038/nbt.3857
- 39. Яргин С.В. Некоторые аспекты применения стволовых клеток в кардиологии. *Цитология*. 2019; 61 (6): 500–503. doi: 10.1134/S0041377119060099
- Jargin S.V. Some aspects of the stem cell use in cardiology. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology*. 2019; 61 (6): 500–503. [In Russian]. doi: 10.1134/S0041377119060099
- 40. Шомина Е.А., Ярыгин Н.В., Ярыгин К.Н. Способ лечения ишемической ангиопатии сосудов нижних конечностей. Пат. РФ RU2649498C1; Опубл. 03.04.2018.
- Shomina E.A., Yarygin N.V., Yarygin K.N. Method of treatment of ischemic angiopathy of lower extremity vessels. Patent RF RU2649498C1; Published 03.04.2018. [In Russian].
- 41. Николаенко Н.С. Восстановление хрящевой ткани с помощью клеточных технологий. В кн.: Клеточные технологии для регенеративной медици-

ны. Ред. Г.П. Пинаев, М.С. Богданова, А.М. Кольцова. СПб.: Политехн. ун-т, 2011; 162–176.

Nikolaenko N.S. Cartilage restoration with the help of cell technologies. In: Cellular technologies for regenerative medicine. Eds. G.P. Pinaev, M.S. Bogdanova, A.M. Kol'tsova. Saint-Petersburg: Politechnicheskiy universitet, 2011; 162–176. [In Russian].

- 42. Mancuso P., Raman S., Glynn A., Barry F., Murphy J.M. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019; 7: 9. doi: 10.3389/fbioe.2019.00009
- 43. Castro-Viñuelas R., Sanjurjo-Rodríguez C., Piñeiro-Ramil M., Hermida-Gómez T., Fuentes-Boquete I.M., de Toro-Santos F.J., Blanco-García F.J., Díaz-Prado S.M. Induced pluripotent stem cells for cartilage repair: current status and future perspectives. *Eur. Cell. Mater.* 2018; 36: 96–109. doi: 10.22203/eCM.v036a08
- 44. Jargin S.V. Supplementation of glycosamino-glycans and their precursors in osteoarthritis versus diet modification. *Int. J. Rheum. Dis.* 2012; 15 (3): 45–46. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01707.x
- 45. Rashid H., Kwoh C.K. Should platelet-rich plasma or stem cell therapy be used to treat osteoarthritis? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2019; 45: 417–438. doi: 10.1016/j.rdc.2019.04.010
- 46. Lukomska B., Stanaszek L., Zuba-Surma E., Legosz P., Sarzynska S., Drela K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int.* 2019; 2019: 9628536. doi: 10.1155/2019/9628536
- 47. Kang S.H., Kim M.Y., Eom Y.W., Baik S.K. Mesenchymal stem cells for the treatment of liver disease: Present and perspectives. *Gut Liver*. 2020; 14 (3): 306–315. doi: 10.5009/gnl18412
- 48. Guo Y., Chen B., Chen L.-J., Zhang C.-F., Xiang C. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2016; 17: 831–841. doi: 10.1631/jzus. B1600101
- 49. Mishra P.J., Mishra P.J., Humeniuk R., Medina D.J., Alexe G., Mesirov J.P., Ganesan S., Glod J.W., Banerjee D. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4331–4339. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0943
- 50. Nicolas C., Wang Y., Luebke-Wheeler J., Nyberg S.L. Stem cell therapies for treatment of liver disease. *Biomedicines*. 2016; 4 (1): 2. doi: 10.3390/biomedicines4010002
- 51. Rota C., Morigi M., Imberti B. Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2790. doi: 10.3390/ijms20112790
- 52. Donzelli E., Scuteri A. Mesenchymal stem cells: a trump card for the treatment of diabetes? *Bio*-

- medicines. 2020; 8 (5): 112. doi: 10.3390/biomedicines8050112
- 53. Shapiro A.M.J. Gearing up for stem cell-derived beta cells-are we ready? *Transplantation*. 2018; 102 (8): 1207–1208. doi: 10.1097/TP.0000000000002214
- 54. van der Torren C.R., Zaldumbide A., Duinkerken G., Brand-Schaaf S.H., Peakman M., Stangé G., Martinson L., Kroon E., Brandon E.P., Pipeleers D., Roep B.O. Immunogenicity of human embryonic stem cell-derived beta cells. *Diabetologia*. 2017; 60 (1): 126–133. doi: 10.1007/s00125-016-4125-y 1
- 55. Van de Vyver M. Intrinsic mesenchymal stem cell dysfunction in diabetes mellitus: implications for autologous cell therapy. *Stem Cells Dev.* 2017; 26 (14): 1042–1053. doi: 10.1089/scd.2017.0025
- 56. Kornicka K., Houston J., Marycz K. Dysfunction of mesenchymal stem cells isolated from metabolic syndrome and type 2 diabetic patients as result of oxidative stress and autophagy may limit their potential therapeutic use. *Stem Cell Rev. Rep.* 2018; 14 (3): 337–345. doi: 10.1007/s12015-018-9809-x
- 57. Cheng S.K., Park E.Y., Pehar A., Rooney A.C., Gallicano G.I. Current progress of human trials using stem cell therapy as a treatment for diabetes mellitus. *Am. J. Stem Cells*. 2016; 5 (3): 74–86.
- 58. Saldanha-Araujo F., Melgaço Garcez E., Silva-Carvalho A.E., Carvalho J.L. Mesenchymal stem cells: a new piece in the puzzle of COVID-19 treatment. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1563. doi: 10.3389/fimmu.2020.01563
- 59. FDA Warns About Stem Cell Therapies. Available at: https://www.fda.gov/consumers/consumer-up-dates/fda-warns-about-stem-cell-therapies
- 60. Turner L. Preying on public fears and anxieties in a pandemic: businesses selling unproven and unlicensed «stem cell treatments» for COVID-19. *Cell Stem Cell*. 2020; 26 6): 806–810. doi: 10.1016/j. stem.2020.05.003
- 61. Kenmuir C.L., Wechsler L.R. Update on cell therapy for stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2017; 2 (2): 59–64. doi: 10.1136/svn-2017-000070
- 62. Xiao K., Hou F., Huang X., Li B., Qian Z.R., Xie L. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 305. doi: 10.1186/s13287-020-01804-6
- 63. Heslop J., Hammond T., Santeramo I., Hopp I., Zhou J., Baty R., Graziano E.I., Proto Marco B., Caron A., Sköld P., Andrews P.W., Baxter M.A., Hay D.C., Hamdam J., Sharpe M.E., Patel S., Jones D.R., Reinhardt J., Danen E.H.J., Ben-David U., Stacey G., Björquist P., Piner J., Mills J., Rowe C., Pellegrini G., Sethu S., Antoine D.J., Cross M.J., Murray P., Williams D.P., Kitteringham N.R., Goldring C.E.P., Park B.K. Concise review: workshop review: understanding and assessing the risks of stem cell-based therapies. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4 (4): 389–400. doi: 10.5966/sctm.2014-0110

- 64. Bamba C., Singh S.P., Choudhury S. Can mesenchymal stem cell therapy be the interim management of COVID-19? *Drug Discov. Ther.* 2020; 14 (3): 139–142. doi: 10.5582/ddt.2020.03032
- 65. Liang B., Chen J., Li T., Wu H., Yang W., Li Y., Li J., Yu C., Nie F., Ma Z., Yang M., Xiao M., Nie P., Gao Y., Qian C., Hu M. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (31): e21429. doi: 10.1097/MD.00000000000021429
- 66. Jargin S. Some aspects of stem cell therapy. *Cyprus J. Med. Sci.* 2020; 5 (2): 183–185. doi: 10.5152/cjms.2020.812
- 67. Ревищин А.В., Павлова Г.В., Охотин В.Е., Яковлева К.А. Клеточная терапия при нейродегенеративных заболеваниях. М.: МПГУ, 2017. 160 с.

Revishchin A.B., Pavlova G.V., Okhotin V.E., Iakovleva K.A. Cell therapy for neurodegenerative diseases. Moscow: MPGU, 2017. 160 p. [In Russian].

- 68. Willing A.E., Das M., Howell M., Mohapatra S.S., Mohapatra S. Potential of mesenchymal stem cells alone, or in combination, to treat traumatic brain injury. *CNS Neurosci. Ther*. 2020; 26 (6): 616–627. doi: 10.1111/cns.13300
- 69. Henriques D., Moreira R., Schwamborn J., de Almeida P.L., Mendonça L.S. Successes and hurdles in stem cells application and production for brain transplantation. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1194. doi: 10.3389/fnins.2019.01194
- 70. Gugliandolo A., Bramanti P., Mazzon E. Mesenchymal stem cells: a potential therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis? *Stem Cells Int.* 2019; 2019: 3675627. doi: 10.1155/2019/3675627
- 71. Fleifel D., Rahmoon M.A., AlOkda A., Nasr M., Elserafy M., El-Khamisy S.F. Recent advances in stem cells therapy: a focus on cancer, Parkinson's and Alzheimer's. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2018; 16: 427–432. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.09.002
- 72. Scudellari M. How iPS cells changed the world. *Nature*. 2016; 534: 310–312. doi: 10.1038/534310a
- 73. Goutman S.A., Savelieff M.G., Sakowski S.A., Feldman E.L. Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2019; 28 (6): 525–543. doi: 10.1080/13543784.2019.1627324
- 74. Tartaglione A.M., Popoli P., Calamandrei G. Regenerative medicine in Huntington's disease: Strengths and weaknesses of preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 77: 32–47. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.017
- 75. Lee N.K., Yang J., Chang E.H., Park S.E., Lee J., Choi S.J., Oh W., Chang J.W., Na D.L. Intraarterially delivered mesenchymal stem cells are not detected in the brain parenchyma in an Alzheimer's disease mouse model. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155912. doi: 10.1371/journal.pone.0155912

- 76. Cerri S., Greco R., Levandis G., Ghezzi C., Mangione A.S., Fuzzati-Armentero M.-T., Bonizzi A., Avanzini M.A., Maccario R., Blandini F. Intracarotid infusion of mesenchymal stem cells in an animal model of Parkinson's disease's disease, focusing on cell distribution and neuroprotective and behavioral effects. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4 (9): 1073–1085. doi: 10.5966/sctm.2015-0023
- 77. Alessandrini M., Preynat-Seauve O., de Bruin K., Pepper M.S. Stem cell therapy for neurological disorders. *S. Afr. Med. J.* 2019; 109 (8b): 70–77. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009
- 78. Harris V.K., Stark J., Vyshkina T., Blackshear L., Joo G., Stefanova V., Sara G., Sadiq S.A. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in prgressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2018; 29: 23–30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002
- 79. Cuascut F.X., Hutton G.J. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: current perspectives. *Biomedicines*. 2019; 7 (2): 26. doi: 10.3390/biomedicines7020026
- 80. Abramowski P., Krasemann S., Ernst T., Lange C., Ittrich H., Schweizer M., Zander A.R., Martin R., Fehse B. Mesenchymal stromal/stem cells do not ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis and are not detectable in the central nervous system of transplanted mice. *Stem Cells Dev.* 2016; 25 (15): 1134–1148. doi: 10.1089/scd.2016.0020
- 81. Osborn T.M., Hallett P.J., Schumacher J.M., Isacson O. Advantages and recent developments of autologous cell therapy for Parkinson's disease patients. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14: 58. doi: 10.3389/fncel.2020.00058
- 82. Новик А.А., Иванов Р.А., Шевченко Ю.Л. Клеточная терапия. М.: МИА, 2008. 240 с.

Novik A.A., Ivanov R.A., Shevchenko Yu.L. Cell therapy. Moscow: MIA, 2008. 240 p. [In Russian].

83. Новик А.А., Ионова Т.И., Иванов Р.А. Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток — новый метод лечения рассеянного склероза. СПб.: Береста, 2008. 52 с.

Novik A.A., Ionova T.I., Ivanov R.A. Autotransplantation of hematopoietic stem cells: the new treatment method of multiple sclerosis. Saint-Petersburg: Beresta, 2008. 52 p. [In Russian].

84. Мхеидзе Д.М., Гришина В.В., Мелкова К.Н. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток: методические рекомендации. М.: Ин-т стволовых клеток человека, 2007.

Mkheidze D.M., Grishina V.V., Melkova K.N. Harvesting of hematopoietic stem cells: methodical recommendations. Moscow: Institute of human stem cells, 2007. [In Russian].

- 85. Duncan T., Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8 (1): 111. doi: 10.1186/s13287-017-0567-5
- 86. Kim H.J., Seo S.W., Chang J.W., Lee J.I., Kim C.H., Chin J., Choi S.J., Kwon H., Yun H.J.,

- Lee J.M., Kim S.T., Choe Y.S., Lee K.H., Na D.L. Stereotactic brain injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase 1 clinical trial. *Alzheimers Dement. (NY)*. 2015; 1 (2): 95–102. doi: 10.1016/j. trci.2015.06.007
- 87. Argibay B., Trekker J., Himmelreich U., Beiras A., Topete A., Taboada P., Pérez-Mato M., Vieites-Prado A., Iglesias-Rey R., Rivas J., Planas A.M., Sobrino T., Castillo J., Campos F. Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40758. doi: 10.1038/srep40758
- 88. Fernández-Susavila H., Bugallo-Casal A., Castillo J., Campos F. Adult stem cells and induced pluripotent stem cells for stroke treatment. *Front. Neurol.* 2019; 10: 908. doi: 10.3389/fneur.2019.00908
- 89. Chrostek M.R., Fellows E.G., Crane A.T., Grande A.W., Low W.C. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res.* 2019; 1722: 146362. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146362
- 90. Krause M., Phan T.G., Ma H., Sobey C.G., Lim R. Cell-based therapies for stroke: are we there yet? *Front. Neurol.* 2019; 10: 656. doi: 10.3389/fneur.2019.00656
- 91. Surugiu R., Olaru A., Hermann D.M., Glavan D., Catalin B., Popa-Wagner A. Recent advances in monoand combined stem cell therapies of stroke in animal models and humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (23): 6029. doi: 10.3390/ijms20236029
- 92. Borlongan C.V. Concise review: stem cell therapy for stroke patients: are we there yet? *Stem Cells Transl. Med.* 2019; 8 (9): 983–988. doi: 10.1002/sctm.19-0076
- 93. Steinberg G.K., Kondziolka D., Wechsler L.R., Lunsford L.D., Kim A.S., Johnson J.N., Bates D., Poggio G., Case C., McGrogan M., Yankee E.W., Schwartz N.E. Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): a phase 1/2a study. *J. Neurosurg.* 2018; 1–11. doi: 10.3171/2018.5.JNS173147
- 94. Yamazaki K., Kawabori M., Seki T., Houkin K. Clinical trials of stem cell treatment for spinal cord injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (11): 3994. doi: 10.3390/ijms21113994
- 95. Cofano F., Boido M., Monticelli M., Zenga F., Ducati A., Vercelli A., Garbossa D. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2698. doi: 10.3390/ijms20112698

- 96. Cucurachi S., Tamis W.L., Vijver M.G., Peijnenburg W.J., Bolte J.F., de Snoo G.R. A review of the ecological effects of radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF). *Environ. Int.* 2013; 51: 116–140. doi: 10.1016/j.envint.2012.10.009
- 97. Beers G.J. Biological effects of weak electromagnetic fields from 0 Hz to 200 MHz: a survey of the literature with special emphasis on possible magnetic resonance effects. *Magn. Reson. Imaging.* 1989; 7 (3): 309–331. doi: 10.1016/0730-725x(89)90556-0
- 98. Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell*. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007
- 99. Krimsky S. Stem cell dialogues: a philosophical and scientific inquiry into medical frontiers. New York: Columbia University Press, 2015. 239 p.
- 100. Пинаев Г.П. Проблемы и перспективы развития клеточных технологий. В кн.: Клеточные технологии для регенеративной медицины. Ред. Г.П. Пинаев, М.С. Богданова, А.М. Кольцова. СПб.: Политехн. ун-т, 2011; 8–24.
- Pinaev G.P. Problems and perspectives of cellulat technologies. *In: Cellular technologies for regenerative medicine*. Eds. G.P. Pinaev, M.S. Bogdanova, A.M. Kol'tsova. Saint-Petersburg: Politechnicheskiy universitet, 2011; 8–24. [In Russian].
- 101. Knoepfler P. Stem cells: an insider's guide. Singapore: World scientific, 2014. 368 p.
- 102. Jiang L., Dong B.H. Fraudsters operate and officialdom turns a blind eye: a proposal for controlling stem cell therapy in China. *Med. Health Care Philos*. 2016; 19 (3): 403–410. doi: 10.1007/s11019-016-9692-7
- 103. Fujita M., Hatta T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. *Regen. Med.* 2016; 11 (1): 23–32. doi: 10.2217/rme.15.64
- 104. Zarzeczny A., Clark M. Unproven stem cell-based interventions & physicians' professional obligations; a qualitative study with medical regulatory authorities in Canada. *BMC Med. Ethics*. 2014; 15: 75. doi: 10.1186/1472-6939-15-75
- 105. Amezcua L., Nelson F. Ethical considerations of patient-funded research for multiple sclerosis therapeutics. *Neurotherapeutics*. 2017; 14 (4): 945–951. doi: 10.1007/s13311-017-0560-9
- 106. Konomi K., Tobita M., Kimura K., Sato D. New Japanese initiatives on stem cell therapies. *Cell Stem Cell*. 2015; 16 (4): 350–352. doi: 10.1016/j. stem.2015.03.012

Сведения об авторе:

Сергей Вадимович Яргин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Information about the author:

Sergei V. Jargin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Поступила в редакцию 14.07.2020 После доработки 12.10.2020 Принята к публикации 07.01.2021 Received 14.07.2020 Revision received 12.10.2020 Accepted 07.01.2021

Проблемы клинических испытаний эффективности клеточной терапии сегодня

А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин, М.В. Солопов, В.В. Буше

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики 283045, г. Донеик, Ленинский просп., 47

Резюме

Основной целью статьи является дискуссия на тему эффективности клеточной терапии. Нами проанализированы, на примере некоторых направлений, тенденции в проведении клинических испытаний по определению эффективности клеточной терапии. В работе обсуждаются вопросы концептуальных подходов применения клеточной терапии, ее клинических результатов, выявленных проблем.

Ключевые слова: клинические испытания, клеточная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Попандопуло А.Г., e-mail: pag.lctc@mail.ru

Для цитирования: Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Солопов М.В., Буше В.В. Проблемы клинических испытаний эффективности клеточной терапии сегодня. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (1): 16–32. doi: 10.18699/SSMJ20210102

Problems of clinical trials of cell therapy effectiveness today

A.G. Popandopulo, V.V. Turchyn, M.V. Solopov, V.V. Bushe

Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after Gusak V.K. of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic 283045, Donetsk, Leninskij av., 47

Abstract

Summary. The main purpose of the article is to discuss the effectiveness of cell therapy. We have analyzed as example the areas trends in clinical trials to determine the effectiveness of cell therapy. The conceptual approaches to cell therapy application, results of clinical trials, identified problems have been discussed in the paper.

Key words: clinical trials, cell therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Popandopulo A.G., e-mail: pag.lctc@mail.ru

Citation: Popandopulo A.G., Turchyn V.V., Solopov M.V., Bushe V.V. Problems of clinical trials of cell therapy effectiveness today. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 16–32. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210102

Введение

Несмотря на многочисленные успешные доклинические исследования клеточной терапии, клинические испытания часто демонстрируют разнонаправленную эффективность. Это приводит к формированию у части аудитории мнения, выраженного на страницах научных и публицистических изданий, о том, что клеточная терапия не эффективна в принципе, и что это тупиковое научное направление. Отбросив в сторону эмоции и субъективные впечатления, хотелось бы разобраться, каково на сегодняшний день положение клеточной терапии, на основании анализа результатов зарегистрированных клинических испытаний.

Идея применения живых клеток для лечения болезней возникла не по прихоти ученых. Для этого существовала объективная необходимость. Многие болезни не имеют эффективных способов лечения традиционными медицинскими средствами (фармакологическими, хирургическими, ортопедическими, физиотерапевтическими и т.д.), например, боковой амиотрофический склероз [1], при этом могут быть решены, по крайней мере, потенциально, с помощью клеточной терапии, о чем мы можем судить по результатам ее применения на животных моделях. В то же время физиологические процессы традиционно используемых (мыши, крысы), а также более крупных модельных животных (кролики, собаки, свиньи и др.) во многом схожи с человеческими, но не всегда и не во всем идентичны. Поэтому клеточная терапия может показать себя безопасной и эффективной на животной модели, но не быть таковой, или не в такой степени, у человека. Для перехода клеточной терапии из потенциальной области в реальную необходимы клинические испытания.

Нова ли идея лечения людей трансплантацией клеток? Некоторые виды клеточной терапии уже давно освоены человечеством. Гемотрансфузия впервые успешно применена Р. Оттенбергом в 1907 г. Э.Д. Томас в 1969 г. осуществил трансплантацию костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток, ГСК). Искусственно выращенные фибробласты и кератиноциты активно применяются в комбустиологии и хирургии с конца 1970-х годов [2]. Но широкого масштаба клинические исследования клеточной терапии достигли в последние десятилетия в связи с открытиями в области СК.

Концепции применения клеточной терапии

Как могут применяться клеточные препараты в клинике? Самым первым и очевидным путем является замещение дефектных клеток или восполнение отсутствующих. Яркими примерами успешного подхода в этом направлении можно считать трансплантацию костного мозга/ГСК при лечении тяжелых генетических, онкологических или иммунологических заболеваний системы крови [3, 4], а также трансплантацию донорских островков Лангерганса больным диабетом І типа [5]. К данному подходу относится трансплантация фибробластов при лечении ожоговых и долго незаживающих ран, трансплантация эквивалентов кожи и т.д. Еще не вошли в клиническую

практику, но активно исследуются заместительные терапии при сердечно-сосудистых [6] и нейродегенеративных заболеваниях [7, 8]. Сложным остается вопрос источников клеток для заместительной терапии. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) — доступный источник получения клеток костной, хрящевой и жировой ткани. Большие надежды возложены на индуцированные плюрипотентные СК (ИПСК) — потенциальный источник практически любых типов аутологичных клеток [9].

Другим направлением является паракринное воздействие, в нем главный акцент сделан на ММСК и ГСК. Эти клетки секретируют различные факторы (цитокины, факторы роста и др.), которые в пораженной ткани способны оказывать антивоспалительный эффект, стимулировать локальные регенеративные механизмы, защищать функциональные клетки от апоптоза, стимулировать локальную васкуляризацию и др. [10, 11]. ММСК являются эффективными иммуномодуляторами и способны паракринным путем снижать иммунный ответ организма при органных трансплантациях и аутоиммунных процессах [12]. Одобрен и коммерчески доступен с 2012 года препарат Prochymal (remestemcel-L) на основе ММСК, который применяется главным образом для предотвращения развития реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке костного мозга [13, 14].

Живые клетки могут быть использованы для доставки лекарственных средств. Это направление активно разрабатывается в области онкологии, при этом особое внимание уделяется ММСК, так как они обладают естественным тропизмом к опухолям [15]. Как правило, клетки насыщают онкопрепаратами или генетически модифицируют для стимуляции синтеза и секреции антионкогенных факторов, которые высвобождаются в опухоли [16]. Такой подход позволяет задействовать препарат локально и в меньшей дозе, что позволяет избегать системной токсичности, которая имеет место при традиционной химиотерапии.

Результаты клинических испытаний

Позволим себе очень коротко остановиться на изложении современных клинических наработок по лечению двух наиболее социально значимых групп заболеваний.

Заболевания сердца. Так как сердечно-сосудистые патологии остаются главной причиной смерти в России и мире, а интервенционные и медикаментозные методы лечения хоть и замедляют прогрессирование, но не устраняют причину патологий, то поиск новых методов лечения — насущная проблема. Интерес к клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наблюдается уже давно, но прорывов во врачебной практике не произошло, так как ряд методик не оправдал надежд, а остальные проходят доклинические и клинические испытания. Тем не менее первые «пилотные» исследования на людях [17] и полноценные клинические испытания [18–20] указывают, что терапия СК и клетками-предшественниками безопасна и способна благоприятно влиять на сердечную функцию.

В ранних исследованиях предполагали, что трансплантированные клетки способны дифференцироваться в кардиомиоциты и обновлять сердечную ткань. Позже было доказано, что взрослые СК и клетки-предшественники не обладают значимым кардиомиогенным потенциалом [21] и не способны ремускуляризововать миокард [22-24]. Некоторые СК способны образовывать щелевые соединения с кардиомиоцитами (гетероклеточное сцепление). Но имеет ли это взаимодействие терапевтический эффект - вопрос малоизученный [25]. Согласно современным представлениям, взрослые СК реализуют свой терапевтический эффект на ткани сердца паракринным путем [26], секретируя ростовые факторы, цитокины, металлопротеиназы, и стимулируют регенеративные процессы в поврежденной ткани. На физиологическом уровне действие СК на сердце состоит в остановке ремоделирования миокарда за счет увеличения перфузии патологической ткани посредством неоангиогенеза, стимулирования образования новых кардиомиоцитов, улучшения их выживаемости и уменьшения фиброза [26].

Вапегјее и др. [6] разделяют терапевтические клетки для лечения ССЗ на три поколения. Клеточные препараты первого поколения основаны на клетках из зрелых тканей, таких как костный мозг и жировая ткань. К ним относят скелетные миобласты, мононуклеарные клетки костного мозга (МККМ), ММСК, СD34⁺/CD133⁺-клетки, клетки стромально-васкулярной фракции жировой ткани (КСВФ) и др. Препараты второго поколения основаны на клетках-предшественниках сердечной ткани, плюрипотентных СК и генетически-модифицированных клетках. Третье поколение – это комбинации нескольких типов клеток предыдущих поколений.

В течение последних двух десятилетий в мире интенсивно проводятся клинические испытания клеточной терапии ССЗ І/ІІ фазы. Основной акцент сделан на остром инфаркте миокарда (ОИМ), рефрактерной стенокардии, ишемической кардиомиопатии (ИКМП), неишемической

дилатационной кардиомиопатии и др. Исследования начались с использования МККМ для лечения ОИМ, целью которого было ограничение некроза кардиомиоцитов за счет воздействия СК. Клетки вводились интракоронарно. Результаты ранних исследований - TOPCARE-AMI, BOOST, Leuven AMI и FINCELL [6], свидетельствуют об улучшении показателя фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уменьшении зоны инфаркта. Однако более поздние испытания – ТІМЕ, LateTIME, SWISS AMI, BOOST-2, MiHeart/AMI [6], не смогли выявить положительного влияния внутрикоронарной инфузии МККМ на клиническую картину ОИМ. В итоге трансплантация МККМ не была признана эффективной для лечения ОИМ [18]. В то же время метаанализ испытаний, в которых МККМ использовались для терапии ИКМП [27], указывает на улучшение ФВЛЖ в среднем на 4,33 %, а также снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объема ЛЖ. К 2025 г. ожидается завершение клинического исследования III фазы REPEAT (NCT01693042), в котором оценивается однократная и многократная инфузия МККМ 676 пациентам с ИКМП. Испытания МККМ при лечении неишемической дилатационной КМП не дали обнадеживающих результатов: достигается незначительное улучшение ФВЛЖ, но функциональное состояние пациента остается без изменений [28].

В исследовании PreSERVE-AMI [29] оценивали терапию CD34⁺-клетками при ОИМ и наблюдали улучшение ФВЛЖ, размера инфаркта и выживаемости. Анализ 304 пациентов (из трех независимых исследований) с рефрактерной стенокардией, получавших терапию CD34⁺-клетками, свидетельствует об улучшении продолжительности физической нагрузки, снижении частоты приступов стенокардии и смертности в течение 12 месяцев наблюдения [30].

Есть сообщения о положительных результатах использования ММСК в лечении инфаркта миокарда. ММСК участвуют в восстановлении сердца, так как оказывают иммуномодулирующий и антифибротический эффекты, стимулируют неоангиогенез и активируют эндогенные пути восстановления сердца [26]. В ММСК отсутствуют молекулы МНС II, что дает возможность использовать эти клетки для аллогенной трансплантации. Пациентам с ОИМ введение аллогенных ММСК из костного мозга безопасно, уменьшает количество эпизодов желудочковой тахикардии, улучшает ФВЛЖ [31]. Ожидается публикация отчета о клиническом испытании II фазы этой терапии на 220 пациентах (NCT00877903). У 116 пациентов с ОИМ, которым интракоронарно вводили ММСК пуповины, уменьшились размеры рубца, а ФВЛЖ увеличилась на 7,8 % [32]. В исследовании RIMECARD [33] пациентам с сердечной недостаточностью также вводились аллогенные ММСК из пуповины. После 12 месяцев наблюдения состояние больных улучшилось по классификаторам NYHA и MLHFQ, ФВЛЖ возросла на 7 %.

В клиническом исследовании I/II фазы POSEIDON оценивалась терапия аутологичными и аллогенными ММСК у пациентов с ИКМП [34]. Положительный эффект на ремоделирование левого желудочка выявили в обеих группах, но снижение конечно-диастолического объема ЛЖ было выше только в последней, что связывают с действием ММСК молодых здоровых доноров. Улучшения у пациентов с неишемической дилатационной КМП наблюдали после аллогенной трансплантации ММСК в исследовании POSEIDON-DCM [35].

Высоким кардиорепаративным потенциалом обладает фракция Stro-1⁺ и Stro-3⁺ MMCK костного мозга, которая демонстрирует более высокую скорость удвоения и секрецию паракринных факторов по сравнению с цельной фракцией ММСК [36]. В данный момент проводится исследование ІІІ фазы трансэндокардиальной инъекции этой популяции клеток (DREAM HF-1, NCT02032004) с участием более 600 пациентов с сердечной недостаточностью.

Большой клинический интерес к КСВФ вполне оправдан, так как их терапевтическую дозу получают малоинвазивным методом липосакции и обработки липоаспирата, без этапа культивирования. КСВФ содержит мультипотентные и СD34⁺-клетки [37]. Клинические исследования КСВФ в терапии ССЗ малочисленны и находятся на начальном этапе. В исследовании PRECISE инъекции 40 и 80 млн КСВФ получал 21 пациент с ИКМП [37]. Введение клеток оказалось безопасным, но улучшений по классификации NYHA не наблюдали. Терапия КСВФ при сердечной недостаточности также исследуется во II фазе клинического испытания SCIENCE (NCT02673164).

Среди клеточных препаратов второго поколения наибольший интерес представляют с-kit⁺ прогениторные клетки сердца (ПКС), кардиосферные клетки, кардиопоэтические клетки, эмбриональные СК и ИПСК. ПКС участвуют в процессах регенерации взрослого сердца. В ответ на сигналы из поврежденных клеток ПКС усиливают образование внеклеточных нановезикул, содержащих регуляторные молекулы [38], ключевая роль среди которых принадлежит регуляторным микро-РНК, способным инициировать регенеративную программу в зрелых кардиомиоцитах —

дедифференцировку с последующей пролиферацией. По мнению некоторых исследователей, ПКС – это разновидность ММСК, локализующихся в эпикарде и субэпикарде [39]. В пользу этого свидетельствуют экспрессия у ПКС маркеров CD105 и CD90, характерный для ММСК дифференцировочный потенциал. ПКС впервые клинически исследовали на пациентах с ИКМП (SCIPIO, І фаза) [40]. У 14 больных после терапии эхокардиографически наблюдали увеличение ФВЛЖ на 8,2 %, в отличие от 7 контрольных пациентов. Через 12 месяцев у 9 человек методом кардио-МРТ обнаружили уменьшение размера зоны инфаркта. Однако следует отметить, что в данном исследовании, несмотря на положительный клинический эффект, возникли проблемы с характеризацией ПКС, что привело к отзыву результатов исследования из журнала Lancet [41].

Кардиосферные клетки представляют собой гетерогенную популяцию фибробластоподобных клеток, которые получают из эксплантатов сердца. Они демонстрируют терапевтическую эффективность в доклинических и ранних клинических исследованиях. Однако исследования CADUCEUS [42] и ALLSTAR [43] не показали положительных результатов в терапии ИКМП. Продолжается изучение эффективности применения кардиосферных клеток при неишемической дилатационной КМП [44].

Путем обработки ММСК коктейлем рекомбинантных факторов (TGF-β1, BMP-4, активин-А, ретиноевая кислота, IGF-1, FGF-2, α-тромбин и IL-6) получают кардиопоэтические клетки [45], которые обладают фенотипом сердечных клетокпредшественников. В исследовании СНАRТ-1 [19, 46] оценивался эффект их трансэндокардиальной инъекции при хронической сердечной недостаточности по набору параметров: опросник MLHFQ, дистанция 6-минутной ходьбы, конечно-систолический и конечно-диастолический объем ЛЖ. В результате наблюдали лишь умеренный положительный эффект у пациентов с тяжелой стадией дилатации сердца при количестве инъекций в диапазоне 17–19.

Использование плюрипотентных СК для регенеративной медицины сердца представляет на сегодняшний день наибольший интерес, так как из этих клеток можно получать кардиомиоциты, способные интегрироваться с сердцем пациента. Клинические исследования этих клеток пока ограничены из-за этических соображений и недостаточной изученности. Результаты доклинических исследований на крупных животных свидетельствуют о приживаемости клеток-предшественников сердца, которые получали из эмбриональных СК [44]. Тем не менее их использо-

вание несет проблемы и риски: сложный процесс масштабирования клеток до клинически значимых уровней, необходимость иммуносупрессии для минимизации отторжения трансплантата, онкогенность и, особенно остро, аритмогенез [47]. Этот эффект не проявлялся на мелких животных, у которых ЧСС от 250 до 600 уд/мин, но обнаружен у приматов с ЧСС 120-150 уд/мин. У приматов аритмии протекали бессимптомно и прекращались спустя 2-3 недели, но в экспериментах на свиньях наблюдались летальные исходы [48]. Один из способов решения проблемы аритмогенеза заключается в использовании фибринового пластыря, включающего кардиомиогенные клетки-предшественники, полученные из плюрипотентных клеток, который располагают эпикардиально. Согласно результатам пока единственного клинического исследования I фазы (ESCORT), клетки-предшественники сердца в составе фибринового пластыря не вызывают аритмий и признаков образования опухоли у пациентов с сердечной недостаточностью [49]. Использование ИПСК предпочтительнее по сравнению с эмбриональными СК, так как получение этого типа плюрипотентных клеток путем репрограммирования не создает этических проблем. Доклинические трансплантации исследования кардиомиоцитов, полученных из ИПСК, свидетельствуют об улучшении сердечной функции у приматов [50] и свиней [51]. Перед расширенным внедрением эмбриональных СК и ИПСК в клинические испытания требуется проведение большего количества исследований для понимания, как из этих клеток формировать кардиомиоциты, которые будут способны связываться с резидентными кардиомиоцитами без неблагоприятных последствий.

Комбинированная клеточная терапия - новый многообещающий подход в лечении ССЗ. Эта концепция возникла после обнаружения увеличения количества эндогенных c-kit+ ПКС и активности клеточного цикла после инъекций ММСК в свиные сердца [22]. В результате возникло предположение о синергетическом взаимодействии между ММСК и ПКС в процессе регенерации сердца. Доклинические исследования на модели ИКМП свиней продемонстрировали усиление кардиорепаративных эффектов комбинированных доз аутологичных ПКС и ММСК по сравнению с одними ММСК. Комбинированный продукт улучшил ФВЛЖ на ≈ 7 % по сравнению с 2,9 % при использовании одних только ММСК [52]. Эти доклинические результаты проходят проверку в клинических условиях в исследовании CONCERT-HF (NCT02501811), рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы II, посвященном изучению безопасности и эффекту совместного и раздельного применения аутологичных ММСК и ПКС [53].

Два десятилетия клинических испытаний клеточной терапии ССЗ в фазах I и II показали скромные, а в некоторых случаях и отрицательные результаты. Тем не менее опыт этих исследований сформировал дальнейшую дорожную карту в разработке клеточной терапии сердца. Как оказалось, клеточные продукты первого поколения не способны замещать поврежденный миокард. Однако положительное паракринное действие этих клеток имеет смысл применять в клинике, например, для ослабления симптомов болезни и подготовки пациента к последующим операциям. Большего внимания заслуживают клетки второго поколения и комбинированная клеточная терапия. Целесообразно направить усилия на решение проблем в исследовании плюрипотентных СК, так как их продукты способны участвовать в непосредственной регенерации сердечной ткани.

Онкологические заболевания. Наиболее существенных клинических результатов на сегодняшний день удалось достичь в заместительной ГСК-терапии гемобластозов, как правило, после миелоаблативной терапии [3, 4], которая прочно вошла в клиническую практику несмотря на высокий риск осложнений. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается более чем у 50 % пациентов, представляет собой одну из ключевых проблем данной терапии [54]. Согласно метаанализу L. Zhao et al. [55], применение ММСК при трансплантации ГСК снижает шанс возникновения хронической формы РТПХ, способствует улучшению общей выживаемости. ММСК из пуповинной крови оказались более эффективны, чем из костного мозга. При этом риск развития РТПХ был меньше, если ММСК применялись после трансплантации ГСК, чем до нее.

Важным направлением в лечении онкологических заболеваний является адоптивная клеточная иммунотерапия. Она представляет собой трансплантацию аутологичных иммунных клеток, которые подверглись in vitro размножению и модификации с целью усиления противораковой функции. Наиболее простой с технологической точки зрения является терапия лимфокин-(цитокин-)активированными клетками (ЛАК). Она основана на размножении и активации Т-лимфоцитов, полученных из периферической крови, с последующим введение пациенту. В результате активации Т-клетки приобретают неспецифическую противораковую активность (подобно натуральным киллерам). Клинические испытания ЛАК-терапии I/II фазы проводили при гемобластозах [56], раке желудка [57] и почек [58]. Терапия показала невысокую токсичность.

Иммунный ответ наблюдался лишь у части пациентов. Отмечали тенденцию к повышению средней выживаемости и снижению частоты рецидивов. В целом ЛАК-терапия хорошо показала себя на животных моделях, но пока не продемонстрировала эффективность при клинических испытаниях [59]. Это связывают с низким уровнем цитотоксической активности и экспансии Т-клеток у человека и, как следствие, низкой клеточной дозой на единицу массы тела по сравнению с таковой, испытанной на животных моделях. Возможно, эффективность удастся повысить с помощью подбора более оптимальных факторов активации.

Часто у организма развивается активный противоопухолевый иммунный ответ, который проявляется в проникновении (инфильтрации) лимфоцитов в опухоль (опухоль инфильтрующие лимфоциты, ОИЛ). Это смешанная популяция клеток, основу которой составляют цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к онкоантигенам или компонентам опухолевого микроокружения. Такие клетки можно извлечь из опухоли после ее резекции, размножить in vitro и ввести обратно пациенту. ОИЛ проявляют более выраженную противораковую активность, чем ЛАК [60]. Клинические испытания ОИЛ-терапии проводили при раке шейки матки [61], молочной железы [62], почек [63], легких [64] и наблюдали различную степень иммунной реактивности. Но наилучшие результаты получили при меланоме (общий иммунный ответ на терапию до 50 %) [65, 66]. Недостатком данной терапии является трудозатратность: необходимость резекции опухоли, ее процессинг для извлечения ОИЛ, длительная экспансия. В доклинических исследованиях ОИЛ-терапия показала большую эффективность после химио- или радиотерапии (в результате уменьшения в опухоли популяций лимфоидных и миелоидных регуляторных клеток), но клинически это пока не подтверждено [67].

Многие опухоли не вызывают иммунного ответа организма. С помощью методов генной инженерии можно получить Т-лимфоциты с искусственными рецепторами, способными эффективно распознавать опухолевые антигены или их комбинации. Чаще всего применяют Т-лимфоциты периферической крови с генномодифицированным Т-клеточным рецептором (гТКР) или химерным антигенным рецептором (CAR). rTKP способны распознавать антигены, только связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), в том числе внутриклеточные, а CAR распознают любые поверхностные антигены. CAR представляет собой конструкцию, состоящую из внеклеточного антиген-связывающего домена (аналогичного scFv-фрагменту антител) и внутриклеточных сигнальных доменов [68]. Кроме пептидных антигенов САR способны распознавать углеводные и гликолипидные антигены [60]. В клинических испытаниях гТКР-терапии І/ІІ фазы наблюдали активный иммунный ответ у 19–67 % пациентов при меланоме, синовиальной саркоме, колоректальной аденокарциноме [69–72]. гТКР-терапия может применяться аутологично либо в отношении гистосовместимых пациентов. Она не применима к опухолям, которые не экспрессируют ГКГС.

На 2020 г. зарегистрировано более 200 клинических испытаний CAR Т-терапий. Ее высокая эффективность продемонстрирована на гемобластозах: уровень ремиссии при остром лимфобластном лейкозе и неходжкинских лимфомах достигал 80 % [73, 74]. Эта терапия вышла на рынок под брендовыми названиями Kymriah [75] и Yescarta [76]. Однако ее стоимость на сегодняшний день высока - более 400 тыс. долл. США. Проводятся клинические испытания САР Т-терапии против солидных опухолей [77]. Перспективным считается комбинированная иммунотерапия CAR Т-клетками и ингибиторами контрольных точек, чтобы ограничить защитные опухолевые механизмы и повысить эффективность CAR Т-терапии [78]. Недостатки CAR Т-терапии проистекают из ее преимуществ: усиленная цитотоксическая активность и длительное присутствие в организме [79]. С CAR Т-терапией связаны такие побочные эффекты, как синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), В-клеточная аплазия, синдром распада опухоли и анафилаксия [80]. Синдром высвобождения цитокинов частое и опасное осложнение CAR Т-терапии, связанное с массовой активацией Т-клеток и, как следствие, высвобождением большого числа цитокинов («цитокиновый шторм»); сопровождается лихорадкой, повышением концентрации IL-6 и IFN-у, гипотензией, гипоксией и неврологическиеми симптомами.

Главный и общий недостаток гТКР и CARтерапии заключается в нецелевой токсичности [81]. Например, гТКР против маркеров меланомы атаковали также нормальные меланоциты, клетки сетчатки и внутреннего уха [82]. Для снижения нецелевой токсичности важен аккуратный подбор целевых антигенов, желательно специфических к определенному типу рака. Если это невозможно, то подбирать следует антигены, которые не экспрессируются в жизненно важных тканях.

Общим для терапий на основе различных Т-лимфоцитов (ЛАК, ОИЛ, rTKP, CAR) являются необходимость лимфодеплеции перед введением клеток и поддерживающая терапия IL-2

[65, 83, 84]. Эти меры сопровождаются многочисленными побочными эффектами. Например, лимфодеплеция приводит к краткосрочной лимфо- и нейтропении, которая проходит через 7—10 дней [85].

Дендритные клетки (ДК) – это специализированные антиген-презентирующие клетки. ДК обладают уникальной способностью захватывать, обрабатывать и представлять пептидные фрагменты на своей поверхности. После созревания ДК мигрируют в лимфоузлы, где взаимодействуют с наивными Т-клетками и запускают их дифференцировку в Т-хелперы разных типов. ДК можно использовать для получения противораковых вакцин для стимуляции противоопухолевой антиген-специфичной Т-клеточной цитотоксичности [86]. ДК-вакцина показала свою эффективность при раке предстательной железы (иммунный ответ у 77 % пациентов) и почечноклеточном раке (61 %) [87]. В случае меланомы наблюдали увеличение безрецидивной и общей выживаемости [88]. На рынок вышла первая ДКвакцина для лечения рака простаты – Provenge. В редких случаях ДК-вакцина может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний.

Интересен подход в использовании живых клеток как платформы для доставки противораковых средств. Чаще всего в таком качестве рассматриваются ММСК. Они обладают характерной способностью мигрировать в зону воспаления, включая опухоль [15]. К доставляемым средствам могут относиться цитотоксические препараты, индукторы апоптоза, несущие лекарства микро- или наночастицы, антиангиогенные факторы, иммуномодуляторы и др. [16]. Однако в случае внутривенного введения естественного опухолевого тропизма (<1 % [89]) недостаточно для доставки эффективной дозы препарата [90], а широкое распределение клеток по другим тканям приводит к нецелевой токсичности. Низкий тропизм можно компенсировать внутриартериальным или локальным путем введения [91], доставкой онкотропных вирусов, способных амплифицировать онколитический эффект [92], а нецелевую токсичность - применением неактивных форм препарата, который активируется в опухоли [93, 94]. Все эти подходы находятся либо на доклинической, либо на ограниченной клинической стадии испытаний и пока не могут свидетельствовать о терапевтической эффективности. Есть данные [95], что ММСК способны влиять на прогрессирование опухоли, способствовать образованию метастазов, в том числе в случае опухолей, в норме не склонных к метастазированию. Это является существенным препятствием для применения ММСК в онкологии.

Обсуждение

Открытия в области СК и клеточной терапии в целом привели к невиданному прежде расцвету энтузиазма у биологов и медиков во всем мире. Успех в применении клеточной терапии на животных вызвал естественное желание как можно быстрее реализовать его в клинике и решить прежде неразрешимые проблемы. Был период, когда клеточная терапия считалась панацеей от всех болезней. При этом понимание патофизиологических процессов и механизмов действия терапевтических клеток шло в ущерб скорости развертывания исследований. Все это породило волну многочисленных и плохо обоснованных клинических испытаний, которые во многих случаях привели к отрицательным или неубедительным результатам. Такие скороспелые исследования часто были плохо спланированы, не учитывали эффект плацебо.

У авторов сложилось следующее общее впечатление об эффективности клеточной терапии на фоне тысяч проводимых клинических исследований. В подавляющем большинстве случаев они демонстрируют безопасность и доступность той или иной терапии. Успешные результаты, убедительно доказывающие их эффективность, есть (заместительная ГСК-терапия, CAR Т-клеточная терапия, ДК-вакцина и др.), но они пока малочисленны. Гораздо больше данных об умеренной терапевтической пользе, часто сопоставимой с традиционным лечением. Большинство же результатов демонстрируют низкую эффективность. В целом эффективность клинического этапа по сравнению с доклиническим существенно ниже ожидаемого.

Почему же на модельных организмах терапия работает, а у человека нет? Самое очевидное предположение - физиологические различия между человеком и модельным организмом. При планировании клинического исследования нужно иметь основанное на надежных научных данных четкое представление о физиологических механизмах, задействованных при той или иной клеточной терапии (поведение терапевтических клеток in vivo, характер их воздействия на звенья патогенеза и т.д.), и учитывать межвидовые различия этих механизмов (если они есть). В ряде случаев доклинические исследования целесообразно проводить в несколько этапов: сначала на малых животных моделях (мыши, крысы), а затем на более крупных (например, свиньях), физиологически приближенных к человеку.

Но кроме хотя бы теоретического представления о возможных механизмах воздействия клеточной терапии на патологический процесс,

по нашему мнению, необходимо более детально определиться с объектом воздействия. В течение последних десятилетий накопился большой объем знаний в области биологии клеток, в том числе стволовых. Пришло более зрелое представление о терапевтических клетках как об инструменте (ценном, но одном из многих) в руках медиков, который обладает понятным функционалом и направленностью действия на определенные звенья патогенеза. При этом зачастую подбор пациентов в исследование проводится исходя из определенной нозологический единицы, согласно медицинским классификаторам, с учетом только стадийности и/или активности заболевания. При этом не всегда учитываются превалирующие патогенетические механизмы развития данного патологического процесса в момент воздействия клеточным агентом у конкретного пациента. Например, диабет I типа может развиваться в результате врожденной патологии, метаболического синдрома, травмы, острого панкреатита, химического отравления, аутоиммунного процесса и т.д. Патологические механизмы, формирующие экскреторную недостаточность, разные, соответственно должны различаться подходы лечения на ранних этапах, а нозология по клиническим параметрам одна.

Аналогичная ситуация складывается и в исследованиях, связанных с разработкой принципов клеточной терапии при онкологической патологии и сердечной недостаточности. Например, в случае опухолевого процесса необходимо в каждом конкретном случае установить, какого типа патогенетический механизм задействован. Если нет выработки противоопухолевых антител, то целесообразно «обучить» организм распознавать опухоль, применив, например, ДК-вакцину. Если противораковый иммунитет есть, но слабо выражен, целесообразно провести ex vivo активацию Т-клеток, применив ЛАК- или ОИЛ-терапию. Если иммунофенотип опухоли четко определен, то целесообразно применить CAR или гТКР Т-клеточную терапию.

При дисфункции миокарда для достижения терапевтического эффекта также целесообразно нацеливать клеточную терапию на определенное звено патогенеза. Так, в очаге инфаркта выделяют зону некроза и периинфарктную зону, которая включает ишемизированный и гибернирующий миокард. Ишемизированный миокард поврежден умеренно и не содержит мертвых клеток; при отсутствии обширного инфаркта и стандартной терапии его сократимость может восстановиться в течение нескольких дней. В гибернирующем миокарде дисфункция возникает вследствие хронического снижения кровотока, достаточного для

поддержания жизнеспособности клеток, но в состоянии сниженной метаболической активности, и его функции восстанавливаются дольше (в течение нескольких недель и даже месяцев), что может послужить причиной развития сердечной недостаточности и ИКМП. Поэтому потенциальной мишенью для воздействия терапевтических клеток, механизм действия которых направлен не на заместительную, а на «регуляторную» функцию, является именно гибернирующий миокард [96]. В недавнем исследовании продемонстрировали, что полиглактиновый пластырь с ММСК положительно влияет на гибернирующий миокард за счет усиления эндогенного биогенеза митохондрий [97].

Способ введения - важнейший вопрос для определения оптимальной терапии. Не до конца изученные механизмы действия различных популяций СК делают эту задачу достаточно сложной, но решаемой. Способ введения клеток будет зависеть от требуемого терапевтического эффекта. Например, некоторые исследователи при проведении клинических испытаний в кардиологии рекомендуют использовать трансэндокардиальную инъекцию, а для достижения эффективного паракринного действия – внутрикоронарную [98]. С нашей точки зрения, такой подход является логичным, так как доставка терапевтического клеточного материала при системном введении зависит от адекватности перфузии в зоне интереса. И даже теория «стволовой ниши» не сможет оказать практического эффекта, так как попросту отсутствуют физические условия миграции клеточного субстрата в патологический очаг. В ранних клинических испытаниях ММСК вводили внутривенно, что наиболее удобно, однако при этом не учитывался размер клеток. Диаметр ММСК 15-30 мкм [99], что затрудняет их прохождение через венулы и капилляры (8–20 мкм) [91], поэтому введенные внутривенно ММСК скапливаются в легких, печени и селезенке [100, 101], и до целевой ткани доходят <1 % введенных клеток [89]. Такой размер ММСК связан с условиями культивирования in vitro, так как in vivo размер MMCK ~10 мкм [102]. Возможно, если подобрать условия культивирования ММСК, близкие к физиологическим, и сохранить малый размер клеток, то проблему удастся частично решить [103, 104]. Другим подходом для разрешения проблемы может стать введение вазодилататоров перед трансплантацией клеток [105].

Безусловно, неадекватно подобранный способ введения клеток в зону терапевтического воздействия, без учета происходящих в ней патофизиологических процессов, не только может, но и обязан оказывать негативное воздействие на клинический результат, и приведет к определенным выволам

Еще одна сложная проблема – дозозависимость. В клинических испытаниях часто присутствует эмпирический подбор клеточной дозы. Поэтому целесообразно перед началом клинических исследований выполнить доклинические испытания на крупных животных, которые позволят обоснованно определить эффективную клеточную дозу в зависимости от типа клеток и исследуемой патологии. Например, в случае ЛАК-терапии наращивание достаточного количества клеток для мыши не составляет большого труда, в то время как для человека получить аналогичное дозо-массовое соотношение практически очень сложно. И если для реализации прямого заместительного «протезирующего» эффекта, например, в комбустиологии или в ортопедии, понятие «дозы» еще хоть как-то можно эмпирически определить, то для реализации «стимулирующего» эффекта это сделать сложнее. При этом стоит учитывать, что длительный этап культивирования для получения нужного количества клеток может также сказываться на их терапевтическом потенциале. Клетки при этом могут менять свой фенотип, морфологию и некоторые функции. Это связано с тем, что условия в культуре отличаются от физиологических (другой субстрат и трехмерная конфигурация клеток, характер питания, отличия в составе сигнальных молекул и др.). Клетки испытывают стресс и вынуждены приспосабливаться, теряя часть своих свойств. Кроме того, при длительном культивировании в них могут происходить генетические аберрации, приводящие к клеточной трансформации. Частично решить проблему можно более точным подбором компонентов ростовой среды и обеспечением более физиологичных условий роста (например, путем снижения уровня кислорода в СО₂-инкубаторе).

Часто возникает ситуация, когда похожие клинические испытания демонстрируют неодинаковые, а порой и противоположные результаты. Это может быть связано с отсутствием четких стандартов проведения клинических испытаний клеточной терапии. Клеточный препарат может быть получен из разных тканевых источников (ГСК из костного мозга или пуповинной крови, ММСК из костного мозга или жировой ткани и т.д.), ayтологичного или аллогенного происхождения. В разных исследованиях могут отличаться критерии характеристик клеточного препарата, методы контроля качества, пути введения и концентрация клеток. Причиной разнородности результатов исследований могут быть различия в методах оценки результатов терапии. Например, в ранних клинических исследованиях клеточной терапии сердца для визуализации использовались методы вентрикулографии и эхокардиографии. Применение этих методов вскрыло проблемы с их точностью и вариабельностью. Позже в усовершенствованных испытаниях стали использовать метод кардио-МРТ, который благодаря своей точности уже стал «золотым стандартом» для оценки сердечных показателей. Отдельной проблемой является подбор доноров при аллогенных трансплантациях: количество, возрастной интервал, стадия заболевания, сопутствующие патологии и т.д.

Для получения расширенной картины действия клеточной терапии в клинические исследования стоит включать как можно больше конечных точек, в том числе показатели качества жизни. Например, в области кардиологии снижение натрийуретического пептида В-типа и N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа в ответ на стандартную терапию сердечной недостаточности подтверждает пригодность этих показателей в качестве суррогатных маркеров [106]. Уровни TNF-α и С-реактивного белка стоит использовать в качестве суррогатных конечных точек в клинических испытаниях, так как содержание этих молекул отражает иммунную дисфункцию и окислительное повреждение миокарда [107]. Часто используемые в исследованиях суррогатные конечные точки ФВЛЖ и объем желудочка связаны с клиническими исходами, такими как смертность, количество госпитализаций и сердечных приступов. Поэтому требуется долгосрочная оценка действия лечения.

Все вышесказанное затрудняет сравнение результатов близких по своей сути клинических испытаний и однозначно влияет на выработку суждений об эффективности терапии в целом.

Заключение

Клеточная терапия – направление регенеративное медицины, которое находится на ранних этапах развития. Проведенные клинические исследования ее использования в лечении сердечных, онкологических и других заболеваний не показали прорывных успехов, которые бы уже сегодня изменили рутинную клиническую практику. Некоторые перспективные методы клеточной терапии до сих пор находятся на этапах фаз I/ II и III. Но впечатление о том, что она способна улучшать жизнь пациента, остается обоснованным и убедительным. Уроки, полученные из имеющихся результатов, позволяют отказаться от неэффективных типов клеток или терапевтических подходов и более тщательно спланировать будущие исследования. Практика огульного ограничения исследований в этом направлении заведомо

обречена на провал. Мы столкнулись с фактом, что в ранних клинических исследованиях, которые с точки зрения современных представлений о клеточной терапии должны были быть обречены на провал, наблюдались случаи выраженного клинического эффекта. Возможно, это связано с эффектом плацебо, возможно — с проводимой параллельно стандартной медикаментозной терапией. Возможно... А если нет? Значит, нам еще многое предстоит уточнить и понять. И сделать это без этапа клинических испытаний попросту нереально при самой тщательной проработке доклинических этапов.

Однако перед переходом перспективных доклинических исследований в фазу клинических необходимо аргументировано выбирать тип клеток и форму терапии, проводить тщательный анализ пациентов, с обязательным учетом как патогенеза интересующей нозологии, так и физиологии клеточных трансплантатов и многое другое. Помочь решить эту проблему может создание экспертных координационных органов по вопросу клеточной терапии при том или ином заболевании, которые могли бы разработать соответствующие стандарты и более тщательно консультировать клинические исследования на стадии планирования. Клинические испытания необходимо проводить при условии соблюдения законодательных, а также био- и медико-этических норм. Исследователи должны придерживаться принципов информированности, добровольности и бескорыстности.

Наш анализ эффективности клеточной терапии на основе клинических исследований не может быть полным, так как данный вопрос сложный и разносторонний и выражает главным образом мнение нашей группы. Заболевания выбраны нами в качестве примера и не покрывают всего спектра проводимых клинических исследований. Мы видим, что клеточная терапия, хотя медленно и с трудом, но продолжает развиваться и не является тупиковым направлением. Трудности на ее пути связаны с чрезвычайной сложностью терапевтического объекта, многие аспекты биологии которого еще мало изучены. Мы убеждены, что клеточная терапия, достигнув зрелого технологического состояния, сможет существенно улучшить жизнь пациентов.

Список литературы / References

1. Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S. Advances, challenges, and perspectives in translational stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (10): 6703–6715. doi: 10.1007/s12035-019-1554-x

- 2. O'Connor N.E., Mulliken J.B., Banks-Schlegel S., Kehinde O., Green H. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet*. 1981; 317: 75–78.
- 3. Bozdağ S.C., Yüksel M.K., Demirer T. Adult stem cells and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1079: 17–36. doi: 10.1007/5584 2018 184
- 4. Morgan R.A., Gray D., Lomova A., Kohn D.B. Hematopoietic stem cell gene therapy: progress and lessons learned. *Cell Stem Cell*. 2017; 21 (5): 574–590. doi: 10.1016/j.stem.2017.10.010
- 5. Shapiro A.M.J., Pokrywczynska M., Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13 (5): 268–277. doi: 10.1038/nrendo. 2016.178
- 6. Banerjee M., Bolli R., Hare J. Clinical studies of cell therapy in cardiovascular medicine: recent developments and future directions. *Circ. Res.* 2018; 123 (2): 266–287. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311217
- 7. Sugaya K., Vaidya M. Stem cell therapies for neurodegenerative diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1056: 61–84. doi: 10.1007/978-3-319-74470-4 5
- 8. Yasuhara T., Kameda M., Sasaki T., Tajiri N., Date I. Cell therapy for Parkinson's disease. *Cell Transplant*. 2017; 26 (9): 1551–1559. doi: 10.1177/0963689717735411
- 9. Moradi S., Mahdizadeh H., Šarić T., Kim J., Harati J., Shahsavarani H., Greber B., Moore J.B. Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSC): social, legal, and ethical considerations. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10 (1): 341. doi: 10.1186/s13287-019-1455-y
- 10. Liang X., Ding Y., Zhang Y., Tse H.-F., Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant*. 2014; 23 (9): 1045–1059. doi: 10.3727/096368913X667709
- 11. Burdon T.J., Paul A., Noiseux N., Prakash S., Shum-Tim D. Bone marrow stem cell derived paracrine factors for regenerative medicine: current perspectives and therapeutic potential. *Bone Marrow Res.* 2011; 2011: 207326. doi: 10.1155/2011/207326
- 12. Regmi S., Pathak S., Kim J.O., Yong C.S., Jeong J.H. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: Challenges, opportunities, and future perspectives. *Eur. J. Cell Biol.* 2019; 98 (5-8): 151041. doi: 10.1016/j.ejcb.2019.04.002
- 13. Locatelli F., Algeri M., Trevisan V., Bertaina A. Remestemcel L for the treatment of graft versus host disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13 (1): 43–56. doi: 10.1080/1744666X.2016.1208086
- 14. Kurtzberg J., Prockop S., Teira P., Bittencourt H., Lewis V., Chan K.W., Horn B., Yu L., Talano J.A., Nemecek E., Mills C.R., Chaudhury S. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol.*

- *Blood Marrow Transplant*. 2014; 20 (2): 229–235. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.001
- 15. Kidd S., Spaeth E., Dembinski J.L., Dietrich M., Watson K., Klopp A., Battula V.L., Weil M., Andreeff M., Marini F.C. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging. *Stem Cells*. 2009; 27 (10): 2614–2623. doi: 10.1002/stem.187
- 16. Hagenhoff A., Bruns C.J., Zhao Y., von Lüttichau I., Niess H., Spitzweg C., Nelson P.J. Harnessing mesenchymal stem cell homing as an anticancer therapy. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2016; 16 (9): 1079–1092. doi: 10.1080/14712598.2016.1196179
- 17. Menasche P., Hagege A.A., Scorsin M., Pouzet B., Desnos M., Duboc D., Schwartz K., Vilquin J.T., Marolleau J.P. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet*. 2001; 357 (9252): 279–280. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03617-5
- 18. Mathur A., Arnold R., Assmus B., Bartunek J., Belmans A., Bönig H., Crea F., Dimmeler S., Dowlut S., Fernandez-Aviles F., Galinanes M., Garcia-Dorado D., Hartikainen J., Hill J., Hogardt-Noll A., Homsy C., Janssens S., Kala P., Kastrup J., Martin J., Menasche P., Miklik R., Mozid A., San Roman J.A., Sanz-Ruiz R., Tendera M., Wojakowski W., Ylä-Herttuala S., Zeiher A. The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMI trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2017; 19 (11): 1545–1550. doi: 10.1002/ejhf.829
- 19. Bartunek J., Terzic A., Davison B.A., Filippatos G.S., Radovanovic S., Beleslin B., Merkely B., Musialek P., Wojakowski W., Andreka P., ... CHART Program. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 648–660. doi: 10.1093/eurheartj/ehw543
- 20. Perin E.C., Willerson J.T., Pepine C.J., Henry T.D., Ellis S.G., Zhao D.X., Silva G.V., Lai D., Thomas J.D., Kronenberg M.W., Martin A.D., Anderson R.D., Traverse J.H., Penn M.S., Anwaruddin S., Hatzopoulos A.K., Gee A.P., Taylor D.A., Cogle C.R., Smith D., Westbrook L., Chen J., Handberg E., Olson R.E., Geither C., Bowman S., Francescon J., Baraniuk S., Piller L.B., Simpson L.M., Loghin C., Aguilar D., Richman S., Zierold C., Bettencourt J., Sayre S.L., Vojvodic R.W., Skarlatos S.I., Gordon D.J., Ebert R.F., Kwak M., Moye L.A., Simari R.D.; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUSCCTRN trial. JAMA. 2012; 307 (16): 1717–1726. doi: 10.1001/jama.2012.418
- 21. Van Berlo J.H., Kanisicak O., Maillet M., Vagnozzi R.J., Karch J., Lin S.C., Middleton R.C., Mar-

- ban E., Molkentin J.D. c-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature*. 2014; 509 (7500): 337–341. doi: 10.1038/nature13309
- 22. Hatzistergos K.E., Quevedo H., Oskouei B.N., Hu Q., Feigenbaum G.S., Margitich I.S., Mazhari R., Boyle A.J., Zambrano J.P., Rodriguez J.E., Dulce R., Pattany P.M., Valdes D., Revilla C., Heldman A.W., McNiece I., Hare J.M. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ. Res.* 2010; 107 (7): 913–922. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.222703
- 23. Zhang S., Wang D., Estrov Z., Raj S., Willerson J.T., Yeh E.T. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes in vivo. *Circulation*. 2004; 110 (25): 3803–3807. doi: 10.1161/01.CIR.0000150796.18473.8E
- 24. Quevedo H.C., Hatzistergos K.E., Oskouei B.N., Feigenbaum G.S., Rodriguez J.E., Valdes D., Pattany P.M., Zambrano J.P., Hu Q., McNiece I., Heldman A.W., Hare J.M. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (33): 14022–14027. doi: 10.1073/pnas.0903201106
- 25. Mayourian J., Cashman T.J., Ceholski D.K., Johnson B.V., Sachs D., Kaji D.A., Sahoo S., Hare J.M., Hajjar R.J., Sobie E.A., Costa K.D. Experimental and computational insight into human mesenchymal stem cell paracrine signaling and heterocellular coupling effects on cardiac contractility and arrhythmogenicity. *Circ. Res.* 2017; 121 (4): 411–423. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310796
- 26. Golpanian S., Wolf A., Hatzistergos K.E., Hare J.M. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (3): 1127–1168. doi:10.1152/physrev.00019.2015
- 27. Xiao C., Zhou S., Liu Y., Hu H. Efficacy and safety of bone marrow cell transplantation for chronic ischemic heart disease: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 1768–1777. doi: 10.12659/MSM. 892047
- 28. Xiao W., Guo S., Gao C., Dai G., Gao Y., Li M., Wang X., Hu D. A randomized comparative study on the efficacy of intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells in patients with dilated cardiomyopathy. *Int. Heart J.* 2017; 58 (2): 238–244. doi: 10.1536/ihj.16-328
- 29. Quyyumi A.A., Vasquez A., Kereiakes D.J., Klapholz M., Schaer G.L., Abdel-Latif A., Frohwein S., Henry T.D., Schatz R.A., Dib N., Toma C., Davidson C.J., Barsness G.W., Shavelle D.M., Cohen M., Poole J., Moss T., Hyde P., Kanakaraj A.M., Druker V., Chung A., Junge C., Preti R.A., Smith R.L., Mazzo D.J., Pecora A., Losordo D.W. PreSERVE-AMI: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of intracoronary administration of autologous

- CD34+ cells in patients with left ventricular dysfunction post STEMI. *Circ. Res.* 2017; 120 (2): 324–331. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308165
- 30. Henry T.D., Losordo D.W., Traverse J.H., Schatz R.A., Jolicoeur E.M., Schaer G.L., Clare R., Chiswell K., White C.J., Fortuin F.D., Kereiakes D.J., Zeiher A.M., Sherman W., Hunt A.S., Povsic T.J. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (23): 2208–2216. doi: 10.1093/eurheartj/ehx764
- 31. Hare J.M., Traverse J.H., Henry T.D., Dib N., Strumpf R.K., Schulman S.P., Gerstenblith G., DeMaria A.N., Denktas A.E., Gammon R.S, Hermiller J.B.Jr, Reisman M.A., Schaer G.L., Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (24): 2277–2286. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.055
- 32. Gao L.R., Chen Y., Zhang N.K., Yang X.L., Liu H.L., Wang Z.G., Yan X.Y., Wang Y., Zhu Z.M., Li T.C., Wang L.H., Chen H.Y., Chen Y.D., Huang C.L., Qu P., Yao C., Wang B., Chen G.H., Wang Z.M., Xu Z.Y., Bai J., Lu D., Shen Y.H., Guo F., Liu M.Y., Yang Y., Ding Y.C., Yang Y., Tian H.T., Ding Q.A., Li L.N., Yang X.C., Hu X. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015; 13: 162. doi: 10.1186/s12916-015-0399-z
- 33. Bartolucci J., Verdugo F.J., Gonzalez P.L., Larrea R.E., Abarzua E., Goset C., Rojo P., Palma I., Lamich R., Pedreros P.A., Valdivia G., Lopez V.M., Nazzal C., Alcayaga-Miranda F., Cuenca J., Brobeck M.J., Patel A.N., Figueroa F.E., Khoury M. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ. Res.* 2017; 121 (10): 1192–1204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712
- 34. Hare J.M., Fishman J.E., Gerstenblith G., DiFede Velazquez D.L., Zambrano J.P., Suncion V.Y., Tracy M., Ghersin E., Johnston P.V., Brinker J.A., Breton E., Davis-Sproul J., Schulman I.H., Byrnes J., Mendizabal A.M., Lowery M.H., Rouy D., Altman P., Wong Po Foo C., Ruiz P., Amador A., da Silva J., McNiece I.K., Heldman A.W., George R., Lardo A. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrowderived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012; 308 (22): 2369–2379. doi: 10.1001/jama.2012.25321
- 35. Hare J.M., DiFede D.L., Rieger A.C., Florea V., Landin A.M., El-Khorazaty J., Khan A., Mushtaq M.,

- Lowery M.H., Byrnes J.J., Hendel R.C., Cohen M.G., Alfonso C.E., Valasaki K., Pujol M.V., Golpanian S., Ghersin E., Fishman J.E., Pattany P., Gomes S.A., Delgado C., Miki R., Abuzeid F., Vidro-Casiano M., Premer C., Medina A., Porras V., Hatzistergos K.E., Anderson E., Mendizabal A., Mitrani R., Heldman A.W. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (5): 526–537. doi: 10.1016/j. jacc.2016.11.009
- 36. See F., Seki T., Psaltis P.J., Sondermeijer H.P., Gronthos S., Zannettino A.C., Govaert K.M., Schuster M.D., Kurlansky P.A., Kelly D.J., Krum H., Itescu S. Therapeutic effects of human STRO-3-selected mesenchymal precursor cells and their soluble factors in experimental myocardial ischemia. *J. Cell Mol. Med.* 2011; 15 (10): 2117–2129. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01241.x
- 37. Henry T.D., Pepine C.J., Lambert C.R., Traverse J.H., Schatz R., Costa M., Povsic T.J., Anderson D.R., Willerson J.T., Kesten S., Perin E.C. The Athena trials: autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2017; 89 (2): 169–177. doi: 10.1002/ccd.26601
- 38. Sahoo S., Losordo D.W. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2014; 114 (2): 333–344. doi:10.1161/CIRCRESA-HA.114.300639
- 39. Keith M.C., Bolli R. «String theory» of c-kit(pos) cardiac cells: a new paradigm regarding the nature of these cells that may reconcile apparently discrepant results. *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1216–1230. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305557
- 40. Chugh A.R., Beache G.M., Loughran J.H., Mewton N., Elmore J.B., Kajstura J., Pappas P., Tatooles A., Stoddard M.F., Lima J.A., Slaughter M.S., Anversa P., Bolli R. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation*. 2012; 126 (11, Suppl. 1): 54–64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092627
- 41. The Lancet Editors. Retraction-Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): Initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2019; 393 (10176): 1084. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30542-2
- 42. Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K., Malliaras K., Thomson L.E., Berman D., Czer L.S., Marban L., Mendizabal A., Johnston P.V., Russell S.D., Schuleri K.H., Lardo A.C., Gerstenblith G., Marban E. Intracoronary Cardiosphere-Derived Cells for Heart Regeneration After Myocardial Infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012; 379 (9819): 895–904. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60195-0

- 43. Kapelios C.J., Nanas J.N., Malliaras K. Allogeneic cardiosphere-derived cells for myocardial regeneration: current progress and recent results. *Future Cardiol*. 2016; 12 (1): 87–100. doi: 10.2217/fca.15.72
- 44. Nakamura K., Murry C.E. Function follows form a review of cardiac cell therapy. *Circ. J.* 2019; 83 (12): 2399–2412. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0567
- 45. Behfar A., Yamada S., Crespo-Diaz R., Nesbitt J.J., Rowe L.A., Perez-Terzic C., Gaussin V., Homsy C., Bartunek J., Terzic A. Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (9): 721–734. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.066
- 46. Teerlink J.R., Metra M., Filippatos G.S., Davison B.A., Bartunek J., Terzic A., Gersh B.J., Povsic T.J., Henry T.D., Alexandre B., Homsy C., Edwards C., Seron A., Wijns W., Cotter G., CHART Investigators. Benefit of cardiopoietic mesenchymal stem cell therapy on left ventricular remodelling: results from the Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (11): 1520–1529. doi: 10.1002/ejhf.898
- 47. Stevens K.R., Murry C.E. Human pluripotent stem cell-derived engineered tissues: Clinical considerations. *Cell Stem Cell*. 2018; 22 (3): 294–297. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.015
- 48. Romagnuolo R., Masoudpour H., Porta-Sanchez A., Qiang B., Barry J., Laskary A., Qi X., Masse S., Magtibay K., Kawajiri H., Wu J., Valdman Sadikov T., Rothberg J., Panchalingam K.M., Titus E., Li R.K., Zandstra P.W., Wright G.A., Nanthakumar K., Ghugre N.R., Keller G., Laflamme M.A. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes regenerate the infarcted pig heart but induce ventricular tachyarrhythmias. *Stem Cell Rep.* 2019; 12 (5): 967–981. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.04.005
- 49. Menasche P., Vanneaux V., Hagege A., Bel A., Cholley B., Parouchev A., Cacciapuoti I., Al-Daccak R., Benhamouda N., Blons H., Agbulut O., Tosca L., Trouvin J.H., Fabreguettes J.R., Bellamy V., Charron D., Tartour E., Tachdjian G., Desnos M., Larghero J. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (4): 429–438. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.047
- 50. Shiba Y., Gomibuchi T., Seto T., Wada Y., Ichimura H., Tanaka Y., Ogasawara T., Okada K., Shiba N., Sakamoto K., Ido D., Shiina T., Ohkura M., Nakai J., Uno N., Kazuki Y., Oshimura M., Minami I., Ikeda U. Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature*. 2016; 538 (7625): 388–391. doi: 10.1038/nature19815
- 51. Kawamura M., Miyagawa S., Fukushima S., Saito A., Miki K., Ito E., Sougawa N., Kawamura T., Daimon T., Shimizu T., Okano T., Toda K., Sawa Y. Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by

- the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. *Circulation*. 2013; 128 (11 Suppl 1): 87–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000366
- 52. Karantalis V., Suncion-Loescher V.Y., Bagno L., Golpanian S., Wolf A., Sanina C., Premer C., Kanelidis A.J., McCall F., Wang B., Balkan W., Rodriguez J., Rosado M., Morales A., Hatzistergos K., Natsumeda M., Margitich I., Schulman I.H., Gomes S.A., Mushtaq M., DiFede D.L., Fishman J.E., Pattany P., Zambrano J.P., Heldman A.W., Hare J.M. Synergistic effects of combined cell therapy for chronic ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 1990–1999. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.879
- 53. Bolli R., Hare J.M., March K.L., Pepine C.J., Willerson J.T., Perin E.C., Yang P.C., Henry T.D., Traverse J.H., Mitrani R.D., Khan A., Hernandez-Schulman I., Taylor D.A., DiFede D.L., Lima J.A.C., Chugh A., Loughran J., Vojvodic R.W., Sayre S.L., Bettencourt J., Cohen M., Moye L., Ebert R.F., Simari R.D.; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Rationale and design of the CONCERT-HF (Combination of mesenchymal and c-kit(+) cardiac stem cells as regenerative therapy for heart failure) trial. *Circ. Res.* 2018; 122: 1703–1715. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312978
- 54. Shipounova I.N., Petinati N.A., Bigildeev A.E., Zezina E.A., Drize N.I., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Analysis of results of acute graft-versus-host disease prophylaxis with donor multipotent mesenchymal stromal cells in patients with hemoblastoses after allogeneic bone marrow transplantation. *Biochemistry (Moscow)*. 2014; 79 (12): 1363–1370. doi: 10.1134/S0006297914120104
- 55. Zhao L., Chen S., Yang P., Cao H., Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10 (1): 182. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9
- 56. Laport G.G., Sheehan K., Baker J., Armstrong R., Wong R.M., Lowsky R., Johnston L.J., Shizuru J.A., Miklos D., Arai S., Benjamin J.E., Weng W.K., Negrin R.S. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (11): 1679–1687. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.012
- 57. Jiang J.T., Shen Y.P., Wu C.P., Zhu Y.B., Wei W.X., Chen L.J., Zheng X., Sun J., Lu B.F., Zhang X.G. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6155–6162. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6155
- 58. Liu L., Zhang W., Qi X., Li H., Yu J., Wei S., Hao X., Ren X. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (6): 1751–1759. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2442

- 59. Parkhurst M.R., Riley J.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (19): 6287–6297. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1347
- 60. Rohaan M.W., Wilgenhof S., Haanen J.B.A.G. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019; 474 (4): 449–461. doi: 10.1007/s00428-018-2484-0
- 61. Stevanović S., Draper L.M., Langhan M.M., Campbell T.E., Kwong M.L., Wunderlich J.R., Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Hinrichs C.S. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (14): 1543–1550. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9093
- 62. Lee H.J., Kim Y.A., Sim C.K., Heo S.H., Song I.H., Park H.S., Park S.Y., Bang W.S., Park I.A., Lee M., Lee J.H., Cho Y.S., Chang S., Jung J., Kim J., Lee S.B., Kim S.Y., Lee M.S., Gong G. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (69): 113345–113359. doi: 10.18632/oncotarget.23007
- 63. Andersen R., Westergaard M.C.W., Kjeldsen J.W., Müller A., Pedersen N.W., Hadrup S.R., Met Ö., Seliger B., Kromann-Andersen B., Hasselager T., Donia M., Svane I.M. T-cell responses in the microenvironment of primary renal cell carcinoma-implications for adoptive cell therapy. *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6 (2): 222–235. doi: 10.1158/2326-6066. CIR-17-0467
- 64. Ben-Avi R., Farhi R., Ben-Nun A., Gorodner M., Greenberg E., Markel G., Schachter J., Itzhaki O., Besser M.J. Establishment of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018; 67 (8): 1221–1230. doi: 10.1007/s00262-018-2174-4
- 65. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (13): 4550–4557. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116
- 66. Nguyen L.T., Saibil S.D., Sotov V., Le M.X., Khoja L., Ghazarian D., Bonilla L., Majeed H., Hogg D., Joshua A.M., Crump M., Franke N., Spreafico A., Hansen A., Al-Habeeb A., Leong W., Easson A., Reedijk M., Goldstein D.P., McCready D., Yasufuku K., Waddell T., Cypel M., Pierre A., Zhang B., Boross-Harmer S., Cipollone J., Nelles M., Scheid E., Fyrsta M., Lo C.S., Nie J., Yam J.Y., Yen P.H., Gray D.,

- Motta V., Elford A.R., DeLuca S., Wang L., Effendi S., Ellenchery R., Hirano N., Ohashi P.S., Butler M.O. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol. Immunother*. 2019; 68 (5): 773–785. doi: 10.1007/s00262-019-02307-x
- 67. Goff S.L., Dudley M.E., Citrin D.E., Somerville R.P., Wunderlich J.R., Danforth D.N., Zlott D.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Klebanoff C.A., Hughes M.S., Restifo N.P., Langhan M.M., Shelton T.E., Lu L., Kwong M.L., Ilyas S., Klemen N.D., Payabyab E.C., Morton K.E., Toomey M.A., Steinberg S.M., White D.E., Rosenberg S.A. Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (20): 2389–2397. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7220
- 68. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359 (6382): 1361–1365. doi: 10.1126/science.aar6711
- 69. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009; 114 (3): 535–546. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714
- 70. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nahvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (7): 917–924. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537
- 71. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessman C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezado M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J. Immunother.* 2013; 36 (2): 133–151. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903
- 72. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C., Dudley M.E., Nathan D.A., Feldman S.A., Davis J.L., Mor-

- gan R.A., Merino M.J., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., Phan G.Q., Lim R.M., Wank S.A., Restifo N.P., Robbins P.F., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol. Ther.* 2011; 19 (3): 620–626. doi: 10.1038/mt.2010.272
- 73. Almond L.M., Charalampakis M., Ford S.J., Gourevitch D., Desai A. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17 (5): 263–267. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.027
- 74. Locke F.L., Neelapu S.S., Bartlett N.L., Siddiqi T., Chavez J.C., Hosing C.M., Ghobadi A., Budde L.E., Bot A., Rossi J.M., Jiang Y., Xue A.X., Elias M., Aycock J., Wiezorek J., Go W.Y. Phase 1 Results of ZUMA-1: A multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol. Ther.* 2017; 25 (1): 285-295. doi: 10.1016/j.ymthe.2016.10.020
- 75. Bach P.B., Giralt S.A., Saltz L.B. FDA approval of tisagenlecleucel: promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. *JAMA*. 2017; 318 (19): 1861–1862. doi: 10.1001/jama.2017.15218
- 76. Fala L. Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel) second CAR T-cell therapy approved for patients with certain types of large B-cell lymphoma. *Am. Health Drug Benefits*. 2018; 11: 109–111.
- 77. Mirzaei H.R., Rodriguez A., Shepphird J., Brown C.E., Badie B. Chimeric antigen receptors T cell therapy in solid tumor: challenges and clinical applications. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1850. doi: 10.3389/fimmu.2017.01850
- 78. Mohanty R., Chowdhury C.R., Arega S., Sen P., Ganguly P., Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol. Rep.* 2019; 42 (6): 2183–2195. doi: 10.3892/or.2019.7335
- 79. Kebriaei P. CAR T-cell therapies: Overcoming the challenges and new strategies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17 (Suppl 2): 74–78.
- 80. Bonifant C.L., Jackson H.J., Brentjens R.J., Curran K.J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol. Ther. Oncolytics*. 2016; 3: 16011. doi: 10.1038/mto.2016.11
- 81. Di Stasi A., Tey S.K., Dotti G., Fujita Y., Kennedy-Nasser A., Martinez C., Straathof K., Liu E., Durett A.G., Grilley B., Liu H., Cruz C.R., Savoldo B., Gee A.P., Schindler J., Krance R.A., Heslop H.E., Spencer D.M., Rooney C.M., Brenner M.K. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (18): 1673–1683. doi: 10.1056/NEJMoa1106152
- 82. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J., Binder-Scholl G.K., Smethurst D.P., Gerry A.B., Pumphrey N.J., Bennett A.D., Brewer J.E., Dukes J., Harper J., Tayton-Martin H.K., Jakobsen B.K., Hassan N.J., Kalos M., June C.H.

- Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood.* 2013; 122 (6): 863–871. doi: 10.1182/blood-2013-03-490565
- 83. Linnemann C., Schumacher T.N., Bendle G.M. T-cell receptor gene therapy: critical parameters for clinical success. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (9): 1806–1816. doi: 10.1038/jid.2011.160
- 84. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Hughes M.S., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Topalian S.L., Kammula U.S., Restifo N.P., Zheng Z., Nahvi A., de Vries C.R., Rogers-Freezer L.J., Mavroukakis S.A., Rosenberg S.A. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006; 314 (5796): 126–129. doi: 10.1126/science.1129003
- 85. Haanen J.B. Immunotherapy of melanoma. *EJC Suppl.* 2013; 11 (2): 97–105. doi: 10.1016/j.ejc-sup.2013.07.013
- 86. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat. Rev. Cancer*. 2012; 12 (4): 265–277. doi: 10.1038/nrc3258
- 87. Widén K., Mozaffari F., Choudhury A., Mellstedt H. Overcoming immunosuppressive mechanisms. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (Suppl 7): 241–247. doi: 10.1093/annonc/mdn459
- 88. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж., Хайленко В.А., Киселевский М.В., Вихрова А.С. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями. Вести. РГМУ. 2014; (1): 42–47.
- Titov K.S., Demidov L.V., Shubina I.Zh., Khaylenko V.A., Kiselevsky M.V., Vikhrova A.S. Technologies of cell immunotherapy in treatment of cancer patients. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2014; 1: 42–47. [In Russian].
- 89. Bansal A., Pandey M.K., Demirhan Y.E., Nesbitt J.J., Crespo-Diaz R.J., Terzic A., Behfar A., DeGrado T.R. Novel (89)Zr cell labeling approach for PET-based cell trafficking studies. *EJNMMI Res.* 2015; 5: 19. doi: 10.1186/s13550-015-0098-y
- 90. Levy O., Brennen W.N., Han E., Rosen D.M., Musabeyezu J., Safaee H., Ranganath S., Ngai J., Heinelt M., Milton Y., Wang H., Bhagchandani S.H., Joshi N., Bhowmick N., Denmeade S.R., Isaacs J.T., Karp J.M. A prodrug-doped cellular Trojan Horse for the potential treatment of prostate cancer. *Biomaterials*. 2016; 91: 140–150. doi: 10.1016/j.biomaterials. 2016.03.023
- 91. Krueger T.E.G., Thorek D.L.J., Denmeade S.R., Isaacs J.T., Brennen W.N. Concise review: mesenchymal stem cell-based drug delivery: the good, the bad, the ugly, and the promise. *Stem Cells Transl. Med.* 2018; 7 (9): 651–663. doi: 10.1002/sctm.18-0024
- 92. Dembinski J.L., Spaeth E.L., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Studeny M., Andreeff M., Marini F.C. Reduction of nontarget infection and systemic toxicity

- by targeted delivery of conditionally replicating viruses transported in mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther*. 2010; 17 (4): 289–297. doi: 10.1038/cgt.2009.67
- 93. Denmeade S.R., Isaacs J.T. Engineering enzymatically activated «molecular grenades» for cancer. *Oncotarget*. 2012; 3 (7): 666–667. doi: 10.18632/oncotarget.562
- 94. Von Einem J.C., Guenther C., Volk H.D., Grütz G., Hirsch D., Salat C., Stoetzer O., Nelson P.J., Michl M., Modest D.P., Holch J.W., Angele M., Bruns C., Niess H., Heinemann V. Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells: Results from the phase 1/2 TREAT-ME-1 trial. *Int. J. Cancer*. 2019; 145 (6): 1538–1546. doi: 10.1002/ijc.32230
- 95. Albarenque S.M., Zwacka R.M., Mohr A. Both human and mouse mesenchymal stem cells promote breast cancer metastasis. *Stem Cell Res.* 2011; 7 (2): 163–171. doi: 10.1016/j.scr.2011.05.002
- 96. Kloner R.A. Stunned and hibernating myocardium: where are we nearly 4 decades later? *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (3): e015502. doi: 10.1161/JAHA.119.015502
- 97. Hocum Stone L.L., Swingen C., Wright C., Qi S.S., Rassette M., McFalls E.O., Kelly R.F. Recovery of hibernating myocardium using stem cell patch with coronary bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; In Press. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.073
- 98. Vrtovec B., Poglajen G., Lezaic L., Sever M., Socan A., Domanovic D., Cernelc P., Torre-Amione G., Haddad F., Wu J.C. Comparison of transendocardial and intracoronary CD34+ cell transplantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013; 128 (11 Suppl 1): S42–S49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000230
- 99. Schrepfer S., Deuse T., Reichenspurner H., Fischbein M.P., Robbins R.C., Pelletier M.P. Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (2): 573–576. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.12.019
- 100. Gholamrezanezhad A., Mirpour S., Bagheri M., Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Abdolahzadeh L., Saghari M., Malekzadeh R. In vivo tracking of 111In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis.

- *Nucl. Med. Biol.* 2011; 38 (7): 961–967. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.03.008
- 101. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J., Kota D.J., Ylostalo J., Larson B.L., Semprun-Prieto L., Delafontaine P., Prockop D.J. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009; 5 (1): 54–63. doi: 10.1016/j.stem.2009.05.003
- 102. Toma C., Wagner W.R., Bowry S., Schwartz A., Villanueva F. Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics. *Circ. Res.* 2009; 104 (3): 398–402. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187724
- 103. Zanetti A., Grata M., Etling E.B., Panday R., Villanueva F.S., Toma C. Suspension-expansion of bone marrow results in small mesenchymal stem cells exhibiting increased transpulmonary passage following intravenous administration. *Tissue Eng. Part C. Methods.* 2015; 21 (7): 683–692. doi: 10.1089/ten. TEC.2014.0344
- 104. Alimperti S., Lei P., Wen Y., Tian J., Campbell A.M., Andreadis S.T. Serum-free spheroid suspension culture maintains mesenchymal stem cell proliferation and differentiation potential. *Biotechnol. Prog.* 2014; 30 (4): 974–983. doi: 10.1002/btpr.1904
- 105. Fischer U.M., Harting M.T., Jimenez F., Monzon-Posadas W.O., Xue H., Savitz S.I., Laine G.A., Cox C.S.Jr. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev.* 2009; 18 (5): 683–692. doi: 10.1089/scd.2008.0253
- 106. Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H., Billah B., Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (6): 507–514. doi: 10.1001/archinternmed.2010.35
- 107. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R.A., Felker G.M., Fonarow G.C., Greenberg B., Januzzi J.L.Jr, Kiernan M.S., Liu P.P., Wang T.J., Yancy C.W., Zile M.R. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (22): e1054–e1091. doi: 10.1161/CIR.00000000000000490

Сведения об авторах:

Андрей Геннадьевич Попандопуло, д.м.н., проф., e-mail: pag.lctc@mail.ru

Виктор Васильевич Турчин, e-mail: turchin.dn@mail.ru Максим Витальевич Солопов, e-mail: mxsolopov@yandex.ru Виктория Валерьевна Буше, к.б.н., e-mail: dolchivita@i.ua

Information about the authors:

Andrei G. Popandopulo, doctor of medical sciences, professor, e-mail: pag.lctc@mail.ru

Victor V. Turchyn, e-mail: turchin.dn@mail.ru **Maxim V. Solopov**, e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Victoria V. Bushe, candidate of biological sciences, e-mail: dolchivita@i.ua

Поступила в редакцию 09.11.2020 Принята к публикации 19.01.2021 Received 09.11.2020 Accepted 19.01.2021 УДК 577.112.389.5/.6/.175.722:57.05

Роль С-пептида проинсулина в регуляции инсулиновой сигнальной системы (систематический обзор)

О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин

НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

С-пептид является фрагментом проинсулина, в результате отщепления которого образуется активный инсулин. За последние годы появилась новая информация, свидетельствующая о том, что С-пептид участвует не только в процессинге инсулина в секреторных гранулах панкреатических β-клеток, но и оказывает важное регуляторное влияние на функции многих органов и тканей. С-пептид осуществляет физиологические эффекты через сигнальные пути, связываясь со специфическим рецептором на клеточной мембране. Внутриклеточная передача сигналов происходит через G-белок и Ca²⁺-зависимые пути, что приводит к активации и повышенной экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, Na⁺/K⁺-ATP-азы и факторов транскрипции, участвующих в апоптозе, противовоспалительных и других внутриклеточных защитных механизмах. Одним из наиболее важных физиологических эффектов С-пептида является регулирование и модифицирование сигнальных механизмов инсулина. Показано, что характер влияния С-пептида на инсулиновую сигнальную систему зависит от концентрации гормона: при низком уровне последнего рецептор С-пептида связывается с G_{1/0}-белками, что приводит к усилению активации индуцированных инсулином процессов, при высоком взаимодействует с G_{q/11}-белками, вследствие чего активируется протеинкиназа С и ослабляются каскады передачи сигналов, связанных с инсулином. В данном обзоре представлены новые факты, свидетельствующие об участии С-пептида в регуляции инсулиновой сигнальной системы.

Ключевые слова: С-пептид проинсулина, инсулин, сигнальные системы, регуляция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Потеряева О.Н., e-mail: olga Poteryaeva@mail.ru

Для цитирования: Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Роль С-пептида проинсулина в регуляции инсулиновой сигнальной системы (систематический обзор). Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 33–43. doi: 10.18699/SSMJ20210103

The role of C-peptide in regulation of the insulin signaling system (systematic review)

O.N. Poteryaeva, I.F. Usynin

Institute of Biochemistry of Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The C-peptide is a fragment of proinsulin, the cleavage of which forms active insulin. In recent years, new evidence has emerged indicating that C-peptide is involved not only in the processing of insulin in the secretory granules of pancreatic β -cells, but also has an important regulatory effect on the functions of many organs and tissues. C-peptide mediates physiological effects through signaling pathways by binding to a specific receptor on the cell membrane. Intracellular signaling occurs through the G-protein and Ca²⁺- dependent pathways, which leads to the activation and increased expression of endothelial nitric oxide synthase, Na⁺/K⁺-ATPase, and important transcription factors involved in apoptosis, anti-inflammatory and other intracellular defense mechanisms. One of the most important physiological effects of C-peptide is the regulation and modification of insulin signaling mechanisms. The nature of the effect of C-peptide on the insulin signaling system depends on the concentration of insulin. It is assumed that under conditions of low insulin levels, the C-peptide receptor binds to $G_{i/o}$ -proteins and leads to increased activation of processes induced

DOI: 10.18699/SSMJ20210103

by insulin. In this case, the C-peptide acts as insulin-mimetic peptide. Under high insulin conditions, the C-peptide receptor binds to $G_{q/11}$ -proteins and leads to activation of protein kinase C with subsequent weakening of insulin-related signaling cascades. This review presents new facts indicating the participation of C-peptide in the regulation of the insulin signaling system.

Key words. C-peptide, insulin, signaling systems, regulation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Poteryaeva O.N., e-mail: olga Poteryaeva@mail.ru

Citation: Poteryaeva O.N., Usynin I.F. The role of C-peptide in regulation of the insulin signaling system (systematic review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 33–43. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210103

Ввеление

В настоящее время все этапы синтеза проинсулина, инсулина и С-пептида окончательно установлены. Инсулин вырабатывается β-клетками поджелудочной железы, главным стимулом к его синтезу и выделению служит повышение концентрации глюкозы в крови. В коротком плече 11-й хромосомы человека локализован ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина – белка массой 11,5 кДа, состоящего из 110 аминокислотных остатков (АКО). Препроинсулин включает в себя последовательно расположенные сигнальный пептид, цепи А и В и соединительный пептид, или С-пептид. Для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную липидную мембрану эндоплазматического ретикулума необходимо отщепление сигнального пептида (24 АКО), после чего образуется молекула проинсулина, из которого в дальнейшем в процессе созревания протеолитическим путем вырезается С-пептид, при этом молекула разделяется на инсулин и инертный пептидный остаток [1].

С-пептид (от англ. connecting peptide) состоит из 31 АКО, имеет формулу $C_{112}H_{179}N_{35}O_{46}$ и молярную массу 3020,29 г/моль [2]. Он несет отрицательный заряд и в физиологических условиях не имеет третичной структуры. Изоэлектрическая точка (рІ) С-пептида равна 3,45 из-за большого числа отрицательно заряженных АКО. Не содержит ароматических аминокислот, проявляя хорошую растворимость в водных растворителях [3, 4]. С-пептид попадает в кровь в концентрации, эквимолярной концентрации инсулина. Период полувыведения инсулина из плазмы крови составляет 2-3 мин, а С-пептида - около 30 мин. Основная часть инсулина (80 %) подвергается протеолитическому распаду в печени, остальная часть – в почках, жировых и мышечных клетках. С-пептид главным образом катаболизируется в почках, при этом его небольшая часть выделяется с мочой. По содержанию С-пептида в крови можно косвенно судить об инсулин-секретирующей способности островкового аппарата поджелудочной железы [3].

Значительное количество информации посвящено структуре и функциям инсулина, его рецептору и последствиям нарушения инсулиновой сигнальной системы. Однако литературы, рассматривающей регуляторную и диагностическую роль исходной молекулы проинсулина и образующегося из него С-пептида, недостаточно. Роль проинсулина в регуляции метаболических путей и сохранении функциональной активности клеток в физиологических условиях, в процессе старения и при патологии обсуждалась в недавнем обзоре [5]. Ранее считалось, что основной функцией С-пептида на этапе синтеза биологически активной молекулы инсулина является стабилизация ее структуры за счет правильной укладки его А- и В-цепей и их сшивки дисульфидными связями. Взаимодействие N-концевого участка С-пептида с инсулином обеспечивает правильное сворачивание всей молекулы и ее сохранение в биологически активной форме в секреторных гранулах β-клеток. В отсутствие С-пептида и катионов цинка синтезированный de novo инсулин быстро агрегирует с образованием амилоидоподобных фибрилл, что приводит к гибели β-клеток и развитию сахарного диабета (СД) [4, 6]. Цель данного обзора – дать представление о С-пептиде как о биоактивной эндогенной молекуле, которая не только участвует в процессинге инсулина в секреторных гранулах панкреатических β-клеток, но и оказывает важное регуляторное влияние на инсулиновую сигнальную систему.

С-пептид – эндогенный пептид с собственной биологической активностью. В течение многих лет С-пептид считался биологическим побочным продуктом процессинга инсулина. За последние годы появилось много новой инфор-

мации, свидетельствующей о том, что он обладает собственной биологической активностью и терапевтическим потенциалом. Обсуждаются физиологические эффекты С-пептида, свидетельствующие о его положительном влиянии на функции многих органов и тканей, в том числе почки, нервную систему, сердце, сосудистый эндотелий и микроциркуляцию крови. Свое положительное влияние С-пептид оказывает на ранних стадиях развития функциональных и структурных нарушений, вызванных СД [7]. Физиологические эффекты С-пептида описаны в монографии [2] и обзоре [8].

Действие С-пептида на ткани осуществляется через внутриклеточные сигнальные пути после связывания со специфическим рецептором на клеточной мембране [3, 9]. Далее передача сигналов осуществляется через G-белки и Ca²⁺-зависимые пути, что приводит к активации и повышенной экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), Na⁺/K⁺-ATP-азы и транскрипционных факторов (PPARγ, GREB, ATF-1/2, NF-кВ), участвующих в противовоспалительных, антиоксидантных, антиапоптотических и других внутриклеточных защитных механизмах [2, 8].

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения установили, что С-пептид оказывает защитное действие на функцию почек при диабетической нефропатии. Его основные положительные эффекты проявляются в виде уменьшения скорости фильтрации, протеинурии и альбуминурии, экспрессии коллагена подоцитами, экспансии мезангиального матрикса и почечной гипертрофии [10]. Благодаря С-пептиду происходило улучшение функциональной активности почек за счет активации Na+/K+-АТФ-азы и эндотелиальной синтазы NO в эфферентных артериолах и снижения апоптоза в проксимальных почечных канальцах. По мнению исследователей, С-пептид, обладая благотворным влиянием на почки, может быть использован как нефропротектор при СД [11, 12].

В физиологических концентрациях С-пептид улучшает функцию периферической нервной системы при СД 1 типа посредством NO-чувствительного нейроваскулярного механизма или путем активации Na+/K+-ATФазы, способствуя тем самым снижению задержки Na+ и частичному устранению внутриаксонального отека. В результате стимуляции С-пептидом транскрипционных факторов, регулирующих цитопротекторные, антиапоптотические и противовоспалительные клеточные эффекты, происходит восстановление нарушенной структуры миелиновых волокон периферической нервной ткани

[7]. Введение С-пептида животным с экспериментальным диабетом или пациентам с СД 1 типа заметно увеличивало скорость проведения нервного импульса или снижало порог восприятия вибрации [13].

Лечение С-пептидом мышей со стрептозотоциновым диабетом предотвращает у них развитие ретинопатии: уменьшается проницаемость сосудов, что предупреждает макулярный отек, развитие множественных геморрагий и активацию нейродегенеративных процессов в сетчатке [7]. Интравитреальное введение С-пептида мышам ингибирует проникновение в сетчатку декстрана, меченного флуоресцентным красителем FITC, что свидетельствует о восстановлении гематоретинального барьера. С-пептид ингибирует генерацию активных форм кислорода (АФК), опосредованную фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Подобный эффект наблюдали при использовании моноклональных антител к VEGF и соединений, нейтрализующих АФК (N-ацетилцистеин и тролокс). Заместительная терапия С-пептидом является перспективной терапевтической стратегией для профилактики диабетической ретинопатии путем ингибирования проницаемости сосудов, опосредованной АФК [14]. В клетках ARPE-19 пигментного эпителия сетчатки человека С-пептид усиливал экспрессию генов, необходимых для функционирования этих клеток, что предотвращало передифференцировку их по мезенхимоподобному фенотипу в условиях высокого уровня глюкозы [15]. Выявлена отрицательная корреляция между содержанием С-пептида в крови у пациентов с СД 2 типа и развитием тяжелых форм диабетической ретинопатии [16]. Эти факты подтверждают возможность использования С-пептида в качестве эффективного агента для лечения диабетической болезни глаз.

В условиях *in vitro* и *in vivo* показано, что в эндотелиальных клетках С-пептид смягчает вызванные гипергликемией воспалительные реакции, нормализуя уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов в плазме крови. С-пептид замедляет или предотвращает апоптоз путем ингибирования НАДФН-оксидазы, снижения активности каспазы-3 и индукции синтеза антиапоптотического белка Bcl-2. Кроме того, С-пептид ингибирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, что в конечном итоге снижает риск развития микрососудистых осложнений при СД [7].

В физиологических концентрациях С-пептид уменьшает образование АФК в эндотелиальных клетках у мышей с диабетом, индуцированным

стрептозотоцином. Этот эффект опосредован ингибированием НАДФН-оксидазы, являющейся основным источником генерации АФК в присутствии высокой концентрации глюкозы (С-пептид ингибировал активность фермента на 25 % [17]), а также подавлением активности проапоптотического фермента трансглутаминазы-2 [18] или модуляцией деятельности АМФ-активируемой протеинкиназы [19].

Трудно представить физиологическую или патофизиологическую ситуацию, в которой клетки in vivo подвергались бы воздействию С-пептида в отсутствие инсулина. Однако у больных СД 1 типа нарушается секреция обеих молекул, при этом они получают только инсулиновую терапию, без замены С-пептида. У пациентов потеря С-пептида, по-видимому, не вызывает каких-либо немедленных вредных эффектов, однако у большинства из них в какой-то момент жизни, обычно через десять или более лет после начала заболевания, развивается микрососудистая дисфункция (ретинопатия, невропатия, нефропатия или нарушения в заживлении ран), что позволяет предположить важность участия С-пептида в длительном поддержании эндотелиальной функции [20]. Интересно, что у пациентов с СД 1 типа более высокий уровень С-пептида в плазме крови положительно и достоверно коррелирует со снижением частоты эндотелиальной дисфункции и возникновением микрососудистых заболеваний [21, 22]. С-пептид, вводимый в течение трех месяцев в качестве заместительной терапии больным с ранними признаками диабетической невропатии, восстанавливает микрососудистую дисфункцию и улучшает состояние нервной системы, что также является доказательством его роли в нормальной функции эндотелия [3, 23].

Специфическое связывание С-пептида с клеточными мембранами. Многочисленные исследования показали, что С-пептид специфически связывается с множеством типов клеток, включая фибробласты кожи человека, клетки почечных канальцев и эндотелиоциты [7]. Имеются доказательства, подтверждающие специфическое взаимодействие С-пептида с мембранами через клеточный рецептор GRP146 [15], инсулин же опосредует свой сигнал через рецепторную тирозинкиназу [24]. На клетках почечных канальцев человека установлено, что меченый родамином С-пептид вытесняется из мембранной фракции клетки избытком немеченого С-пептида и его С-концевого пентапептида, но не инсулином, проинсулином, нейропептидом Ү, инсулиноподобными факторами роста (IGF-I, IGF-II), что свидетельствует о специфичности его связывания. Показано, что С-пептид и его С-концевой пентапептид связываются с рецептором клеточной мембраны, функционально сопряженным с G-белками ингибирующего типа ($G_{i/o}$). Обработка коклюшным токсином (ингибитор $G_{i/o}$ -белков) значительно угнетала специфическое связывание С-пептида с мембраной [2, 25].

Эксперименты подтверждают существование специального рецептора для С-пептида (G-protein-coupled receptor, GPCR). Предполагают, что рецептор GRP146 непосредственно вовлечен в реализацию регуляторных эффектов С-пептида. Методом поэтапного нокдауна GRP146 продемонстрировано, что влияние С-пептида на внутриклеточную передачу сигнала блокируется малыми интерферирующими РНК (siRNA). Инкубация с антителами к внеклеточному домену GPR146 полностью блокировала влияние С-пептида, но не инсулина, на высвобождение АТФ из эритроцитов человека [26]. Рецептор GRP146, состоящий из 333 АКО, относится к суперсемейству рецепторов серпантинного типа, семь раз пронизывающих плазматическую мембрану, и функционально взаимодействует с гетеротримерными G-белками [27]. Анализ его первичной структуры, проведенный с помощью программы Basic Local Alignment Search Tool (BLASTp), выявил умеренную гомологию (от 20 до 24 %) рецептора GRP146 с хемокиновыми рецепторами, рецепторами интерлейкина-8, бомбезина, тахикинина, соматостатина, ангиотензина-ІІ, нейрокинина и ряда других пептидных гормонов. Степень идентичности с эстрогеновым рецептором GRP30 составила до 44% [2]. Однако попытки идентифицировать взаимосвязь С-пептида с этим рецептором пока остаются безуспешными.

Регуляция С-пептидом инсулиновой сигнальной системы. Установлено, что С-пептид модифицирует сигнальные механизмы, которые обычно связаны с рецептором инсулина, характер этого влияния зависит от стехиометрического соотношения С-пептида и инсулина: в присутствии высоких концентраций последнего С-пептид ингибирует инсулиновую сигнальную систему, при низких концентрациях гормона - повышает, действуя как инсулиномиметик. В основе активирующего эффекта С-пептида лежит его способность вызывать диссоциацию неактивных гексамерных комплексов инсулина [2, 28]. Во время биосинтеза проинсулин собирается в секреторных гранулах, где присутствует в виде растворимых гексамеров, содержащих Zn²⁺ и Ca²⁺; при отщеплении С-пептида растворимость изменяется, и они кристаллизуются. Чтобы быть биологически активным, инсулин должен быть в мономерной форме.

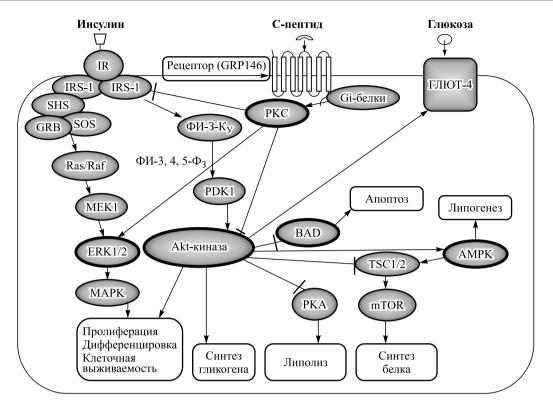


Рис. 1. Предполагаемые пути пересечения сигнальных каскадов С-пептида и инсулина (адаптировано из [20]). С-пептид пересекается с инсулиновыми сигнальными каскадами в нескольких точках (выделены жирным шрифтом). Активирование протеинкиназы С, Акt-киназы, РІЗК (ФИ-3,4,5-Ф₃) регулирует множественные метаболические события, а также пролиферацию, рост и выживание клеток. IR — инсулиновый рецептор; IRS-1 — инсулинорецепторный субстрат-1; ГЛЮТ-4 — глюкозный транспортер 4 типа; АМРК — АМФ-активируемая протеинкиназа; Акt-киназа — протеинкиназа В; РКС — протеинкиназа С; РКА — протеинкиназа А; ВАD — белок; обладающий проапоптотическим действием

Fig. 1. A suggested schema of C-peptide and insulin signaling cascades intersection (adapted from [20]). C-peptide intersects with insulin signaling pathways at several points (shown in bold). Activation of protein kinase C, Akt kinase, P13K regulates multiple metabolic events, as well as cell proliferation, growth and survival. IR – insulin receptor; IRS-1 – insulin receptor substrate 1; ГЛЮТ4 – glucose transporter type 4; AMPK – AMP-activated protein kinase; Akt-киназа – protein kinase B; PKC – protein kinase C; PKA – protein kinase A; BAD – pro-apoptotic protein

Предполагают, что С-пептид функционирует как шаперон, предотвращающий агрегацию зрелого инсулина. Некоторые катионы, в том числе Zn²⁺, Ca²⁺, Fe²⁺, Cr³⁺, повышают эффективность взаимодействия С-пептида с комплексами инсулина, в то время как удаление этих катионов с помощью комплексообразователей (ЭДТА), напротив, препятствуют этому взаимодействию. Для разрушения олигомеров инсулина важен N-терминальный конец С-пептида 1-11, включая Glu11 [28].

Наряду с этим С-пептид модулирует функциональную активность инсулинового сигналинга на различных его этапах: на уровне инсулинового рецептора (ИР), инсулинорецепторного субстрата-1 (IRS-1), фосфатидилинозитол-3-киназы (РІЗК), митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), Акт-киназы (протеинкиназа В, АКТ). Потенциально возможные взаимодействия между С-пептидом и инсулином представлены на рис. 1 [20].

Инсулин связывается со специфическим ИР и проявляет нисходящие эффекты посредством стимуляции РІЗК, АКТ, АМРК и МАРК-пути. Все эти пути, являясь ответственными за множественные метаболические события при действии инсулина, также служат мишенями для действия С-пептида через протеинкиназу С. С-пептид может взаимодействовать с индуцированными инсулином сигнальными каскадами в нескольких точках (см. рис. 1, выделены жирным шрифтом).

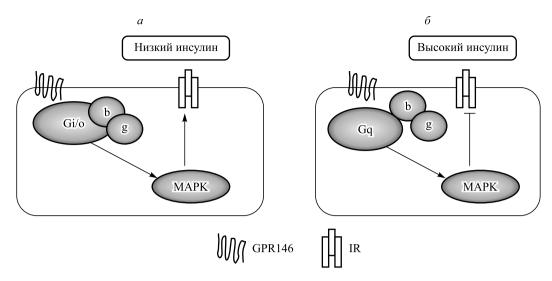


Рис. 2. Предполагаемая модель участия C-пептида в модулировании передачи сигналов инсулина (адаптировано из [20]). В условиях низкой концентрации инсулина (а) C-пептид через специфический рецептор связывается с белками Gi/o, что приводит к усилению активации связанных с инсулином сигнальных путей MAPK (включая активацию нижестоящего АКТ). В условиях высокого уровня инсулина (b) рецептор C-пептида связывается с Gq с последующей активацией протеинкиназы C и ослаблением каскадов передачи сигналов, связанных с инсулином

Fig. 2. A suggested modelfor the involvement of C-peptide in modulating insulin signaling (adapted from [20]). In low insulin concentration (a), C-peptide binds through a specific receptor to Gi/o proteins, which leads to an increase in the activation of insulin-associated MAPK signaling pathways (including the activation of downstream AKT). In high insulin conditions (b), C-peptide receptor binds to Gq, resulting in subsequent PKC activation, followed by a weakening of insulin-related signaling pathways

Показано, что С-пептид усиливает фосфорилирование тирозина IRS-1, что способствует индукции РІЗК и АКТ [29]. Результатом активации АКТ являются транслокация в плазматическую мембрану транспортера GLUT4 с последующей стимуляцией захвата глюкозы клетками, а также регуляция других метаболических эффектов (см. рис. 1). Модулирование ERK1/2-пути С-пептидом ведет к фосфорилированию ряда факторов транскрипции (РРАКү, GREB, ATF-1/2, NF-кВ), которые контролируют пролиферацию, рост и выживание клеток (см. рис. 1) [20].

Механизм функционирования С-пептида и инсулина пока полностью не установлен. Возможно, они взаимодействуют на уровне пептидов, действуя как аллостерические модуляторы своих рецепторов. Вероятно, что С-пептид регулирует эффекты инсулина внутриклеточно на уровне вторичных сигнальных молекул. Предполагаемый рецептор С-пептида, GPR146, очевидно, участвует в переключении G-белка в зависимости от концентрации инсулина [15]. Таким образом, С-пептид, действуя через специфический рецептор, может либо усиливать, либо ослаблять передачу сигналов инсулина посредством активации или ингибирования соответствующих

нижестоящих сигнальных молекул. В условиях уменьшения содержания инсулина (рис. 2) рецептор GPR146 связывается с $G_{i/o}$ -белками, что приводит к индукции связанных с гормоном сигнальных путей МАРК, включая активацию АКТ. При высоких концентрациях инсулина рецептор взаимодействует с $G_{q/11}$ -белками, стимулируя протеинкиназу С с последующим ослаблением передачи сигналов, связанных с инсулином [20].

Инсулиномиметическое действие С-пептида. Синергизм. Молекулярные механизмы инсулиномиметического действия С-пептида были исследованы в клетках скелетных мышц крыс. На клеточных культурах миобластов L-6 и миоцитов L-6 показано, что синтетический крысиный С-пептид в физиологических концентрациях (0.3–3.0 нМ) стимулирует тирозинкиназу ИР. фосфорилирование тирозина IRS-1, активность PI3K, фосфорилирование МАРК. Скремблированный С-пептид (вариант с рандомизированной последовательностью тех же АКО, он же контроль) не оказывал никаких эффектов. Ингибитор РІЗК вортманнин блокировал синтез гликогена, индуцированный С-пептидом. Установлено, что при низкой концентрации инсулина (до 10 нМ), в отличие от высокой (100 нм), С-пептид усиливал метаболические эффекты гормона. Интересно, что инсулин в дозе 100 нМ максимально увеличивал синтез гликогена, что в присутствии С-пептида достигалось при меньшей концентрации гормона (10 нМ). Аналогичный эффект получен при поглощении [14C]-метиламиноизомасляной кислоты [29].

На синергизм действия указывают данные о совместном влиянии инсулина и С-пептида на экспрессию мРНК c-Fos (ген раннего реагирования) в культуре клеток ARPE-19. Монослой эпителиальных клеток ARPE-19 образует гематоретинальный барьер и играет важную метаболическую роль в сетчатке. Комбинация 1 нМ инсулина и 1нМ С-пептида почти в четыре раза усиливала экспрессию мРНК c-Fos, в то время как обработка молекулами по отдельности характеризовалась очень низкой эффективностью. Кроме того, при высокой концентрации глюкозы (25 мМ) эффект полностью отсутствовал, что предполагает зависимость передачи сигналов С-пептидом в клетках этого типа от концентрации внеклеточной глюкозы и от его взаимодействия с инсулином [15].

В клетках нейробластомы SH-SY5Y человека в присутствии инсулина (4 нМ) С-пептид (3 нМ) проявлял синергетический эффект на пролиферацию клеток и разрастание нейритов. С-пептид значительно увеличивал аутофосфорилирование ИР, стимулировал активацию PI3K и митогенактивированного белка р38, усиливал экспрессию и транслокацию NF-кВ, активировал экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2. В условиях интенсивного апоптоза, индуцированного высокой концентрацией глюкозы, С-пептид усиливал антиапоптотическое действие инсулина [30]. У пациентов с СД 1 типа без структурных повреждений сетчатки обнаружено проникновение флуоресцеина через гематоретинальный барьер, что считается ранним показателем повреждения сосудов сетчатки. При совместном введении инсулина и С-пептида попадание метки в сетчатку глаза было на 30 % меньше, чем при монотерапии инсулином [31].

Ранние исследования продемонстрировали, что физиологические концентрации С-пептида пролонгируют гипогликемическое состояние, вызванное действием инсулина. Показано, что С-пептид человека дозозависимо стимулирует транспорт глюкозы в скелетных мышцах человека через механизм, независимый от ИР и активности тирозинкиназы. Катехоламины не оказывали влияния на транспорт глюкозы, опосредованный С-пептидом, в отличие от инсулина [32]. У крыс со стрептозотоциновым диабетом физиологические концентрации С-пептида пролонгировали

гипогликемическое состояние, вызванное инсулином, и значительно (на 80-90 %) увеличивали утилизацию глюкозы, чего не наблюдалось у здоровых контрольных крыс. Увеличение содержания С-пептида не дало дополнительных эффектов [33], что связано с относительно небольшим количеством и высокой аффинностью его рецепторов на клеточных мембранах, благодаря чему достигается насыщение при низких концентрациях С-пептида [13]. Показано, что у крыс с СД 1 типа совместное интраназальное введение инсулина и С-пептида значительно усиливало гипогликемический эффект при отсутствии заметных изменений концентрации инсулина в кровотоке. Уровень глюкозы при лечении только инсулином снижался на 39 %, при совместном введении – на 58 % [6].

У крыс подкожное комбинированное введение инсулина и С-пептида приводило к повышению биоактивности инсулина на уровне тканевого поглощения глюкозы, внутриклеточной сигнализации и активации ферментов [34]; эугликемический гиперинсулинемический клэмп позволил определить увеличение (на 35 и 50 % соответственно по сравнению с отдельными инъекциями инсулина или С-пептида) скорости захвата глюкозы тканями за счет активации фосфорилирования АКТ и киназы 3β-гликогенсинтазы. Эти эффекты, вероятно, осуществлялись благодаря усилению С-пептид-опосредованной дезагрегации гексамерного инсулина в его мономерную, биологически активную форму. В эксперименте использовали инсулин для клинического применения, который присутствует в гексамерной форме. Интересно, что введение аналога инсулина «Лизпро» с ультракоротким действием и С-пептида не приводило к вышеперечисленным эффектам. В данной модификации инсулина лизин и пролин «переставлены» местами (LysB28 и ProB29), в результате чего связывание гормона с рецептором не изменяется, но блокируется или уменьшается его агрегация в гексамеры. В результате того, что инсулин частично или полностью дезагрегирован, дальнейшее влияние С-пептида на его агрегацию не ожидается [34]. Кроме того, в исследовании in vitro с использованием поверхностного плазмонного резонанса (surface plasmon resonance, метод определения констант связывания макромолекул) и масс-спектрометрии показано, что С-пептид в диапазоне 10-50 мкМ облегчает дезагрегацию гексамерного инсулина, что может увеличивать биодоступность гормона [35].

При проведении эугликемического клэмпа у пациентов СД 1 типа введение С-пептида в концентрации 0,8 нМ сопровождалось увеличением утилизации глюкозы на 25 % за счет усиления ее

захвата мышцами или снижения глюконеогенеза в печени [36], первый путь подтвержден при прямом измерении поглощения глюкозы в мышцах предплечья [31].

В двойном слепом рандомизированном исследовании пациенты СД 1 типа получали обычный инсулин, смешанный с эквимолярным количеством биосинтетического человеческого С-пептида в течение одного месяца в виде подкожных инъекций с использованием инсулиновой помпы. В конце исследования у больных достоверно снижалось содержание фруктозамина и гликированного гемоглобина; концентрация глюкозы в крови натощак, как правило, также была ниже в группе, получавшей инсулин и С-пептид. У лиц, получавших только инсулин, статистически значимых изменений не продемонстрировано [31]. Более поздние клинические наблюдения также показали, что совместное введение инсулина и С-пептида путем подкожной инфузии в течение одного месяца пациентам с СД 1 типа приводит к улучшению гликемического контроля и снижению потребности в инсулине. Этот физиологический эффект усиления биодоступности инсулина был интерпретирован вкладом С-пептида на дезагрегацию гормона в месте введения инсулина с образованием его мономеров [35].

Возможно, что при введении С-пептида происходит локальное высвобождение NO, приводящее к усилению подкожного кровотока, что, в свою очередь, может увеличить абсорбцию инсулина и, следовательно, утилизацию глюкозы [37]. Интересно, что в гладкомышечных стенках артериол влияние С-пептида на расширение сосудов наблюдали только в присутствии низких концентраций инсулина [38]. L-NMMA (N^G-monomethyl-L-arginine), известный ингибитор NO-синтазы, блокировал на 85 % утилизацию глюкозы, вызванную С-пептидом, что подтверждает данную гипотезу [32]. Позднее было показано, что С-пептид, как и инсулин, стимулирует концентрационнозависимую индукцию транскрипционной активности PPARy (peroxisome proliferator-activated receptor γ). Последние улучшают чувствительность тканей к инсулину и повышают опосредованную гормоном утилизацию глюкозы периферическими тканями [39].

Совместное введение С-пептида с инъекционными формами инсулина существенно повышает эффективность терапии, что позволяет снизить дозу гормона. При интраназальной инъекции С-пептида в различных экспериментальных моделях СД показано, что наилучший эффект на функции ЦНС и на периферический гомеостаз оказывает совместное введение С-пептида и инсулина, взятых в эквимолярных концентрациях.

Полагают, что в основе синергизма их действия лежит стабилизация конформации инсулина, в которой гормон с наибольшей эффективностью взаимодействует с инсулиновыми рецепторами в нейронах и глиальных клетках. Положительные эффекты совместно вводимых С-пептида и инсулина на метаболические и гормональные показатели у крыс с моделями СД 1 и 2 типов были более выражены в сравнении с монотерапией. Одним из механизмов восстанавливающего эффекта совместного введения обоих препаратов была нормализация основных мишеней С-пептида и инсулина - АКТ, киназы 3β-гликогенсинтетазы, ключевых эффекторных компонентов 3-фосфоинозитидного пути в гипоталамусе диабетических крыс [6].

В двойном слепом рандомизированном исследовании больные СД 1 типа с микроальбуминурией получали инсулин вместе с С-пептидом человека подкожно в течение трех месяцев, другая группа пациентов получала инсулин и плацебо. После окончания приема препаратов гликемический контроль незначительно улучшился в обеих группах, однако в группе «инсулин + С-пептид» экскреция альбумина прогрессивно снижалась, а в группе «инсулин + плацебо» альбуминурия имела тенденцию к увеличению. Авторы предполагают, что совместное применение инсулина и С-пептила в течение трех месяцев может предотвращать начинающуюся нефропатию у больных СД 1 типа за счет снижения экскреции альбумина с мочой [7].

Различие эффектов инсулина и С-пептида. Сочетанное применение С-пептида с инсулином может приводить к биологическому эффекту, который отличается от такового для каждого по отдельности. В частности, это важно для нормального функционирования обоих пептидов в эритроцитах [40]. Инкубация эритроцитов человека с одним инсулином в концентрации, необходимой для регулирования уровня глюкозы в крови у лиц с инсулинрезистентностью и СД, ингибирует высвобождение АТФ. Как известно, АТФ в условиях низкого напряжения кислорода стимулирует выработку NO в эндотелиальных клетках и вызывает местную вазодилатацию, усиливая кровоток [41]. У больных СД 2 типа высвобождение АТФ из эритроцитов нарушено и дополнительно усугубляется назначением инсулина. Однако при совместном введении инсулина и С-пептида в физиологических концентрациях и соотношениях последний противодействует неблагоприятным эффектам инсулина на высвобождение АТФ [18, 19, 20].

Было показано, что С-пептид может оказывать влияние на липидный обмен путем стиму-

лирования образования жирных кислот (ЖК) из глюкозы и превращения их в триацилглицериды для краткосрочного накопления в мышечных клетках. Роль инсулина, в отличие от С-пептида, заключается в регуляции транспорта жирных кислот в жировую ткань для их долгосрочного хранения [42].

Заключение

Имеюшиеся в настоящее время факты свидетельствуют о том, что С-пептид обладает собственной биологической активностью и терапевтическим потенциалом. Экспериментальные и клинические исследования показали, что он осуществляет физиологические эффекты через сигнальные пути, связываясь со специфическим рецептором на клеточной мембране. Внутриклеточная передача сигналов осуществляется через G-белок и Ca²⁺-зависимые пути, что приводит к активации и повышенной экспрессии эндотелиальной синтазы NO, Na+/K+-ATP-азы и важных факторов транскрипции, участвующих в апоптозе, противовоспалительных и других внутриклеточных защитных механизмах. Существует много фактов об их совместном влиянии на транспорт глюкозы, аминокислот, синтез гликогена, пролиферацию клеток. Обнаружены антиапоптотический эффект и участие в устранении эндотелиальной дисфункции. Механизмы взаимодействия инсулина и С-пептида до сих пор изучены недостаточно. Основываясь на литературных данных, можно предположить несколько вариантов взаимодействия:

- 1) на уровне пептидов, действующих как аллостерические модуляторы своих рецепторов;
- 2) С-пептид регулирует влияние инсулина на уровне вторичных сигнальных молекул (IRS-1, PI3K, MAP-киназ, AKT) через собственный рецептор, который переключает G-белок в зависимости от концентрации инсулина;
- 3) С-пептид индуцирует диссоциацию неактивных гексамерных комплексов инсулина, функционируя как шаперон, предотвращающий агрегацию зрелого инсулина.

Характер влияния С-пептида на инсулиновую сигнальную систему зависит от концентрации гормона. Предполагают, что при низкой концентрации последнего рецептор С-пептида связывается с $G_{i/o}$ -белками, что приводит к усилению активации индуцированных инсулином процессов (инсулиномиметическое действие). В условиях высокого уровня инсулина рецептор взаимодействует с $G_{q/11}$ -белками, вследствие чего активируется протеинкиназа С и ослабляются каскады передачи сигналов, связанных с инсулином.

Таким образом, существует тесное пересечение сигнальных путей, опосредуемых инсулином и С-пептидом, что позволяет этим регуляторным молекулам, с одной стороны, функционально замещать друг друга, а с другой — конкурировать за регуляцию метаболических путей. Важно отметить, что совместное введение С-пептида с инъекционными формами инсулина существенно повышает эффективность инсулиновой терапии, что позволяет снизить дозу гормона. Кроме того, комбинированное введение позволяет избежать впоследствии осложнений СД, таких как ретинопатия, нейропатия, нефропатия, при которых развивается микрососудистая дисфункция. Клинические исследования С-пептида продолжаются.

Список литературы / References

- 1. Балаболкин М.И. Эндокринология: учебник. 2-е изд. М.: Универсум паблишинг; 1998. 416 с. Balabolkin M.I. Endocrinology. 2ts ed. Moscow: Universum Publishing, 1998. 416 p. [In Russian].
- 2. Шпаков А.О., Деркач К.В., Басова Н.Е. С-пептид проинсулина. СПб.: Политех-Пресс, 2019. 210 с. Shpakov A.O., Derkach K.V., Basova N.E. Proinsulin C-peptide. Saint-Petersburg: Politekh-Press, 2019. 210 с. [In Russian].
- 3. Wahren J. C-peptide and the pathophysiology of microvascular complications of diabetes. *J. Intern. Med.* 2017; 281 (1): 3–6. doi: 10.1111/joim.12541
- 4. Landreh M., Johansen J., Wahren J., Jörnvall H. The structure, molecular interactions and bioactivities of proinsulin C-peptide correlate with a tripartite molecule. *Biomol. Concepts.* 2014; 5 (2): 109–118. doi: 10.1515/bmc-2014-0005
- 5. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Диагностическое значение и регуляторные функции проинсулина. *Клин. лаб. диагноста.* 2019; 64 (7): 397–404. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-397-404

Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Diagnostic value and regulatory functions of proinsulin. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (7): 397–404. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-397-404

6. Деркач К.В., Перминова А.А., Бузанаков Д.М., Шпаков А.О. Интраназально вводимый С-пептид проинсулина усиливает стимуляцию инсулином активности инсулиновой системы в гипоталамусе диабетических крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2019; 167 (3): 324–329.

Derkach K.V., Perminova A.A., Buzanakov D.M., Shpakov A.O. Intranasal administration of proinsulin C-peptide enhances the stimulating effect of insulin on insulin system activity in the hypothalamus of diabetic rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 167 (3): 351–355. doi: 10.1007/s10517-019-04525-W

- 7. Wahren J., Larsson C. C-peptide: new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107 (3): 309–319. doi: 10.1016/j.diabres.2015. 01.016
- 8. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Молекулярные механизмы действия и физиологические эффекты С-пептида проинсулина (систематический обзор). Биомед. химия. 2020; 66 (3): 196–207. doi: 10.18097/PBMC20206603196

Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Molecular mechanisms of action and physiological effects of proinsulin C-peptide (systematic review). *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2020; 66 (3): 196–207. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20206603196

9. Шпаков А.О., Гранстрем О.К. С-пептид: структура, функции и молекулярные механизмы действия. *Цитология*. 2013; 55 (1): 16–27.

Shpakov A.O., Granstrem O.K. C-peptide structure, functions and molecular mechanisms of action. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology.* 2013; 55 (1): 16–27. [In Russian].

- 10. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Sahebkar A. The effect of C-peptide on diabetic nephropathy: a review of molecular mechanisms. *Life Sci.* 2019; 237: 116950. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116950
- 11. Brunskill N.J. C-peptide and diabetic kidney disease. *J. Inter. Med.* 2017; 281 (1): 41–51. doi: 10.1111/joim.12548
- 12. Li Y., Li X., He K., Li B., Liu K., Qi J., Wang H., Wang Y., Luo W. C-peptide prevents NF-kb from recruiting p300 and binding to the iNOS promoter in diabetic nephropathy. *FASEB Journal*. 2018; 32 (4): 2269–2279. doi: 10.1096/fj201700891R
- 13. Wahren J., Foyt H., Daniels M., Arezzo J.C. Long-acting C-peptide and neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month clinical trial. *Diabetes Care*. 2016; 39 (4): 596–602. doi: 10.2337/dc15-2068
- 14. Lim Y.-C., Bhatt M.P., Kwon M.H., Park D., Lee S., Choe J., Hwang J., Kim Y.M., Ha K.S. Prevention of VEGF-mediated microvascular permeability by C-peptide in diabetic mice. *Cardiovasc. Res.* 2014; 101 (1): 155–164. doi: 10.1093/cvr/cvt238
- 15. Kolar G.R., Grote S.M., Yosten G.L.C. Targe_ting orphan G-protein coupled receptors for the treatment of diabetes and its complication: C-peptide and GPR146. *J. Inter. Med.* 2017; 281 (1): 25–40. doi: 10.1111/joim.12528
- 16. Chung J.O., Cho D.H., Chung M.Y. Relationship between serum C-peptide level and diabetic retinopathy according to estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2015; 29 (3): 350–355. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.12.013
- 17. Cifarelli V., Geng X., Styche A., Lakomy M., Trucco M., Luppi P. C-peptide reduces high glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation.

- *Diabetologia*. 2011; 54 (10): 2702–2712. doi: 10.1007/s00125-011-2251-0
- 18. Bhatt M.P., Lim Y.C., Hwang J., Na S., Kim Y.M., Ha K.S. C-peptide prevents hyperglycemi-a0induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species- mediated transglutaminase 2 activation. *Diabetes*. 2013; 62 (1): 243–253. doi: 10.2337/db12-0293
- 19. Bhatt M.P., Lim Y.-C., Kim Y.-M., Ha K.-S. C-peptide activates AMPK α and prevents ROS-mediated mitochondrial fission and endothelial apoptosis in diabetes. *Diabetes*. 2013; 62 (11): 3851–3862. doi: 10.2337/db13-0039
- 20. Yosten G.L.C., Kolar G.R. The physiology of proinsulin C-peptid unanswered questions and a proposed model. *Physiology (Bethesda)*. 2015; 30 (4): 327–332. doi: 10.1152/physiol.00008.2015
- 21. Bo S., Gentile L., Castiglione A., Prandi V., Canil S., Ghigo E., Ciccone G. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167 (2): 173–180. doi: 10.1530/EJE-12-0085
- 22. Lachin J.M., McGee P., Palmer J.P., DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications Trial. *Diabetes*. 2014; 63 (2): 739–748. doi: 10.2337/db13-0881
- 23. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., Lindstrom P., Juntti-Berggren L., Norrby A., Berne C., Arnqvist H.J., Bolinder J., Wahren J. C-Pepetide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2007; 30 (1): 71–76. doi: 10.2337/dc06-1274
- 24. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахар. диабет.* 2014; 2: 29–40. doi: 10.14341/DM2014229-40

Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2014; 2: 29–40. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2014229-40

- 25. Al-Rasheed N.M., Willars GB., Brunskill N.J. C-peptide signals via Gαi to protect against TNF-α-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4): 986–995. doi: 10.1681/ASN.2005080797
- 26. Yosten G.L.C., Kolar G.R., Redinger L.J., Samson W.K. Evidence for an interaction between proinsulin C-peptide and GPR146. *J. Endocrinol.* 2013; 218 (2): 986–995. doi: 10.1530/JOE-13-0203
- 27. Шпаков А.О. Механизмы действия и терапевтический потенциал С-пептида проинсулина. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2017; 53 (3): 161–168.

Shpakov A.O. Mechanisms of action and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary*

- *Biochemistry and Physiology.* 2017; 53 (3): 161–168. [In Russian].
- 28. Nerelius C., Alvelius G., Jörnvall H. N-terminal segment of proinsulin C-peptide active in insulin interaction/desaggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 403 (3-4): 462–467. doi: 10.1016/j. bbrc.2010.11.058
- 29. Grunberger G., Sima A.A. The C-peptide signaling. *Exp. Diabesity Res.* 2004; 5 (1): 25–36. doi: 10.1080/15438600490424497
- 30. Li Z.G., Zhang W., Sima A.A. C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003; 19 (5): 375–385. doi: 10.1002/dmrr.389
- 31. Wahren J., Callas Å, Sima A.A.F. The clinical potential of C-peptide replacement in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012; 61 (4): 761–772. doi: 10.2337/db11-1423
- 32. Zierath J.R., Handberg A., Tally M., Wallberg-Henriksson H. C-peptide stimulates glucose transport in isolated human skeletal muscle independent of insulin receptor and tyrosine kinase activation. *Diabetologia*. 1996; 39 (3): 306–313. doi: 10.1007/BF00418346
- 33. Li L., Oshida Y., Kusunoki M., Yamanouchi K., Johansson B.L., Wahren J., Sato Y. Rat C-peptide I and C-peptide II stimulate glucose utilization in STZ-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 1999; 42 (8): 958–964. doi: 10.1007/s001250051254
- 34. Kubota M., Sato Y., Khookhor O., Ekberg K., Chibalin A.V., Wahren J. Enhanced insulin action following subcutaneous co-administration of insulin and C-peptide in rats. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014; 30 (2): 124–131. doi: 10.1002/dmrr.2471
- 35. Shafqat J., Melles E., Sigmundsson K., Johansson B.-L., Ekberg K., Alvelius G., Henriksson M., Jo-

- hansson J., Wahren J., Jörnvall H. Proinsulin C-peptide elicits disaggregation of insulin resulting in enhanced physiological insulin effects. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63 (15): 1805–1811. doi: 10.1007/s00018-006-6204-6
- 36. Wilhelm B., Kann P., Pfutzner A. Influence of C-peptide on glucose utilization. *Exp. Diabetes Res.* 2008; 2008: 769483. doi: 10.1155/2008/769483
- 37. Wallerath T., Kunt T., Forst T., Closs E.L., Lehmann R., Flohr T., Gabriel M., Schäfer D., Göpfert A., Pfützner A., Beyer J., Förstermann U. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxid*. 2003; 9 (2): 95–102. doi: 10.1016/j. niox.2003.08.004
- 38. Jensen M.E., Messina E.J. C-peptide induces a concentration-dependent dilation of skeletal muscle arterioles only in presence of insulin. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4): 1223–1228. doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.4.H1223
- 39. Hills C.E., Brunskill N.J. C-peptide and its intracellular signaling. *Rev. Diabet Stud.* 2009; 6 (3): 138–147. doi: 10.1900/RDS.2009.6.138
- 40. Richards J.P., Yosten G.L., Kolar G.R., Jones C.W., Stephenson A.H., Ellsworth M.L., Sprague R.S. Low O₂-induced ATP release from erythrocytes of humans with Type 2 diabetes is restored by physiological ratios of C-peptide and insulin. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307 (7): 862–868. doi: 10.1152/ajpregu.00206.2014
- 41. Ellsworth M.L., Sprague R.S. Regulation of blood flow distribution in skeletal muscle: role of erythrocyte-released ATP. *J. Physiol.* 2012; 590 (20): 4985–4991. doi: 10.1113/jphysiol.2012.233106
- 42. Newsome C.L. Investigation into the biological importance and function of proinsulin C-peptide. *Theses, Dissertations and Capstones.* 2015. 958. Available at: https://mds.marshall.edu/etd/958

Сведения об авторах:

Ольга Николаевна Потеряева, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1068-2431, e-mail: olga_Poteryaeva@mail.ru **Иван Федорович Усынин**, д.б.н., ORCID: 0000-0003-1752-9034, e-mail: ivan.usynin@niibch.ru

Information about the authors:

Olga N. Poteryaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1068-2431, e-mail: olga_Poteryaeva@mail.ru Ivan F. Usynin, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1752-9034, e-mail: ivan.usynin@niibch.ru

Поступила в редакцию 16.09.2020 После доработки 10.11.020 Принята к публикации 01.02.2021 Received16.09.2020 Revision received 10.11.2020 Accepted 01.02.2021

К проблеме осложнений операций на головном мозге (обзор литературы)

П.Г. Шнякин, И.Е. Милёхина, И.А. Казадаева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Развитие осложнений в результате нейрохирургических вмешательств остается актуальной проблемой на сегодняшний день. В литературе представлены различные подходы к их классификации. Они основаны на характере осложнений, времени развития, продолжительности неврологического дефицита, непосредственной связи осложнений с выполнением оперативного вмешательства, методах их лечения и т.д. В среднем частота встречаемости всех осложнений находится в пределах 5–28 %. При операциях на головном мозге риск осложнений выше, чем в спинальной хирургии. Также наиболее часто осложнения непосредственно связаны с выполнением оперативного вмешательства. Причины их развития различны и связаны непосредственно с проведением хирургического вмешательства, течением послеоперационного периода, соматическим статусом пациента до операции и первоначальной патологией, потребовавшей оперативного лечения. От 7 до 24 % пациентов нуждаются в повторных госпитализациях в течение 30 дней после выписки по поводу возникших осложнений. В основном это инфекционные, тромбоэмболические осложнения, а также появление или нарастание неврологического дефицита. Развитие осложнений ассоциировано с ухудшением качества всего лечения, повышенным риском инвалидизации пациентов и большей вероятностью летального исхода.

Ключевые слова: нейрохирургические осложнения, оперативное лечение, неблагоприятный исход, повторные госпитализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Казадаева И.А., e-mail: lady.inna-kazadaeva2015@yandex.ru

Для цитирования: Шнякин П.Г., Милёхина И.Е., Казадаева И.А. К проблеме осложнений операций на головном мозге (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (1): 44–49. doi: 10.18699/SSMJ20210104

To the problem of brain surgery complications (review)

P.G. Shnyakin, I.E. Milekhina, I.A. Kazadaeva

Krasnoyarsk State Medical University n.a. professor V.F. Voino-Yasenetsky of Minzdrav of Russia 660022, Krasnoyarsk, Partisana Zheleznyaka str., 1

Abstract

The development of complications as a result of neurosurgical operations is an urgent problem nowadays. Various approaches to the classification of complications are presented in the literature. They are based on the nature of the complications, the time of development, the duration of the neurological deficit, the direct connection of the complications with the surgical intervention, methods of their treatment, etc. On the average, the complication rate ranges from 5 to 28 %. In brain operations, the risk of complications is higher than in spinal surgery. The reasons for their development are various and are associated with surgical intervention, the course of the postoperative period, the somatic status of the patient before surgery and the initial pathology that required surgical treatment. From 7 to 24 % of patients require readmission within 30 days after discharge from the hospital due to complications. There are infectious, thromboembolic complications and the appearance or growth of a neurological deficit. The development of complications is associated with a deterioration in the quality of treatment, an increased risk of patient disability and death.

Key words: neurosurgical complications, surgical treatment, adverse outcome, readmissions.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Kazadaeva I.A., e-mail: lady.inna-kazadaeva2015@yandex.ru

Citation: Shnyakin P.G., Milekhina I.E., Kazadaeva I.A. To the problem of brain surgery complications (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 44–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210104

Введение

Несмотря на быстрое развитие и внедрение в хирургическую практику новых технологий и инновационных методов, существенно повышающих эффективность и качество лечения, возникновение осложнений в нейрохирургии остается значимой проблемой на сегодняшний день. Причины их развития могут быть связаны с выполнением хирургического вмешательства, течением послеоперационного периода, особенностями соматического статуса пациента до операции, а также зависеть от первоначальной патологии, которая потребовала оказания медицинской помощи. Возникновение осложнений существенно влияет на результат проведенного лечения, ухудшая исходы операции, снижая качество жизни и увеличивая экономические затраты в связи с более длительным пребыванием пациентов в стационаре, а также повторными госпитализациями. Кроме того, наиболее тяжелые осложнения нередко становятся причиной инвалидизации и смерти пациентов. Поэтому для обеспечения качества всего лечения нейрохирург должен учитывать вероятные причины и факторы неблагоприятных последствий, воздействуя на которые можно минимизировать риск их возникновения.

Прежде чем говорить о частоте осложнений после нейрохирургических операций и их влиянии на исход всего лечения, остановимся на том, как классифицируются осложнения в работах разных авторов. Так, И.В. Тимофеев все осложнения, встречающиеся в нейрохирургической практике, разделил на развивающиеся во время операций на головном мозге, или интраоперационные, и возникающие после хирургических вмешательств на головном мозге, или послеоперационные. К первой группе автор отнес такие патологические процессы, как повреждения функционально значимых центров головного мозга, ретракционное повреждение ткани мозга, развитие интраоперационного кровотечения, воздушная венозная эмболия и т.д. Вторую группу составили послеоперационные внутричерепные кровоизлияния, отек и дислокация структур головного мозга, тромбоз сосудов головного мозга, инфекционно-воспалительные осложнения, обструкция ликворопроводящих путей с развитием окклюзионной гидроцефалии и др. [1].

М.R. Sawaya et al. классифицировали все осложнения в нейрохирургии по трем группам. Первую составили неврологические осложнения, т.е. те, которые непосредственно являются причиной неврологического дефицита. Во вторую группу вошли регионарные осложнения, возникающие в месте оперативного вмешательства (в частности, в головном мозге) и связанные в основном с раной или центральной нервной системой, но не приводящие к неврологическому дефициту непосредственно. Третья группа — системные осложнения (более общие отклонения, развивающиеся, как правило, в удаленных от мозга местах) [2].

Иной подход к классификации нейрохирургических осложнений предложили F.A. Landriel Ibañez et al. [3]. Авторы выделили четыре степени осложнений, основываясь на методах, которые потребовались для их лечения. Так, к осложнениям I степени относятся любые осложнения, которые не угрожают жизни пациента, а для их лечения не требуется инвазивных вмешательств. Среди них, в свою очередь, выделяют две подгруппы в зависимости от необходимости медикаментозного лечения. Осложнения II степени требуют инвазивного лечения (как открытых операций, так и эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств). Данные осложнения авторы разделили на те, которые требуют вмешательств без общей анестезии (степень ІІа), и те, при лечении которых необходим общий наркоз (степень IIb). Осложнения III степени включают угрожающие жизни осложнения, требующие лечения в отделении интенсивной терапии и реанимации. Степень IIIa сопровождается недостаточностью и нарушением функций одного органа, степень ШЬ характеризуется развитием полиорганной недостаточности. К осложнениям IV степени относятся приведшие к летальному исходу.

Относительно продолжительности неврологических нарушений авторы выделили преходящие осложнения, определяемые как новый неврологический дефицит, развившийся в результате операции и регрессирующий в течение 30 дней после хирургического вмешательства, и постоянные осложнения, когда неврологический дефицит сохранялся на протяжении более 30 дней после операции. Данная классификация имеет значение для оценки состояния пациента и прогнозирования функциональных исходов. Кро-

ме того, все осложнения были разделены исследователями на хирургические (непосредственно связанные с оперативным вмешательством и хирургической техникой) и медицинские (не имеющие прямого отношения к технике операции) [3].

К. Houkin et al. выделили пять типов осложнений, встречающихся после нейрохирургических вмешательств, на основании трех факторов: 1) связано ли осложнение непосредственно с операцией; 2) можно ли предположить развитие конкретного осложнения; 3) является ли оно предотвратимым. В первый тип авторы включили осложнения, которые непосредственно не связаны с оперативным вмешательством, являются случайными и могут возникнуть на протяжении всего периоперационного периода. Осложнения второго типа развиваются в связи с проведенным хирургическим вмешательством, однако прогнозировать их невозможно. Три других типа непосредственно связаны с операцией и предсказуемы: третий тип включает осложнения, которые невозможно предотвратить, осложнений четвертого типа можно избежать при выполнении определенных профилактических мероприятий, осложнения пятого типа имеют ятрогенный характер [4].

Как видим, авторы расходятся во мнениях относительно того, что входит в понятие «осложнения», также различны подходы к их систематизации и классификации. Этим объясняется достаточно широкий диапазон встречаемости осложнений в нейрохирургической практике. Так, по результатам M. Bydon et al., проанализировавших выполненные с 2006 по 2012 г. 16 098 нейрохирургических операций, частота осложнений в результате оперативных вмешательств составила 15,8 % [5]. По данным J.D. Rolston et al., у 14,3 % пациентов развились осложнения после оперативного лечения. Однако в данном исследовании авторы суммарно представили частоту как послеоперационных, так и интраоперационных осложнений, из которых значительную долю составила массивная кровопотеря во время операции с последующей гемотрансфузией (4,5 % всех случаев). Повторное хирургическое вмешательство в течение 30 дней после первичной операции потребовалось 4,3 % пациентов и явилось вторым по частоте развития осложнением. Кроме того, необходимость в продолжении ИВЛ более 48 ч также рассматривалась авторами как осложнение хирургического вмешательства. В данном исследовании пролонгирование искусственной вентиляции легких потребовалось в 2,5 % случаев. Также следует отметить, что осложнения после операций на головном мозге встречались значительно чаще, чем после хирургических вмешательств, проведенных на спинном мозге (23,6 и 11,2 % соответственно) [6].

В исследовании F.A. Landriel Ibañez et al. осложнения после хирургического лечения развились у 14 % пациентов. При этом согласно предложенной авторами классификации, о которой упомянуто выше, осложнения І степени наблюдались у 31,73 %, ІІ степени - у 25,74 %, III степени – у 34,13 % пациентов. В 1,17 % случаев развившиеся осложнения привели к летальному исходу. Кроме того, в 10,84 % случаев все осложнения были непосредственно связаны с оперативным вмешательством [3]. Несколько иные результаты представлены в исследовании S. Schiavolin et al., которые использовали данную классификацию при анализе 1008 оперативных вмешательств. Так, развитие осложнений I степени наблюдалось у 61 % пациентов, II степени – у 27,6 %, III степени – у 8,8 %, в 0,6 % случаев был зафиксирован летальный исход, общее число осложнений составило 22,6 % [7].

Значительно меньшую частоту осложнений (8,2 %) выявили D.J. Cote et al. на основании анализа 94 621 случая оперативных вмешательств у нейрохирургических пациентов за период с 2006 по 2013 г. Среди них 16,1 % составили осложнения в результате операций на головном мозге и 5,5 % – после спинальной нейрохирургии. Также авторы отметили снижение частоты развития осложнений с 11 % в 2006 г. до 7,5 % в 2013 г. [8]. Еще меньшая частота развития осложнений представлена в исследовании J.R. Linzey et al. -4,9 %. Помимо этого, авторы установили, что вероятность осложнений выше, если операция выполнена в период межу 21:00 и 7:00, а также при операциях в экстренном порядке [9]. Напротив, J. Sarnthein et al. указывают на достаточно высокий процент осложнений после нейрохирургических вмешательств - у 24 % пациентов, однако 64 % всех осложнений купировались самостоятельно или посредством медикаментозной терапии. Из осложнений, потребовавших лечения, в 67 % случаев не было необходимости в проведении повторных инвазивных вмешательств [10].

К. Houkin et al. при анализе всех нейрохирургических операций, выполненных за два года, также выявили высокие показатели частоты развития осложнений — 28,3 %. Большинство из них (90,7 %) были непосредственно связаны с операцией. Однако предупредить возникновение осложнений можно было лишь у 3,3 % пациентов. Кроме того, в 1,1 % случаев их причиной явились ошибочные действия врача [4].

Не менее важно сказать и о влиянии осложнений на исход и эффективность всего лечения пациентов. Достаточно часто возникшие ослож-

нения становятся причиной повторных госпитализаций, что не только ухудшает качество жизни пациентов, но и может привести к инвалидизации и летальным исходам. Так, H. Dickinson et al. представили анализ результатов хирургического вмешательства у 362 пациентов с впервые выявленными глиобластомами. По данным авторов, в 7,5 % случаев потребовалась повторная госпитализация в течение 30 дней после выписки из стационара, их наибольшая доля (74,1%) отмечалась к 21 дню после выписки. Основными причинами повторных госпитализаций являлись нарастание неврологического дефицита (37 % всех случаев), инфекционные (29,6 %) и тромбоэмболические (22,2 %) осложнения. Большинство осложнений (77,8 %), потребовавших повторной госпитализации в стационар, были непосредственно связаны с оперативным вмешательством. В 70,4 % случаев имелась возможность профилактики возникших осложнений, у 29,6 % пациентов осложнения являлись непредотвратимыми и возникали либо вследствие прогрессирования заболевания. либо как побочные эффекты лучевой и химиотерапии. При повторной госпитализации в течение 30 дней после операции риск летального исхода возрастал в два раза [11].

Еще одно исследование, посвященное отдаленным результатам лечения опухолей головного мозга, провели М. Nuno et al. В данном случае повторные госпитализации потребовались в 15,8 % случаев, в основном они были связаны с ухудшением неврологического статуса, зафиксированным у 30,2 % пациентов, тромбоэмболическими и инфекционными осложнениями, которые наблюдались в 19,7 и 17,6 % случаев соответственно. Авторы также указывают на снижение показателей выживаемости у больных, которым потребовалась повторная госпитализация — риск летального исхода у них был выше на 30 % [12].

С.С. Buchanan et al. рассмотрели результаты оперативного лечения 5569 нейрохирургических пациентов и выявили, что в 6,9 % случаев потребовалась повторная госпитализация в течение 30 дней после выписки. Основными причинами являлись хирургические осложнения, развившиеся у 50,1 % больных: осложнения, связанные с дисфункцией шунта, зафиксированы у 77 пациентов, следующими по частоте стали инфекционные осложнения в месте оперативного вмешательства и ликворея. В 27,9 % случаев необходимость в повторной госпитализации возникла из-за осложнений, связанных с общесоматическим статусом пациента - главным образом вследствие инфекций мочевыводящих путей, тромбоэмболии легочной артерии и пневмонии. Среди причин, связанных с ухудшением неврологического статуса, основными были судорожный приступ и гидроцефалия. Также следует отметить, что в 71% имелись экстренные показания к повторным госпитализациям, а оперативное лечение осложнений потребовалось 37,3% пациентов [13].

По данным L.P. Marcus et al., частота повторных госпитализаций в результате осложнений оперативного лечения опухолей головного мозга составила 13,2 %. Среди них в 11,8 % случаев отмечалось неоднократное повторное поступление пациентов. Основную долю осложнений составили судорожные приступы (20,9%), хирургическая инфекция (14,5 %) и неврологические нарушения (12,8 %). Авторы установили, что перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, а также гидроцефалия и тромбоэмболические осложнения, развившиеся при первичном хирургическом лечении пациентов, ассоциированы с повышенным риском повторных госпитализаций [14].

Доля незапланированных повторных госпитализаций в исследовании В.Е. Taylor et al. coставила 8,63 %. Самая большая доля повторных госпитализаций наблюдалась после выполнения ликворошунтирующих операций, резекций злокачественных опухолей головного мозга и эвакуации субдуральных гематом (15,6-22,6 %). Напротив, вмешательства на спинном мозге сопровождались меньшим числом повторных поступлений – 6,5 %. Основными осложнениями, которые потребовали повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки, стали инфекционные осложнения, развившиеся у 29,5 % пациентов, и медицинские осложнения, наблюдаемые в 19,2 % случаев. Среди инфекционных осложнений значительную долю составили менингиты, пневмония и инфекции мочевыводящих путей (51,19 %), медицинские осложнения были представлены в основном сердечно-сосудистой патологией и нарушениями работы желудочнокишечного тракта (54,5 %). Также авторы выделили ранние, развивающиеся в среднем в течение 5-8 дней после оперативного вмешательства, и поздние, возникающие через 10-11 дней, причины повторных госпитализаций. Ранними причинами явились такие осложнения, как внутричерепные гематомы, ликворея, геморрагические инсульты и судороги. Среди поздних причин наиболее частыми стали инфекционные и тромбоэмболические осложнения [15].

N. Moghavem et al. установили, что частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара находится в пределах 14—24 % в зависимости от первоначальной патологии. Большинство повторно поступающих пациентов имели первоначально цереброваскулярную патологию (23,8 %), а также травматические по-

вреждения (19,8 %). Основанием для повторной госпитализации наиболее часто являлись сепсис, инфекционные осложнения и тромбоэмболия легочной артерии. У пациентов, поступивших с травмами или цереброваскулярной патологией, основной причиной вторичной госпитализации стало внутричерепное кровоизлияние [16].

Таким образом, риск развития осложнений в нейрохирургической практике достаточно высок и составляет, по данным разных авторов, от 5 до 28 %. В большинстве случаев это осложнения, непосредственно связанные с хирургическим вмешательством. Также операции на головном мозге значительно чаще сопровождаются развитием неблагоприятных последствий, чем вмешательства на спинном мозге. Кроме того, осложнения в послеоперационном периоде нередко являются основной причиной повторных госпитализаций пациентов. При развитии наиболее тяжелых осложнений существенно снижается эффективность лечения и возрастает вероятность летального исхода.

Список литературы / References

- 1. Тимофеев И.В. Патология лечения (руководство для врачей). СПб.: Северо-Запад, 1999. 656 с.
- Timofeev I.V. Pathology of treatment (guide for doctors). Saint-Petersburg: Severo-Zapad, 1999. 656 p. [In Russian].
- 2. Sawaya R., Hammound M., Schoppa D., Hess K.R., Wu S.Z., Shi W.M., Wildrick D.M. Neurosergical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosergery*. 1998; 42 (5): 1044–1056. doi: 10.1097/00006123-199805000-00054
- 3. Landriel Ibañez F.A., Hem S., Ajler P., Vecchi E., Ciraolo C., Baccanelli M., Tramontano R., Knezevich F., Carrizo A. A new classification of complications in neurosurgery. *World Neurosurg.* 2011; 75 (5-6): 709–715. doi: 10.1016/j.wneu.2010.11.010
- 4. Houkin K., Baba T., Minamida Y., Nonaka T., Koyanagi I., Iiboshi S. Quantitative analysis of adverse events in neurosurgery. *Neurosurgery*. 2009; 65 (3): 587–594. doi: 10.1227/01.NEU.0000350860.59902.68
- 5. Bydon M., Abt N.B., de la Garza-Ramos R., Macki M., Witham T.F., Gokaslan Z.L., Bydon A., Huang J. Impact of resident participation on morbidity and mortality in neurosurgical procedures: an analysis of 16,098 patients. *J. Neurosurg.* 2015; 122 (4): 955–961. doi: 10.3171/2014.11.JNS14890
- 6. Rolston J.D., Han S.J., Lau C.Y., Berger M.S., Parsa A.T. Frequency and predictors of complications in neurological surgery: national trends from 2006 to 2011. *J. Neurosurg.* 2014; 120 (3): 736–745. doi: 10.3171/2013.10.JNS122419

- 7. Schiavolin S., Broggi M., Acerbi F., Brock S., Schiariti M., Cusin A., Visintini S., Leonardi M., Ferroli P. The impact of neurosurgical complications on patients' health status: a comparison between different grades of complications. *World Neurosurgery*. 2015; 84 (1): 36–40. doi: 10.1016/j.wneu.2015.02.008
- 8. Cote D.J., Karhade A.V., Larsen A.M., Burke W.T., Castlen J.P., Smith T.R. United States neurosurgery annual case type and complication trends between 2006 and 2013: An American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2016; 31: 106–111. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.014
- 9. Linzey J.R., Burke J.F., Sabbagh M.A., Sullivan S.E., Thompson B.G., Muraszko K.M., Pandey A.S. The effect of surgical start time on complications associated with neurological surgeries. *Neurosurgery*. 2018; 83 (3): 501–507. doi: 10.1093/neuros/nyx485
- 10. Sarnthein J., Stieglitz L., Clavien P.A., Regli L. A patient registry to improve patient safety: recording general neurosurgery complications. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0163154. doi: 10.1371/journal.pone. 0163154
- 11. Dickinson H., Carico C., Nuño M., Mukherjee D., Ortega A., Black K.L., Patil C.G. Unplanned readmissions and survival following brain tumor surgery. *J. Neurosurg.* 2015; 122 (1): 61–68. doi: 10.3171/2014.8.JNS1498
- 12. Nuño M., Ly D., Ortega A., Sarmiento J.M., Mukherjee D., Black K.L., Patil C.G. Does 30-day readmission affect long-term outcome among glioblastoma patients? *Neurosurgery*. 2014; 74 (2): 196–204. doi: 10.1227/NEU.0000000000000243
- 13. Buchanan C.C., Hernandez E.A., Anderson J.M., Dye J.A., Leung M., Buxey F., Bergsneide M., Afsar-Manesh N., Pouratian N., Martin N.A. Analysis of 30-day readmissions among neurosurgical patients: surgical complication avoidance as key to quality improvement. *J. Neurosurg.* 2014; 121 (1): 170–175. doi: 10.3171/2014.4.JNS13944
- 14. Marcus L.P., McCutcheon B.A., Noorbakhsh A., Parina R.P., Gonda D.D., Chen C., Chang D.C., Carter B.S. Incidence and predictors of 30-day readmission for patients discharged home after craniotomy for malignant supratentorial tumors in California (1995–2010). *J. Neurosurg.* 2014; 120 (5): 1201–1211. doi: 10.3171/2014.1.JNS131264
- 15. Taylor B.E., Youngerman B.E., Goldstein H., Kabat D.H., Appelboom G., Gold W.E., Connolly E.S. Causes and timing of unplanned early readmission after neurosurgery. *Neurosurgery*. 2016; 79 (3): 356–369. doi: 10.1227/NEU.000000000001110
- 16. Moghavem N., Morrison D., Ratliff J.K., Hernandez-Boussard T. Cranial neurosurgical 30-day readmissions by clinical indication. *J. Neurosurg.* 2015; 123 (1): 189–197. doi: 10.3171/2014.12.JNS14447

Сведения об авторах:

Павел Геннадьевич Шнякин, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6321-4557, e-mail: shnyakinpavel@mail.ru Илона Евгеньевна Милёхина, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3275-614X, e-mail: eie-89@mail.ru Инна Александровна Казадаева, ORCID: 0000-0002-1562-6976, e-mail: lady.inna-kazadaeva2015@yandex.ru

Information about the authors:

Pavel G. Shnyakin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6321-4557, e-mail: shnyakinpavel@mail.ru **Ilona E. Milekhina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3275-614X, e-mail: eie-89@mail.ru **Inna A. Kazadaeva**, ORCID: 0000-0002-1562-6976, e-mail: lady.inna-kazadaeva2015@yandex.ru

Поступила в редакцию	15.07.2020	Received	15.07.2020
После доработки	17.08.2020	Revision received	17.08.2020
Принята к публикации	27.08.2020	Accepted	27.08.2020

УДК 616.5-006.6 DOI: 10.18699/SSMJ20210105

Первичная экстрамаммарная болезнь Педжета: морфологические особенности опухоли и их значение для развития рецидива

А.М. Константинова^{1,2,3}, К.В. Шелехова^{1,3}, М. Михал^{4,5}, Д.В. Казаков^{4,5}

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68A, лит. «А»

² Санкт-Петербургский государственный университет 199004, г. Санкт-Петербург, 21 линия ВО, 8а

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., 72, лит. «А»

⁴ Карлский Университет Чешская Республика, 30460, г. Пльзень, аллея Свободы, 80

Резюме

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) – довольно редкий вариант аденокарциномы, наиболее часто ло-кализующейся в аногенитальной области или в промежности. Целью нашего исследования было определить прогностическую значимость гистологических вариантов и морфологических особенностей первичной ЭМБП в отношении риска развития рецидива опухоли. Материал и методы. Отобрано 202 образца первичной ЭМБП от 158 пациентов. Исследовали окрашенные гематоксилином и эозином срезы. Результаты и их обсуждение. У 23 (14,6 %) пациентов наблюдался рецидив ЭМБП. В ходе исследования установлено, что «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный», «акантолитический» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство с папиллярной сирингоцистаденокарциномой *in situ* и наличие в дерме структур, сходных с эккринной сирингомой, ассоциированы с развитием рецидива заболевания. Заключение. «Перстневидно-клеточный» и «пигментный» морфологические варианты ЭМБП обладают наибольшей предикторной ценностью в отношении риска возникновения рецидива заболевания. «Перстневидно-клеточный» вариант первичной ЭМБП является единственным, влияющим на время возникновения первого рецидива заболевания.

Ключевые слова: экстрамаммарная болезнь Педжета, вульва, промежность, аногенитальная область, рецидив, морфология, перстневидно-клеточный вариант.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Константинова А.М., e-mail: Anastasia.konstantynova@gmail.com

Для цитирования: Константинова А.М., Шелехова К.В., Михал М., Казаков Д.В. Первичная экстрамаммарная болезнь Педжета: морфологические особенности опухоли и их значение для развития рецидива. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 50–59. doi: 10.18699/SSMJ20210105

⁵ Биоптическая лаборатория Чешская Республика, 32600, г. Пльзень, пл. Св. Николая, 4

Primary extramammary Paget disease of the anogenital area: morphological features of the tumor and their importance for the disease recurrence

A.M. Konstantinova^{1,2,3}, K.V. Shelekhova^{1,3}, M. Michal^{4,5}, D.V. Kazakov^{4,5}

¹ Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) 197758, Saint-Petersburg, Leningradskaja str., 68a, Lit A

² Saint-Petersburg State University

199004, Saint-Petersburg; 21 linea VO, 8a

³ Saint-Petersburg Medico-Social Institute

195271, Saint-Petersburg; Kondratievsky av., Lit 72A

⁴ Charles University

Czech Republic, 30460, Pilsen, Svobody aly., 80

⁵ Bioptical Laboratory

Czech Republic, 32600, Pilsen, Mikulashske sq., 4

Abstract

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rather rare variant of adenocarcinoma, most often localized in the anogenital area or perineum. The aim of our study was to determine the prognostic significance of histological variants of primary EMPD in relation to the risk of tumor recurrence. **Material and methods**. 202 samples of primary EMPD were taken from 158 patients. Sections stained with hematoxylin and eosin were examined. **Results and discussion**. 23 patients (14.6 %) had recurrent EMPD. The study revealed that «glandular», «pigmented», «signet ring», «acantholytic» morphological variants of EMPD, as well as syringocystadenocarcinoma papilliferum in situ—like changes and the presence in the dermis of structures similar to eccrine syringoma, are associated with the development of disease recurrence. **Conclusion**. The «signet-ring» and «pigment» morphological variants of EMPD have the highest predictor value in relation to the risk of disease recurrence. The «signet ring-cell» variant of primary EMPD is the only one that influences the time of the first recurrence of the disease.

Key words: extramammary Paget's disease, vulva, perineum, anogenital region, relapse, morphology, signet ring cell variant.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Konstantinova A.M., Anastasia.konstantynova@gmail.com

Citation: Konstantinova A.M., Shelekhova K.V., Michal M., Kazakov D.V. Primary extramammary Paget disease of the anogenital area: morphological features of the tumor and their importance for the disease recurrence. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 50–59. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210105

Введение

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) впервые описана H.R. Crocker в 1889 г. у пациента с поражением мошонки и полового члена [1]. Морфологически ЭМБП соответствовала описанным J. Paget в 1874 г. изменениям кожи в области ареолы у пациенток с раком протоков молочной железы [2]. С этого времени болезнь Педжета традиционно подразделяется на маммарную и экстрамаммарную формы. Маммарная болезнь Педжета почти всегда ассоциирована с

подлежащей опухолью молочной железы и представляет собой кожную манифестацию протокового рака. ЭМБП – довольно редкий вариант аденокарциномы, наиболее часто локализующейся в аногенитальной области или в промежности. ЭМБП в области вульвы составляет 1 % случаев злокачественных образований этой локализации [3]. Гистогенез ЭМБП до сих пор служит предметом дебатов и разногласий, и на настоящий момент общепринятым считается существование двух форм заболевания — первичной и вторичной. При вторичной ЭМБП поражение эпителия

возникает при педжетоидном распространении клеток из подлежащей аденокарциномы, происходящей чаще всего из нижних отделов желудочно-кишечного или мочевыделительного тракта [4–7].

При первичной интраэпителиальной ЭМБП, не ассоциированной с подлежащей аденокарциномой, в качестве источника возникновения заболевания рассматривались апокриновые и эккринные железы, плюрипотентные герминативные клетки эпидермиса, кератиноциты, эктопические молочные железы, аногенитальные маммароподобные железы и клетки Токера [4, 8-12]. Первичная ЭМБП чаще диагностируется у лиц женского пола белой расы в период менопаузы [13–15]. Наиболее часто поражается вульва (большие и малые половые губы, клитор) и перианальная область, реже - половой член, область паха и подмышечные впадины. Перианальное расположение опухоли коррелирует с плохим прогнозом, что может быть обусловлено анатомическими особенностями данной области (не выражена подкожная клетчатка, что приводит к повышенному риску метастазирования даже в начальную фазу инвазии в дерму) [16–19]. В то же время есть сообщения о связи клиторальной локализации опухоли с плохим прогнозом [6].

Особенностями ЭМБП являются морфологическое разнообразие и высокая частота рецидивов, которая, по данным разных авторов, достигает 58 % [20]. Ряд работ посвящен поиску причин возникновения рецидивов ЭМБП и факторов, влияющих на выживаемость пациентов с этим заболеванием [6, 14, 16, 20-30]. Однако все они носят противоречивый характер. Кроме того, нам встретилась только одна работа, оценивающая морфологические особенности ЭМБП для развития рецидива, выполненная на небольшом числе пациентов и не учитывающая особенности вовлечения придатков кожи [14]. Все перечисленные факты выводят эту проблему в разряд актуальных и свидетельствуют о необходимости комплексной работы в данном направлении. Целью нашего исследования было определить прогностическую значимость гистологических вариантов и морфологических особенностей первичной ЭМБП в отношении риска развития рецидива опухоли.

Материал и методы

Исследование проведено на архивном материале ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург) за период с 2012 по 2018 г., кафедры патологии медицинского факультета

Карлского университета (г. Пльзень, Чешская Республика) за период с 1993 по 2019 г., а также отдела морфологии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) и ОБУЗ Ивановский областной онкологический диспансер (г. Иваново) за период с 1993 по 2015 г. Информация о возрасте, поле пациентов, наличии и характере жалоб, локализации процесса, размерах образований, катамнезе и пр. получена из медицинской документации.

Отобрано 202 образца первичной ЭМБП от 158 пациентов, среди них 79 случаев биопсий (по одному парафиновому блоку на каждый случай) и 123 образца вульвэктомий, локальных резекций и широких хирургических иссечений (число парафиновых блоков от 2 до 59, медиана 10). Некоторые образцы были предметом ранее проведенных исследований [31-34]. Для морфологического исследования срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Работу выполняли на микроскопе Olympus (модель U-CBS, SN 0B41181 202002, Япония). Измерение глубины расположения опухолевых клеток при ЭМБП проводили окуляр-микрометром с поверхности эпидермиса (рогового слоя) до самой глубоко расположенной опухолевой клетки в придатках кожи и аногенитальных маммароподобных железах (или их выводных протоках).

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения $(M \pm \sigma)$, номинальные данные - в виде относительных частот объектов исследования (п, %). Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовали непараметрический критерий Манна - Уитни, по качественным признакам - точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и определения ранга прогностической значимости применяли метод построения классификационных деревьев. Анализ взаимосвязи между возможными предикторами и временем возникновения рецидива выполняли с помощью модуля «Анализ выживаемости». Кривые кумулятивных частот возникновения рецидива строили по методу Каплана - Майера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину p < 0.05.

Результаты и их обсуждение

Первичная ЭМБП была диагностирована преимущественно у лиц женского пола (125 человек, 79,1 %); средний возраст пациентов на момент диагностики опухоли составил 70,8 года (от 40

Таблица 1. Клинические данные пациентов с рецидивом и без рецидива ЭМБП **Table 1.** Clinical data of patients with recurrence and without recurrence of EMPD

Параметр, п	Пациенты без рецидива (n = 135)	Пациенты с рецидивом (n = 23)	p
Женщины	107	22	0.070
Мужчины	28	1	0,079
Локализация			
вульва, в том числе большая половая губа и периклиторально	93	19	0,14
область лобка	9	1	0,56
мошонка	13	0	0,12
паховая область	8	1	0,61
перианальная область	8	2	0,44
аногенитальная область (без уточнения локализации)	4	0	0,52

Примечание. Здесь и в табл. 2 р – двусторонний критерий Фишера.

до 95 лет). В основном ЭМПБ локализовалась в генитальной области (128 случаев, 81 %, в том числе преимущественное поражение вульвы — 96 случаев, большой половой губы — 10, области лобка — 13, мошонки — 13, периклиторальной области — 1), реже — в паховой, перианальной и аногенитальной области (без уточнения локализации) (соответственно 12 (7,6 %), 12 (7,6 %) и 6 случаев (3,8 %).

У 8 пациенток (5.1 %) ЭМБП сочеталась с раком молочной железы. В одном случае наблюдали сочетание ЭМБП и болезни Пелжета молочной железы, причем последняя была диагностирована через 4 года после ЭМБП. Заболевание начиналось незаметно, характеризовалось длительным течением (от нескольких месяцев до нескольких лет). Первыми симптомами чаще являлись зуд и жжение. На нашем материале от появления симптомов до момента постановки диагноза проходило от 3 до 144 месяцев (среднее 40.7 ± 44.7 мес.). Клинически очаги поражения представляли собой довольно четко отграниченные участки гиперемии и/или белесоватые площадки, в среднем около 5 см в диаметре, с эрозированием, мокнутием и шелушением на поверхности. Изредка опухоль имела вид серобелой бляшки или формировались бородавчатые разрастания.

У 23 (14,6 %) пациентов наблюдался рецидив ЭМБП. Первый возникал через 12–96 мес. (в среднем 42,1 \pm 25,6 мес.). В 13 случаях (56,5 %) возникал только один рецидив ЭМБП, в 10 случаях (43,5 %) – от двух до шести (два рецидива у четырех пациентов, три рецидива у трех пациентов, четыре рецидива у двух пациентов и шесть рецидивов у одного пациента). Возраст больных, у которых рецидив не появлялся, колебался от 40 до 95 лет (71,1 \pm 11,6 года), а у лиц с рецидивом/

рецидивами — от 51 до 86 лет (69,4 \pm 9,9 года; p=0,47). Таким образом, вероятность возникновения рецидива не зависит от возраста пациента. Вероятность рецидива также не зависит от пола пациента (хотя имеется тенденция к тому, что у мужчин рецидивы возникают реже) и не связана с локализацией опухоли (табл. 1).

При микроскопическом исследовании опухолевые клетки были расположены преимущественно в базальных отделах эпидермиса, также встречались и по всей толще эпителия, кроме того, обнаружены в эпителии придатков кожи (рис. 1). Клетки Педжета крупного размера, полиморфные, со светлой вакуолизированной цитоплазмой пенистого вида, патологическими митозами и центрально и эксцентрично расположенными везикулярными ядрами; располагались они поодиночке, формировали гнездные скопления, железистоподобные структуры и др. (рис. $1, a, \delta$). Проникновение опухолевых клеток через базальную мембрану в подлежащую дерму обнаружено в 18 случаях (12 %): у 15 человек – в виде микроинвазии, у трех – инвазии. Наличие иназии/микроинвазии не было ассоциировано с риском развития первого рецидива (p = 0.1455) (табл. 2).

На нашем материале встретились следующие морфологические варианты ЭМБП (с целью оценки влияния морфологических особенностей опухоли на вероятность возникновения рецидива были оценены только образцы первичных опухолей):

- «железистый» (опухолевые клетки формировали гландулярные структуры) (рис. 1, δ), 50 случаев первичных образцов (31,6%);
- «гигантоклеточный» (размер клеток Педжета был значительно больше, чем в типичных случаях; также некоторые клетки были многоядерные), два случая (1,3 %);

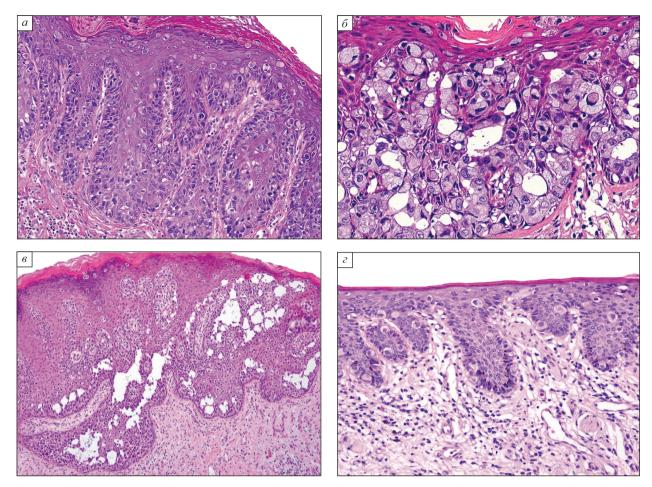


Рис. 1. Морфологическая картина при первичной ЭМБП. а — типичная морфология ЭМБП: опухолевые клетки крупные, полиморфные, светлые, расположены поодиночке и гнездами, в большей степени в базальных отделах эпидермиса; ×100; б — крупные опухолевые клетки Педжета со светлой вакуолизированной цитоплазмой пенистого вида, центрально и эксцентрично (напоминают «перстневидные» клетки) расположеными везикулярными ядрами. Опухолевые клетки расположены преимущественно в базальных отделах эпителиального пласта, формируют железисто-подобные структуры; ×200; в — «акантолитический» вариант ЭМБП; ×50; г — «пигментный» вариант ЭМБП со скоплением пигмента в цитоплазме опухолевых клеток; ×100. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Morphology of primary EMPD. a – typical morphology of EMPD: tumor cells are large, polymorphic, with clear cytoplasm, located singly and in nests, mostly in the basal parts of the epidermis; ×100; b – large tumor Paget cells with pale, vacuolated cytoplasm and centrally or eccentrically (resembling «signet-ring» cells) located vesicular nuclei. Note a gland-like structures located mainly in the basal part of the epithelial layer; ×200; v – «acantholytic» EMPD; ×50; g – «pigment» variant of EMPD with accumulation of pigment in the cytoplasm of tumor cells; ×100. Staining with hematoxylin and eosin

- «акантолитический» (выраженный акантолиз в зонах расположения опухолевых клеток), 22 случая (13.9 %) (рис. 1.6);
- «пигментный» (пигмент обнаружен в опухолевых, дендритных клетках, а также в меланофагах в реактивном воспалительном инфильтрате); часто такие формы клинически напоминали меланомы), семь случаев (4,4%) (рис. 1, z);
- «гнездный» (клетки Педжета располаглись не только поодиночке, но и крупными гнездами, симулируя морфологическую картину меланомы), два случая (1,3%);

— «перстневидно-клеточный» (ядра опухолевых клеток оттеснены к периферии (см. рис. $1, \delta$)), пять случаев (3,2 %).

Распределение морфологических вариантов ЭМБП у пациентов без рецидива и с рецидивом ЭМБП показано в табл. 2.

Перитуморозная воспалительная инфильтрация в дерме была выражена в различной степени. Минимальная инфильтрация имела место только у пациентов без рецидива ЭМБП (4 случая, 3 %); умеренная обнаружена в 98 образцах (72,6 %) от пациентов без рецидива и в 17 образцах (73,9 %)

Таблица 2. Морфологические признаки ЭМПБ у пациентов с рецидивами и без рецидивов **Table 2.** Morphological features of EMPD in patients with and without recurrences

Морфологический признак Наличие/ отсутствие признака Пациенты без рецидива (n = 23) Пациенты с рецидивом (n = 23) р Наличие инвазии/ микроинвазии Есть 13 (9,6) 5 (21,7) 0,1455 «Железистый» вариант, наличие железистоподобных структур Есть 37 (27,4) 13 (43,5) 0,008 Гигантские клетки Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Пигментный» вариант Есть 3 (2,2) 4 (17,4) 0,009 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Есть 1 (0,7) 4 (17,4) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,02 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,01 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0,0108		TT/	П	П		
Признака	Морфонорунуаский признак		1	· ·	,,	
Наличие инвазии/ микроинвазии Есть 13 (9,6) 5 (21,7) Нет 122 (90,4) 18 (78,3) 0,1455 «Железистый» вариант, наличие железистоподобных структур Нет 98 (72,6) 10 (56,5) Гигантские клетки Есть 2 (1,5) 0 Нет 133 (98,5) 23 «Пигментный» вариант Есть 3 (2,2) 4 (17,4) 19 (82,6) «Пигментный» вариант Есть 2 (1,5) 0 Нет 132 (97,8) 19 (82,6) 10,009 «Пездный» вариант Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Нет 134 (99,3) 19 (82,6) 19 (82,6) «Акантолитический» вариант/ Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,0016 «Акантолиз Нет 120 (88,9) 16 (69,6) 10 (69,6) 10 (73,9) 11 (73,9) 11 (73,9) 12 (72,7) 12 (17,4) 12 (17,4) 12 (17,4) 13 (17,4) 13 (17,4) 13 (17,4) 14 (17,4) 15 (17,4) 15 (17,4) 17 (73,9) 11 (17,4) 17 (73,9) 11 (17,4) 17 (73,9) 11 (17,4) 17 (73,9) 11 (17,4) 19 (Морфологический признак				P	
Кжелезистый» вариант, наличие железистоподобных структур Есть 37 (27,4) 13 (43,5) 0,008 Гигантские клетки Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Пигментный» вариант Есть 3 (2,2) 4 (17,4) 0,009 «Гнездный» вариант Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Нет 133 (98,5) 23 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Нет 134 (99,3) 19 (82,6) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,002 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,11 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0 0108		признака	(n 155)	(n 23)		
«Железистый» вариант, наличие железистоподобных структур Есть 37 (27,4) 13 (43,5) 0,008 Гигантские клетки Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Пигментный» вариант Есть 3 (2,2) 4 (17,4) 0,009 «Гнездный» вариант Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 1 (0,7) 4 (17,4) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,0016 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,01 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0,0108	Наличие инвазии/ микроинвазии	Есть	13 (9,6)	5 (21,7)	0.1455	
железистоподобных структур Нет 98 (72,6) 10 (56,5) 0,008 Гигантские клетки Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Пигментный» вариант Есть 3 (2,2) 4 (17,4) 0,009 «Гнездный» вариант Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Нет 133 (98,5) 23 1,0 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 1 (0,7) 4 (17,4) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,002 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,11 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК іл situ Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0 0108		Нет	122 (90,4)	18 (78,3)	0,1433	
Келезистоподооных структур Нет 98 (72,6) 10 (56,5) Гигантские клетки Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Пигментный» вариант Есть 3 (2,2) 4 (17,4) 0,009 «Гнездный» вариант Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Есть 1 (0,7) 4 (17,4) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,02 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,11 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0,0108		Есть	37 (27,4)	13 (43,5)	0.008	
Нет 133 (98,5) 23 1,0	железистоподобных структур	Нет	98 (72,6)	10 (56,5)	0,008	
«Пигментный» вариант Ectb 3 (2,2) 4 (17,4) 0,009 WF 132 (97,8) 19 (82,6) 1,0 WF 133 (98,5) 23 1,0 WF 133 (98,5) 23 1,0 WF 133 (98,5) 23 1,0 WF 134 (98,5) 23 1,0 WF 134 (99,3) 19 (82,6) 1,0 WF 134 (99,3) 19 (82,6) 1,0 WF 134 (99,3) 19 (82,6) 1,0 WF 120 (88,9) 16 (69,6) 1,0 WF 120 (88,9) 16 (69,6) 1,0 WF 17 (86,7) 17 (73,9) 1,0 WF 18 (13,3)	Гигантские клетки	Есть	2 (1,5)	0	1.0	
Нет 132 (97,8) 19 (82,6) 0,009		Нет	133 (98,5)	23	1,0	
«Гнездный» вариант Есть 2 (1,5) 0 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 1 (0,7) 4 (17,4) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Нет 1 (0,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 1 (10,7) 4 (17,4) 1 (10,7) 1 («Пигментный» вариант	Есть	3 (2,2)	4 (17,4)	0.000	
Нет 133 (98,5) 23 1,0 «Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Есть 1 (0,7) 4 (17,4) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,02 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,11 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0,0108		Нет	132 (97,8)	19 (82,6)	0,009	
«Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток Нет 134 (99,3) 19 (82,6) 0,0016 «Акантолитический» вариант/ Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,02 Какантолиз Нет 120 (88,9) 16 (69,6) 16 (69,6) 17 (73,9) 17 (73,9) 17 (73,9) 18 (17,4) 19 (1	«Гнездный» вариант	Есть	2 (1,5)	0	1.0	
наличие перстневидных клеток ———————————————————————————————————		Нет	133 (98,5)	23	1,0	
наличие перстневидных клеток Нет 134 (99,3) 19 (82,6) «Акантолитический» вариант/ акантолиз Есть 15 (11,1) 7 (30,4) 0,02 Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,11 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0,0108		Есть	1 (0,7)	4 (17,4)	0.0016	
акантолиз Нет 120 (88,9) 16 (69,6) Гиперплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) Нет 117 (86,7) 17 (73,9) Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) Сходство с ПСЦАК in situ Есть 6 (4,4) 5 (21,7)	наличие перстневидных клеток	Нет	134 (99,3)	19 (82,6)	0,0010	
Типерплазия эпидермиса Есть 18 (13,3) 6 (26,1) 0,11 Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) 0,04 Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7) 0,0108	«Акантолитический» вариант/	Есть	15 (11,1)	7 (30,4)	0.02	
Нет 117 (86,7) 17 (73,9) Структуры, сходные с эккринной сирингомой Есть 6 (4,4) 4 (17,4) Нет 129 (95,6) 19 (82,6) Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7)	акантолиз	Нет	120 (88,9)	16 (69,6)	0,02	
Структуры, сходные с эккринной Есть 6 (4,4) 4 (17,4) сирингомой Нет 129 (95,6) 19 (82,6) Сходство с ПСЦАК <i>in situ</i> Есть 6 (4,4) 5 (21,7)	Гиперплазия эпидермиса	Есть	18 (13,3)	6 (26,1)	0.11	
сирингомой Нет 129 (95,6) 19 (82,6) Сходство с ПСЦАК in situ Есть 6 (4,4) 5 (21,7)		Нет	117 (86,7)	17 (73,9)	0,11	
Сходство с ПСЦАК in situ Нет 129 (95,6) 19 (82,6) Сходство с ПСЦАК in situ Есть 6 (4,4) 5 (21,7)		Есть	6 (4,4)	4 (17,4)	0.04	
	сирингомой	Нет	129 (95,6)	19 (82,6)	0,04	
Her 129 (95.6) 18 (78.2) 0,0108	Сходство с ПСЦАК in situ	Есть	6 (4,4)	5 (21,7)	0.0109	
		Нет	129 (95,6)	18 (78,2)	0,0108	

от пациентов с рецидивом; выраженная – в 33 (24,4 %) и 6 (26,1 %) случаях соответственно. Степень выраженности воспалительной инфильтрации не была ассоциирована с развитием рецидива ЭМБП (p = 1,0).

Помимо этого, ЭМБП на нашем материале сопровождалась и другими морфологическими изменениями. Так, в 24 случаях (15,2 %) выявлена гиперплазия эпидермиса, в том числе псориазиформная, напоминающая фиброэпителиому Пинкуса. Также в дерме обнаружены структуры, напоминающие эккринную сирингому (10 человек, 6,3 %). Большинство случаев представляли собой расширенные и гиперплазированные протоки эккринных желез (при выполнении серийных срезов была показана их связь с секреторным отделом железы), иногда заключенные в плотную склеротическую строму. У двух пациентов подобные структуры были обнаружены не только в проекции опухоли, но и под интактным эпидермисом. В одном случае расширенные протоки экринных желез были колонизированы опухолевыми клетками Педжета. Кроме того, у 11 больных (6,9 %) ЭМБП микроскопически была сходна с папиллярной сирингоцистаденокарциномой (ПСЦАК) in situ (морфологически, помимо типичных для ЭМБП изменений, в местах расположения опухолевых клеток обнаруживали зоны акантолиза с интактным базальным слоем, замещение клетками Пеждета шиповатого слоя, воспалительный инфильтрат в дермальных сосочках и небольшой папилломатоз). В восьми образцах изменения были выраженные, в трех — фокальные. В одном случае кроме участков ПСЦАК *in situ* выявлены тонкие, соединяющиеся эпителиальные тяжи в фиброваскулярной муцинозной строме, сходные с эккринной сирингофиброаденомой. Клинически этот случай характеризовался наличием узла на коже.

Таким образом, «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный», «акантолитический» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство с ПСЦАК *in situ* и наличие в дерме структур, сходных с эккринной сирингомой, ассоциированы с развитием рецидива (см. табл. 2).

Наличие «перстневидно-клеточного» и «пигментного» вариантов, а также количество вовлеченных придатков имеют наибольшее значение для развития рецидива ЭМБП (табл. 3); единственным вариантом первичной ЭМБП, влияющим на время возникновения рецидива, является «перстневидно-клеточный» (p = 0.0342) (рис. 2). При этом такие факторы, как наличие инвазии/

Таблица 3. Ранги прогностической значимости	морфологических изменений при ЭМБП
---	------------------------------------

Table 3	Ranging	of histo	logic	features	in EMPD
iuvie 3.	Runging	oj nisio	iogic	jeuiures	III EMII D

Морфологический признак	Ранг прогностической значимости
«Перстневидно-клеточный вариант», наличие перстневидных клеток	1
Количество вовлеченных придатков/«пигментный» вариант	2
Сходство с ПСЦАК in situ	3
«Железистый» вариант, наличие железистоподобных структур	4
«Акантолитический» вариант/акантолиз	5
Структуры, сходные с эккринной сирингомой	6

микроинвазии, гигантских клеток, «гнездный» вариант, гиперплазия эпидермиса, не были ассоциированы с развитием рецидива первичной ЭМБП (см. табл. 2).

Кроме того, на нашем материале ЭМБП в двух случаях (1,3 %) была ассоциирована с доброкачественной папиллярной гидраденомой и в пяти случаях (3,2 %) сочеталась с плоскоклеточным раком вульвы.

При анализе литературы нам встретились единичные работы, оценивающие влияние морфологических особенностей ЭМБП на развитие рецидива заболевания. Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными другими авторами об отсутствии связи ре-

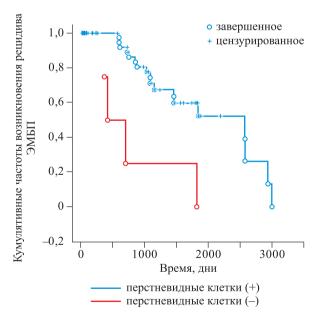


Рис. 2. Кривые Каплана — Майера, показывающие кумулятивные частоты возникновения рецидива у пациентов с первичной ЭМБП с перстневидно-клеточной морфологией (верхняя кривая) и без нее (нижняя кривая)

Fig. 2. Kaplan-Maier plot of disease free probability versus time of follow-up and divided into those with signet ring cells (upper curve) and those without signet ring cells (lower curve)

цидива с наличием инвазии/микроинвазии ЭМБП [14, 20].

По результатам работы [14], из проанализированных морфологических особенностей в 56 случаях ЭМБП только наличие акантолиза влияет на возникновение рецидива, в отличие от вовлечения придатков, наличия перстневидных клеток, выраженной клеточной атипии, высокой митотической активности, формирования желез, пара-, гиперкератоза и выраженного хронического воспаления. В наших исследованиях установлено значительно большее число гистологических особенностей первичной ЭМБП, ассоциированных с развитием рецидива заболевания, что, повидимому, связано с большим числом проанализированных случаев (158). По нашим данным, не только «акантолитический», но и «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство опухоли с ПСЦАК in situ и наличие в дерме структур, сходных с эккринной сирингомой, ассоциированы с развитием рецидива. Также впервые установлено, что «перстневидно-клеточный» вариант первичной ЭМБП является единственным, влияющим на время возникновения рецидива.

Особенности поражения придатков кожи при первичной ЭМБП подробно описаны нами ранее: впервые установлено, что клетки Педжета могут быть обнаружены в придатках на глубине до 3,6 мм, при этом наиболее часто и глубоко пораженными оказались волосяные фолликулы, а также секреторные части эккринных желез и их выводные протоки [33]. Однако не было оценено влияние глубины вовлечения придатков кожи у пациентов с первичной ЭМБП на возникновение рецидива заболевания. У пациентов без рецидива и с рецидивом ЭМБП она не различалась $(1.89 \pm 0.81 \text{ и } 1.65 \pm 0.62 \text{ мм соответственно},$ p = 0.25); у больных с рецидивом ЭМБП в первом образце аногенитальной области (полученном до возникновения рецидива) она также не отличалась от глубины вовлечения придатков кожи в образце, полученном при возникновении первого рецидива ЭМБП ($1,38\pm0,91$ мм, p=0,14). Таким образом, глубина вовлечения аднексальных структур при первичной ЭМБП не ассоциирована с развитием рецидива заболевания и достоверно не отличалась в образцах, полученных до и после возникновения рецидива.

Заключение

ЭМБП – редкий вариант аденокарциномы, с высокой частотой рецидивов, морфологически характеризующийся преимущественным расположением в эпидермисе и значительным разнообразием гистологической картины. В ходе исследования установлено, что «железистый», «пигментный», «перстневидно-клеточный», «акантолитический» морфологические варианты ЭМБП, а также гистологическое сходство с ПСЦАК in situ и наличие в дерме структур, сходных с эккринной сирингомой, ассоциированы с развитием рецидива заболевания, при этом в отношении риска его возникновения наибольшей предикторной ценностью обладают «перстневидно-клеточный» и «пигментный» варианты, а «перстневидно-клеточный» является единственным, влияющим на время возникновения первого рецидива заболевания. Такие факторы, как наличие инвазии/микроинвазии, гигантских клеток, «гнездный» вариант, гиперплазия эпидермиса, не ассоциированы с развитием рецидива первичной ЭМБП.

Следовательно, для прогнозирования риска развития рецидива опухоли рекомендуется определять морфологический вариант и другие гистологические особенности первичной ЭМБП.

Список литературы / References

- 1. Crocker H.R. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans. Pathol. Soc. Lond.* 1889; 40: 187–191.
- 2. Paget J. On disease of mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew,s Hosp. Rep.* 1874; 10: 87–89.
- 3. Lam C., Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol. Clin.* 2010; 28: 807–826. doi: 10.1016/j.det.2010.08.002
- 4. Kazakov D.V., Spagnolo D.V., Kacerovska D., Michal M. Lesions of anogenital mammary-like glands: an update. *Adv. Anat. Pathol.* 2011; 18: 1–28. doi: 10.1097/PAP.0b013e318202eba5
- 5. Kazakov D.V., Michal M., Kacerovska D., McKee P.H. *Cutaneous adnexal tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- 6. Parker L.P., Parker J.R., Bodurka-Bevers D., Deavers M., Bevers M.W., Shen-Gunther J., Gershen-

- son D.M. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 183–189. doi: 10.1006/gyno.2000.5741
- 7. Weedon D. Weedon's skin pathology. 3rd ed. London: Elsevier, 2010.
- 8. Lloyd J., Flanagan A.M. Mammary and extramammary Paget's disease. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 742–749. doi: 10.1136/jcp.53.10.742
- 9. Smith A.A. Pre-Paget cells: Evidence of keratinocyte origin of extramammary Paget's disease. *Intractable Rare Dis. Res.* 2019; 8: 203–205. doi: 10.5582/irdr.2019.01096
- 10. Urabe A., Matsukuma A., Shimizu N., Nishimura M., Wada H., Hori Y. Extramammary Paget's disease: comparative histopathologic studies of intraductal carcinoma of the breast and apocrine adenocarcinoma. *J. Cutan. Pathol.* 1990; 17: 257–265. doi: 10.1111/j.1600-0560.1990.tb00099.x
- 11. van der Putte S.C. Clear cells of Toker in the developing anogenital region of male and female fetuses. *Am. J. Dermatopathol.* 2011; 33: 811–818. doi: 10.1097/DAD.0b013e31820fdc7d
- 12. Willman J., Golitz L., Fitzpatrick J. Vulvar clear cells of Toker: precursors of extramammary Paget's disease. *Am. J. Dermatopathol.* 2005; 27 (3): 185–188. doi: 10.1097/01.dad.0000158291.20440.13
- 13. Jones R.E.Jr., Austin C., Ackerman A.B. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination. *Am. J. Dermatopathol.* 1979; 1: 101–132. doi: 10.1097/00000372-197900120-00002
- 14. Shaco-Levy R., Bean S.M., Vollmer R.T., Papalas J.A., Bentley R.C., Selim M.A., Robboy S.J. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010; 29: 69–78. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181b1cc5e
- 15. Siesling S., Elferink M.A., van Dijck J.A., Pierie J.P., Blokx W.A. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 951–955. doi: 10.1016/j. ejso.2006.11.028
- 16. Ito T., Kaku Y., Nagae K., Nakano-Nakamura M., Nakahara T., Oda Y., Hagihara A., Furue M., Uchi H. Tumor thickness as a prognostic factor in extramammary Paget's disease. *J. Dermatol.* 2015; 42: 269–275. doi: 10.1111/1346-8138.12764
- 17. McCarter M.D., Quan S.H., Busam K., Paty P.P., Wong D., Guillem J.G. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis. Colon Rectum.* 2003; 46: 612–616. doi: 10.1097/01.DCR.0000064693.57166.F1
- 18. Mengjun B., Zheng-Qiang W., Tasleem M.M. Extramammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing management. *Dermatol. Surg.* 2013; 39: 69–75. doi: 10.1111/dsu.12019
- 19. Sarmiento J.M., Wolff B.G., Burgart L.J., Frizelle F.A., Ilstrup D.M. Paget's disease of the perianal region an aggressive disease? *Dis. Colon Rectum.* 1997; 40: 1187–1194. doi: 10.1007/BF02055165

- 20. Fanning J., Lambert H.C., Hale T.M., Morris P.C., Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 24–27. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70143-2
- 21. Boehringer A., Leiter U., Metzler G., Moehrle M., Garbe C., Breuninger H. Extramammary Paget's disease: extended subclinical growth detected using three-dimensional histology in routine paraffin procedure and course of the disease. *Dermatol. Surg.* 2011; 37: 1417–1426. doi 10.1111/j.1524-4725.2011.02091.x
- 22. Chang K., Li G.X., Kong Y.Y., Shen X.X., Qu Y.Y., Jia Z.W., Wang Y., Dai B., Ye D.W. Chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 are associated with tumor aggressiveness and prognosis in extramammary Paget disease. *J. Cancer.* 2017; 8: 2471–2477. doi: 10.7150/jca.19127
- 23. Ellis P.E., Cano S.D., Fear M., Kelsell D.P., Ghali L., Crow J.C., Perrett C.W., MacLean A.B. Reduced E-cadherin expression correlates with disease progression in Paget's disease of the vulva but not Paget's disease of the breast. *Mod. Pathol.* 2008; 21: 1192–1199. doi: 10.1038/modpathol.2008.50
- 24. Hatta N., Yamada M., Hirano T., Fujimoto A., Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 313–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x
- 25. Ito Y., Igawa S., Ohishi Y., Uehara J., Yamamoto A.I., Iizuka H. Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol. Surg.* 2012; 38: 1938–1944. doi 10.1111/j.1524-4725.2012. 02584.x
- 26. Karam A., Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 346–351. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.032
- 27. Plaza J.A., Torres-Cabala C., Ivan D., Prieto V.G. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J. Cutan. Pathol.* 2009; 36: 729–733. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01148.x

- 28. Trofymenko O., Garcia V., Zeitouni N.C. Primary extramammary Paget's disease of the skin: treatment and survival. *Int. J. Dermatol.* 2018; 57: 76–78. doi: 10.1111/ijd.14105
- 29. Tsutsumida A., Yamamoto Y., Minakawa H., Yoshida T., Kokubu I., Sugihara T. Indications for lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease. *Dermatol. Surg.* 2003; 29: 21–24. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29001.x
- 30. Zhang C., Zhang P., Sung C.J., Lawrence W.D. Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 880–885. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00289-2
- 31. Konstantinova A.M., Hayes M.M., Stewart C.J., Plaza J.A., Michal M., Kerl K., Kazakov D.V. Syringomatous Structures in Extramammary Paget Disease: A Potential Diagnostic Pitfall. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 653–657. doi: 10.1097/DAD.00000000000000497
- 32. Konstantinova A.M., Kacerovska D., Stewart C.J., Szepe P., Pitha J., Sulc M., Bencik V., Michal M., Shideler B., Kerl K., Kazakov D.V. Syringocystadenocarcinoma papilliferum in situ-like changes in extramammary Paget disease: A report of 11 cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 882–886. doi: 10.1097/DAD.0000000000000554
- 33. Konstantinova A.M., Shelekhova K.V., Stewart C.J., Spagnolo D.V., Kutzner H., Kacerovska D., Plaza J.A., Suster S., Bouda J., Pavlovsky M., Kyrpychova L., Michal M., Guenova E., Kazakov D.V. Depth and patterns of adnexal involvement in primary extramammary (anogenital) paget disease: a study of 178 lesions from 146 patients. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 802–808. doi: 10.1097/DAD.00000000000000552

Сведения об авторах:

Анастасия Михайловна Константинова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2595-2249,

e-mail: Anastasia.konstantynova@gmail.com

Ксения Владимировна Шелехова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2113-0053, e-mail: kshelekhova@mail.ru

Михал Михал, проф., e-mail: Michal@medima.cz

Дмитрий Вениаминович Казаков, к.м.н., проф., e-mail: kazakov@biopticka.cz

Information about the authors:

Anastasia M. Konstantinova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2595-2249,

e-mail: Anastasia.konstantynova@gmail.com

Kseniya V. Shelekhova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2113-0053, e-mail: kshelekhova@mail.ru

Michal Michal, MD, professor, e-mail: Michal@medima.cz

Dmitry V. Kazakov, candidate of medical sciences, professor, e-mail: kazakov@biopticka.cz

Поступила в редакцию	14.09.2020	Received	14.09.2020
После доработки	12.11.2020	Revision received	12.11.2020
Принята к публикации	28.01.2021	Accepted	28.01.2021

Метаболическое прекондиционирование минизолем: тест с инфезолом-40

В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, Е.М. Дорошенко

Гродненский государственный медицинский университет Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Максима Горького, 80

Резюме

Введение. Нами разработана аминокислотно-микроэлементная композиция «тритарг» (аргинин, таурин, триптофан и цинка аспартат). Выявлены положительные эффекты тритарга при алкогольной интоксикации (препятствует развитию аминокислотного дисбаланса в тимусе и селезенке), показан благоприятный эффект при совместном введении с циклофосфамидом (препятствует снижению числа лейкоцитов в крови и повышает фагоцитарную активность нейтрофилов). Целью работы явился анализ влияния курсового введения тритарга на процессы утилизации аминокислот, их первичный метаболизм в печени, а также превращения при прохождении через печень. Материал и методы. Эксперимент проводился на беспородных крысах массой 120–140 г. Животным внутрижелудочно в течение 10 дней вводили смесь «тритарг» в дозе 500 мг/кг, через 24 часа после последнего введения тритарга – однократно внутрижелудочно инфезол-40 в дозе 20 мл/кг. Крыс декапитировали через 10 или 45 мин после введения инфезола-40. Содержание свободных аминокислот в плазме крови определяли методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты и их обсуждение. Через 10 мин после введения инфезола-40 в плазме крови животных, предварительно получавших тритарг, увеличивалось общее содержание аминокислот и их азотсодержащих производных, общее количество протеиногенных аминокислот, незаменимых аминокислот, аминокислот с разветвленной углеродной цепью, ароматических аминокислот, соотношение аргинин/цитруллин. Через 45 мин после введения инфезола-40 в плазме крови животных, предварительно получавших тритарг, структура пула аминокислот была такой же, как в плазме крови крыс контрольной группы. Следовательно, курсовое введение животным аминокислотно-микроэлементной композиции «тритарг» оказывает многостороннее влияние на метаболизм в целом, что становится очевидным при введении тест-дозы полнокомпонентного аминозоля. Заключение. Мы предполагаем, что наблюдаемые отличия изменения пула свободных аминокислот в опытных группах обусловлены тем, что курсовое введение минизоля «тритарг», включающего функционально значимые для клеток желудочного тракта аминокислоты – аргинин, триптофан и таурин, а также микроэлемент цинк, существенным образом влияет на метаболизм, пролиферативную активность и секрецию ферментов.

Ключевые слова: аргинин, таурин, триптофан, цинка аспартат, плазма крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Павлюковец А.Ю., e-mail: anastasiayk@mail.ru

Для цитирования: Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М. Метаболическое прекондиционирование минизолем: тест с инфезолом-40. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 41 (1): 60–68. doi: 10.18699/SSMJ20210106

Metabolic preconditioning with minisol: test with infezol 40

V.M. Shejbak, A.Ju. Pavljukovec, E.M. Doroshenko

Grodno State Medical University Republic of Belarus, 230009, Grodno, Maksim Gor'ky str., 80

Abstract

Introduction. We have developed the aminoacid trace element composition «tritarg». The positive effects of tritarg in case of alcohol intoxication were revealed (it prevents the development of amino acid imbalance in the thymus and spleen), a favorable effect is shown when combined with cyclophosphamide (it prevents the decrease in the number of leukocytes in the blood and increases the phagocytic activity of neutrophils). The aim of the work was to analyze the effect of the course introduction of the «tritarg» composition (arginine, taurine, tryptophan and zinc aspartate) on

the processes of utilization of amino acids, their primary metabolism in the liver, as well as transformation during passage through the liver. Material and methods. The experiment was conducted on outbred rats weighing 120-140 g. Animals were injected intragastrically for 10 days with tritarg at a dose of 500 mg/kg, 24 hours after the last tritarg administration - once intragastrically infezol 40 at a dose of 20 ml/kg. The animals were decapitated 10 minutes or 45 minutes after infezol 40 administration. Free amino acid content in blood plasma was measured by reverse phase HPLC. Results and discussion. 10 minutes after a single intragastric administration of Infezol40 in the blood plasma of animals that were previously treated with tritarg for 10 days, the total content of amino acids and their nitrogencontaining derivatives increased, the total number of proteinogenic amino acids, essential amino acids, branched-chain amino acids, aromatic amino acids, the ratio arginine/citrulline. The introduction of a mixture of amino acids. 45 minutes after the administration of Infezol 40 in the blood plasma of animals previously treated with tritarg for 10 days, the structure of the pool of amino acids did not differ from the control group. Consequently, the course administration to animals of the amino acid-microelement composition «tritarg» has a multilateral effect on the metabolism as a whole, which becomes apparent with the introduction of a test dose of a full-component aminosol. Conclusion. Thus, we assume that the observed differences in the change in the pool of free amino acids in the experimental groups are due to the fact that course administration of the «tritarg» minisol, including amino acids arginine, tryptophan and taurine, as well as the trace mineral zinc significantly affect the metabolism, proliferative activity and secretion of enzymes.

Key words: arginine, taurine, tryptophan, zinc aspartate, blood plasma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Pavljukovec A.Ju., e-mail: anastasiayk@mail.ru

Citation: Shejbak V.M., Pavljukovec A.Ju., Doroshenko E.M. Metabolic preconditioning with minisol: test with Infezol 40. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 41 (1): 60–68. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210106

Введение

Биологически активные добавки (БАД), поступая в желудочно-кишечный тракт в течение достаточно длительного периода времени, влияют на метаболизм и функциональные характеристики энтероцитов [1]. В последнее время в качестве препаратов метаболического действия активно изучаются аминокислоты [2], с изменениями обмена которых тесно связан этиопатогенез многих патологий (метаболический синдром, атеросклероз, неалкогольное жировое поражение печени, нейродегенеративные и иммунодефицитные состояния). При поражениях печени применяются композиции «тавамин», «гепавил» и «гепавилаг». «Лейаргунал» и «иммугенин» являются иммуностимулирующими и адаптогенными средствами. «Валикард» используется при физическом переутомлении, в период восстановления после катаболических состояний. При сердечно-сосудистой патологии эффективно используются минизоли, например, аспаргит (ангиопротекторное и антиагрегационное свойство), тетракард и инокардин (антиишемическое и кардиопротекторное действие). На основе аминокислот разработано средство, эффективное для нормализации функций нервной системы, при депрессивных состояниях, абстинентном синдроме, нарушении режима сна и бодрствования – нейрамин [3]. Между тем курсовое введение вышеуказанных лекарственных препаратов (в основе которых - аминокислоты) предполагает воздействие на клетки желудочно-кишечного тракта. Нагрузка нутриентами определенного типа существенно меняет паттерн и экспрессию ферментов, участвующих в их метаболизме. Последствия таких модуляций активности внутриклеточных ферментов для гомеостаза организма остаются практически не изученными.

Нами разработана и находится на стадии доклинического изучения аминокислотно-микроэлементная композиция «тритарг» (аргинин, таурин, триптофан и цинка аспартат). Выявлены положительные эффекты тритарга при алкогольной интоксикации (препятствует развитию аминокислотного дисбаланса в тимусе и селезенке) [4], показан благоприятный эффект при совместном введении с циклофосфамидом (препятствует снижению числа лейкоцитов в крови и повышает фагоцитарную активность нейтрофилов), отмечен положительный эффект композиции на гистологическую структуру тимуса и селезенки [5].

Анализ данных литературы о физиологических и биохимических эффектах компонентов композиции «тритарг» показывает, что аргинин повышает секрецию гормонов гипофиза, поджелудочной железы и надпочечников. Увеличение секреции инсулина и соматотропного гормона индуцирует анаболические эффекты, подавляя катаболизм белка в организме [6]. Повышение уровня аргинина может указывать на вазоактивные эффекты, инициирующие, в том числе, секрецию

анаболических гормонов. Однократное болюсное введение таурина снижает общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови, что свидетельствует об активации транспорта аминокислот в ткани и стимуляции синтеза белка. Доказано, что осморегуляторные, антиоксидантные и гормональные эффекты таурина в наибольшей степени обусловлены концентрация-зависимыми изменениями аминокислот в плазме крови и внеклеточной жидкости (главным образом, но не только), тогда как длительное его введение в небольших (близких к физиологическим) дозах в большей степени предполагает более тонкое воздействие на сигнальные/регуляторные механизмы, в том числе влияющие на биосинтез митохондриальных белков и продукцию активных форм кислорода [7].

Известно, что введение триптофана интактным животным увеличивает синтез серотонина и мелатонина, а также оказывает модулирующее действие на показатели неспецифической резистентности, в основном вследствие синтеза метаболитов кинуренинового пути [8]. Показано, что цинк регулируют как ферментативную активность, так и стабильность белков (входит в состав всех шести классов ферментов, а также многочисленных факторов транскрипции); наряду с Са²⁺, являясь сигнальной молекулой, также модулирует процессы трансдукции сигнала и может функционировать как модулятор нейротрансмиссии, осуществляемой глутаматом в цинксодержащих нейронах коры мозга. Одновременно катионы цинка стабилизируют проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран, действуют в качестве протектора свободнорадикальных реакций, участвуют в процессах мембранного транспорта [5].

Показано, что при длительном введении комплекса аминокислот организм начинает функционировать на новом, адаптированном к повышенному поступлению данных нутриентов, уровне гомеостаза. Подобное изменение направления компенсаторных реакций можно выявить при проведении нагрузочных проб. Используя в качестве нагрузочного компонента соединения (или смеси веществ), относящиеся к углеводам, липидам или аминокислотам, можно тестировать влияние их курсового (хронического) введения на метаболические пути, утилизирующие вводимый компонент.

Целью работы явился анализ влияния курсового введения разработанной нами композиции «тритарг» (аргинин, таурин, триптофан и цинка аспартат) на процессы утилизации аминокислот, их первичный метаболизм в печени, а также превращения при прохождении через печень.

Материал и методы

Работа выполнена в двух отдельных экспериментах в осеннее-зимний и весеннее-летний периоды. Использованы беспородные самки крыс массой 120-140 г, при свободном доступе животных к пище и воде. Животные были разделены на пять групп (по семь голов в каждой): крысам первых (контрольных) групп внутрижелудочно в течение 10 дней вводили физраствор; крысам 2-й и 3-й групп внутрижелудочно в течение 10 дней вводили физраствор, через 24 ч после последнего введения - однократно внутрижелудочно инфезол-40 (серия № 42005012 BERLINCHEMIE MENARI № 1, 12489, Германия) в дозе 20 мл/кг; крысы 4-й и 5-й групп в течение 10 дней один раз в сутки внутрижелудочно получали тритарг (аргинин, таурин, триптофан и цинка аспартат в молярном соотношении 4:4:1:1) в дозе 500 мг/кг; через 24 ч после последнего введения тритарга – однократно внутрижелудочно инфезол-40 в дозе 20 мл/кг. Декапитация животных осуществлялась через 10 или 45 мин после введения инфезола 40. Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Результаты, полученные для 2-й и 3-й, 4-й и 5-й групп сравнивались с данными соответствующих контрольных групп.

В плазме крови определяли содержание свободных аминокислот методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Концентрацию ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) измеряли методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм для триптофана). Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных — с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Для полученных данных проверяли нормальность распределения и равенство дисперсий. Изучаемые показатели характеризовали с помощью параметрической статистики (t-критерий Стьюдента для независимых выборок), рассчитывали среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m), результаты представляли в виде $M \pm m$. Для интегральной оценки метаболических эффектов вводимых соединений на фонд аминокислот выполнен дискриминантный анализ, вычислены лямбда Вилкса и уровень статистической значимости значения, построен график проекции показателей на плоскость двух главных компонент.

Результаты и их обсуждение

Через 10 мин после однократного внутрижелудочного введения инфезола-40 в плазме крови животных увеличивалось относительное количество протеиногенных аминокислот (соотношение протеиногенные/азотсодержащие метаболиты аминокислот повышалось с 6.23 ± 0.27 до $7,43 \pm 0,25$), общее содержание ароматических аминокислот (с 259 ± 24 до 352 ± 21 мкмоль/л) (рис. 1), соотношение аргинин/цитруллин, при этом уменьшалось относительное количество глутамата (снижение соотношения глутамат/глутамин) по сравнению с контролем. Повышались концентрации заменимых аминокислот: глутамина (в 1,4 раза) и аргинина (в 1,5 раза); незаменимых аминокислот: метионина (в 1,6 раза) и фенилаланина (в 1,7 раза), триптофана (в 1,4 раза), изолейцина (в 1,3 раза) и лейцина (в 1,4 раза), а также азотсодержащих производных аминокислот: 3-метилгистидина (в 1,5 раза) и орнитина (в 1,6 раза). Снижалось содержание аспартата (на 40 %), глутамата (на 19,3 %) и треонина (на 47,9 %) (табл. 1).

Через 10 мин после однократного внутрижелудочного введения инфезола-40 в плазме крови животных, получавших тритарг, увеличивалось общее содержание аминокислот и их азотсодержа-

щих производных, общее количество протеиногенных аминокислот, незаменимых аминокислот, аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), ароматических аминокислот (ААА) (см. рис. 1), соотношение аргинин/цитруллин. Снижалось относительное количество глутамата (снижение соотношения глутамат/глутамин). Увеличивалось содержание заменимых аминокислот: глутамина (в 1,5 раза), глицина (в 1,5 раза), аргинина (в 1,4 раза); незаменимых аминокислот: валина (в 1,4 раза), метионина (в 1,8 раза), фенилаланина (в 1,6 раза), изолейцина (в 1,7 раза), лейцина (в 1,6 раза) и лизина (в 3,0 раза), а также азотсодержащих производных аминокислот: 1-метилгистидина (в 2,8 раза), α-аминомасляной кислоты (в 2,9 раза) и орнитина (в 1,5 раза). Снижалась концентрация аспартата (на 43.5 %) и аланина (на 19,6 %) (см. табл. 1).

Введение инфезола-40 через 45 мин характеризовалось увеличением общего количества ароматических аминокислот (с 259 ± 24 до 325 ± 17 мкмоль/л) (рис. 2), соотношения аргинин/цитруллин, при этом снижалось соотношение аргинин/орнитин и относительное количество глутамата (уменьшение соотношения глутамат/глутамин). Повышался уровень метионина (в 1,5 раза), фенилаланина (в 1,5 раза), глицина (в 1,9 раза), этаноламина (в 1,3 раза) и

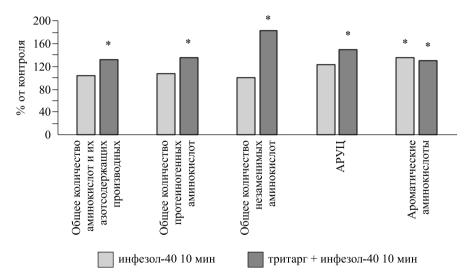


Рис. 1. Изменение содержания свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови крыс, получавших инфезол-40 (20 мл/кг, однократно, внутрижелудочно) или тритарг (500 мг/кг, 10 дней внутрижелудочно) и инфезол-40 (20 мл/кг, однократно, внутрижелудочно).* — статистически значимые различия относительно контрольной группы (p < 0.05)

Fig. 1. The change in the content of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in the blood plasma of rats receiving Infezol 40 (20 ml/kg, once, intragastrically) or tritarg (tritarg (500 mg/kg, 10 days intragastrically) and Infezol 40 (20 ml/kg, once, intragastrically). *- statistically significant differences relative to the control group (p < 0.05)

Таблица 1. Концентрация свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови крыс, получавших инфезол-40

Table 1. Concentration of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in the blood plasma of rats receiving infezol 40

Содержание аминокислоты, мкмоль/л	Контроль	Группа 2 («инфезол-40 10 мин»)	Группа 3 («инфезол-40 45 мин»)
β-Аланин	$22,16 \pm 0,93$	$21,00 \pm 0,47$	$26,02 \pm 0,87*$
Аргинин	301 ± 8	442 ± 32*	346 ± 27
Аспарагин	124 ± 3	117 ± 2	74±10*
Аспарагиновая кислота	94 ± 6	56 ± 6*	84 ± 5
Глутаминовая кислота	482 ± 25	389 ± 32*	456 ± 19
Глутамин	548 ± 41	751 ± 46*	634 ± 38
Гидроксилизин	$14,84 \pm 1,16$	20,15 ± 1,03*	$17,98 \pm 1,69$
Глицин	304 ± 38	376 ± 12	578 ± 51*
Изолейцин	166 ± 12	221 ± 21*	189 ± 7
Лейцин	193 ± 20	265 ± 23*	171 ± 3
Лизин	424 ± 53	469 ± 62	482 ± 64
1-Метилгистидин	$11,34 \pm 0,47$	$12,60 \pm 0,49$	5,71 ± 2,37*
3-Метилгистидин	$4,43 \pm 0,29$	$6,65 \pm 0,55*$	2,79 ± 0,49*
Метионин	70 ± 5	111 ± 11*	103 ± 5*
Орнитин	$27,11 \pm 2,12$	44,26 ± 6,19*	51,45 ± 5,15*
Треонин	668 ± 55	348 ± 23*	605 ± 91
Триптофан	82 ± 8	111 ± 9*	92 ± 5
Фениаланин	61 ± 5	106 ± 8*	94 ± 5*
Цистеиновая кислота	$7,35 \pm 0,15$	$7,03 \pm 0,23$	8,80 ± 0,25*
Цистатионин	$9,73 \pm 0,50$	$11,24 \pm 0,63$	12,48 ± 0,27*
Этаноламин	$24,74 \pm 1,23$	$20,49 \pm 1,70$	32,91 ± 2,82*
АРУЦ/ААА	$2,56 \pm 0,08$	$2,31 \pm 0,09$	2,09 ± 0,10*
Аргинин/орнитин	11 ± 1	11 ± 1	7 ± 1*
Аргинин/цитруллин	$2,11 \pm 0,09$	3,16 ± 0,13*	$2,20 \pm 0,16$
Глутамат/глутамин	0.89 ± 0.04	$0,54 \pm 0,09*$	$0,73 \pm 0,05*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 * - отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при p < 0.05.

орнитина (в 1,9 раза), падало содержание аспартата (на 40 %) и 3-метилгистидина (на 37 %) (см. табл. 1). Через 45 мин после введения инфезола-40 в плазме крови животных, получавших тритарг, структура пула аминокислот была такой же, как в плазме крови крыс контрольной группы (см. рис. 2), при одновременном повышении концентраций заменимой аминокислоты глицина (в 1,4 раза), незаменимых аминокислот метионина (в 1,4 раза) и лизина (в 2 раза), азотсодержащих метаболитов аминокислот α-аминомасляной кислоты (в 2,5 раза), цистатионина (в 2,2 раза), гидроксилизина (в 1,7 раза) и орнитина (в 1,5 раза) (табл. 2).

Для интегральной оценки динамических метаболических эффектов курсового введения тритарга и нагрузки инфезолом-40 на фонд сво-

бодных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови крыс был проведен линейно-дискриминантный анализ. Полученные для однократной нагрузки инфезолом-40 величины лямбды Вилкса (0,0002966) и соответствующего критерия Фишера (31,12412) свидетельствуют о достаточно хорошей дискриминации полученных результатов, т.е. на основе классификационной матрицы можно сделать вывод о 100%-й корректности обучающих выборок для экспериментальных групп. Наиболее значимыми (т.е. имеющими наибольшую вариабельность) соединениями по значению критерия Фишера (вносящими наибольший вклад в общую дисперсию) являются метионин (F = 35,67422), гистидин (F = 17,36211), таурин (F = 13,86774), глутамин (F = 20,10667), цистатионин (F = 9,67770),

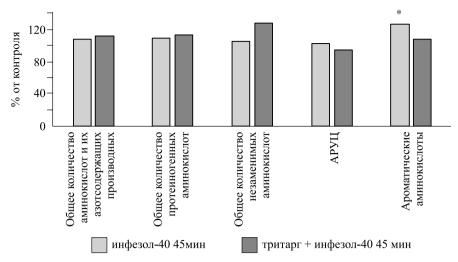


Рис. 2. Изменение содержания свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови крыс, получавших инфезол-40 (20 мл/кг, однократно, внутрижелудочно) или тритарг (500 мг/кг, 10 дней внутрижелудочно) и Инфезол-40 (20 мл/кг, однократно, внутрижелудочно). * – статистически значимые различия относительно контрольной группы (p < 0.05)

Fig. 2. Change in the content of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in the blood plasma of rats receiving Infezol 40 (20 ml / kg, once, intragastrically) or tritarg (Tritarg (500 mg / kg, 10 days intragastrically) and Infezol 40 (20 ml / kg, once, intragastrically). * – statistically significant differences relative to the control group (p < 0.05)

Таблица 2. Концентрация свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови крыс, получавших тритарг и инфезол-40

Table 2. Concentrations of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in the blood plasma of rats treated with tritarg and infezol 40

Содержание аминокислоты, мкмоль/л	Контроль	Группа 4 (тритарг + инфезол-40 10 мин)	Группа 4 (тритарг + инфезол-40 45 мин)
α-Аминомасляная кислота	$12,54 \pm 1,07$	45,37 ± 6,61*	32,11 ± 8,24*
β-Аланин	980 ± 68	778 ± 39*	836 ± 64
Аргинин	226 ± 21	321 ± 21*	277 ± 20
Аспарагин	85 ± 9	48 ± 2*	71 ± 6
Валин	254 ± 17	346 ± 19*	239 ± 27
Гидроксилизин	$3,48 \pm 0,58$	9,73 ± 0,49*	5,83 ± 0,56*
Глицин	295 ± 42	433 ± 33*	413 ± 23*
Глутамин	481 ± 34	712 ± 35*	555 ± 68
Изолейцин	123 ± 9	204 ± 10*	122 ± 13
Лейцин	174 ± 13	275 ± 15*	152 ± 20
Лизин	436 ± 94	1319 ± 54*	875 ± 143*
1-Метилгистидин	$0,77 \pm 0,06$	2,17 ± 0,2*	0.99 ± 0.11
Метионин	$58,14 \pm 4,4$	$101,51 \pm 4,04*$	81,8 ± 6,54*
Орнитин	80 ± 9	119 ± 5*	119 ± 13*
Цистатионин	$1,18 \pm 0,19$	$1,39 \pm 0,25$	2,56 ± 0,36*
Фенилаланин	$75,25 \pm 5,64$	$121,39 \pm 3,95*$	$93,84 \pm 9,69$
Аргинин/орнитин	$2,88 \pm 0,13$	$2,69 \pm 0,1$	2,4 ± 0,17*
Аргинин/цитруллин	$1,62 \pm 0,1$	$2,44 \pm 0,15*$	$1,92 \pm 0,13$
Глутамат + глутамин	835 ± 59	1050 ± 48*	921 ± 93
Глутамат/глутамин	$0,74 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,01*$	$0,68 \pm 0,05$
Заменимые/незаменимые аминокислоты	$1,86 \pm 0,16$	1,05 ± 0,02*	$1,47 \pm 0,07$
Протеиногенные/азотсодержащие производные аминокислот	$8,4 \pm 0,48$	$10,5 \pm 0,23*$	$9,16 \pm 0,4$

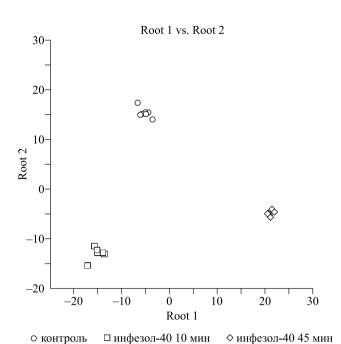


Рис. 3. График проекции распределения фонда протеиногенных аминокислот плазмы крыс, получавших инфезол-40 (20 мл/кг, однократно, внутрижелудочно)

Fig. 3. Schedule of the projection of the distribution of the stock of proteinogenic amino acids of the plasma of rats treated with Infezol 40 (20 ml/kg, once, intragastrically)

триптофан (F = 10,74313), лейцин (F = 9,77224), глицин (F = 7,16309) и треонин (F = 12,14874) (рис. 3).

При интегральной оценке метаболических эффектов курсового введения тритарга и однократной нагрузки инфезолом-40 полученные значения лямбды Вилкса (0,0000213) и соответствующего ему критерия Фишера (66,28817) доказывают высокую степень дискриминации групп, а на основании классификационной матрицы можно сделать вывод о 100%-й корректности обучающих выборок для всех групп. Наиболее значимыми соединениями являются метионин (F = 15,19549), гистидин (F = 5,58773), аланин (F = 8,10908), изолейцин (F = 12,61455), орнитин (F = 15,04695), лизин (F = 7,44313), аргинин (F = 9,33900) (рис. 4).

Так, из графика проекции показателей на плоскость двух главных компонент очевидно, что разделение групп 2 («инфезол-40 10 мин») и 3 («инфезол-40 45 мин») с контрольной группой происходит по обеим осям (Rot1 и Rot2), квадраты расстояния Махаланобиса между центроидами групп «контроль» и «инфезол-40 10 мин»,

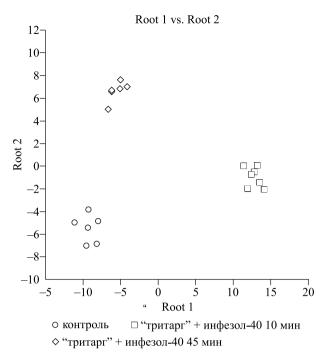


Рис. 4. График проекции распределения фонда протеиногенных аминокислот плазмы крыс, получавиих «тритарг» (500 мг/кг, 10 дней внутрижелудочно) и инфезол-40 (20 мл/кг, однократно, внутрижелудочно)

Fig. 4. Schedule of the projection of the distribution of the stock of proteinogenic amino acids in the plasma of rats treated with tritarg (tritarg (500 mg/kg, 10 days intragastrically) and Infezol 40 (20 ml/kg, once, intragastrically)

«контроль» и «инфезол-40 45 мин» составляет 1065 и 1299 соответственно (см. рис. 3). Из графика проекции показателей на плоскость двух главных компонент очевидно, что разделение групп 4 и 5 с контрольной группой происходит в большей степени по оси Rot2, что выражается в квадратах расстояния Махаланобиса между центроидами групп «контроль» и «тритарг + инфезол-40 10 мин», «контроль» и «тритарг + инфезол-40 45 мин», равными соответственно 770 и 255 (см. рис. 4). Таким образом, анализ указывает на существование принципиально отличающихся физиологических состояний, предусматривающих различную скорость метаболизма вводимых в составе инфезола-40 аминокислот.

Заключение

Курсовое введение животным аминокислотно-микроэлементной композиции «тритарг» оказывает многостороннее влияние на метаболизм в целом, что становится очевидным при введении тест-дозы полнокомпонентного аминозоля. Мы предполагаем, что наблюдаемые отличия изме-

нения пула свободных аминокислот в опытных группах обусловлены тем, что на курсовое введение минизоля «тритарг», включающего функционально значимые для клеток желудочного тракта аминокислоты – аргинин, триптофан и таурин, а также микроэлемент цинк, существенным образом влияют на метаболизм, пролиферативную активность и секрецию ферментов; происходит метаболическая адаптация организма к дополнительным экзогенным аминокислотам, что ускоряет их метаболизм. Возможно, изменяется обмен не только аминокислот, но и других нутриентов в результате формирования другого метаболического фона (отличающегося от такового у интактных животных), что может приводить к более интенсивному усвоению питательных веществ. Развитие исследований в данном направлении позволит рекомендовать назначение минизолей при состояниях гиперкатаболизма, мальнутриции или уменьшении регенераторных возможностей.

Список литературы / References

1. Слободская Н.С. Биологически активные добавки — значение и применение. *Журн. Гродненск.* гос. мед. ун-та. 2015; 52 (4): 119–122.

Slobodskaja N.S. Biologically active additives – value and application. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2015; 52 (4): 119–122. [In Russian].

2. Михеева А.Д., Ванина Г.Е., Рашевская И.В. Применение аминокислот в медицине. *Информационные и управленческие технологии в медицине и экологии:* сб. тр. конф., Пенза, 26 мая 2015 г. Пенза: Приволжский дом знаний, 2015. 33–34.

Mikheeva A.D., Vanina G.E., Rashevskaja I.V. The use of amino acids in medicine. *Information and Management Technologies in Medicine and Ecology*: proc. conf., Penza, May 26 2015. Penza: Privolzhsky dom znaniy, 2015. 33–34. [In Russian].

3. Лелевич В.В., Лелевич С.В. Коррекция метаболических нарушений композициями аминокислот при прерывистой алкогольной интоксикации. *Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2017; 3: 22–28.

Lelevich V.V., Lelevich S.V. Correction of metabolic disorders with amino acid compositions during intermittent alcohol intoxication. *Vesci Nacyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series.* 2017; 3: 22–28. [In Russian].

4. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. Профилактика побочных метаболических эффектов циклофосфамида тритаргом. В кн.: Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. Гродно, 2013. 309–313.

Shejbak V.M., Pavljukovec A.Ju. Prevention of metabolic side effects of cyclophosphamide with tritarg. *In: Modern problems of hygiene, radiation and environmental medicine*. Grodno, 2013. 309–313. [In Russian].

- 5. Gad M.Z. Anti-aging effects of L-arginine. *J. Adv. Res.* 2010; 1: 169–177. doi: 10.1016/j.jare.2010.05.001
- 6. Mateos S.S., Sánchez C.L., Paredes S.D., Barriga C., Rodríguez A.B. Circadian levels of serotonin in plasma and brain after oral administration of tryptophan in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 104 (1): 52–59. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00333.x
- 7. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М., Олехнович Е.А. Острый эффект однократного введения таурина: специфический или неспецифический? *Вести. ВГМУ.* 2019; 2: 37-43. doi: 10.22263/2312-4156.2019.2.37

Shejbak V.M., Pavljukovec A.Ju., Doroshenko E.M., Olekhnovich E.A. Acute effect of a single dose of taurine: specific or non-specific? *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2019; 2: 37–43. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2019.2.37

8. Marger L., Schubert C.R., Bertrand D. Zinc: an underappreciated modulatory factor of brain function. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 91 (4): 426–435. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.002

Сведения об авторах:

Владимир Михайлович Шейбак, д.м.н., проф.

Анастасия Юрьевна Павлюковец, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7995-5587, e-mail: anastasiayk@mail.ru **Евгений Михайлович Дорошенко**, к.м.н.

Information about the authors:

Vladimir M. Shejbak, doctor of medical sciences, professor

Anastasia Yu. Pavlyukovets, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7995-5587,

e-mail: anastasiayk@mail.ru

Evgeny M. Doroshenko, candidate of medical sciences

Поступила в редакцию	25.08.2020	Received	25.08.2020
После доработки	29.10.2020	Revision received	29.10.2020
Принята к публикации	27.01.2021	Accepted	27.01.2021

Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных на территории Северного Кавказа

М.А. Логинова, Д.Н. Смирнова, С.С. Кутявина, О.А. Махова, К.П. Кашин, И.В. Парамонов

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Резюме

Цель исследования — изучить иммуногенетические особенности популяции потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на Северном Кавказе, и выявить у них частоты распространения
аллелей и гаплотипов НLА. Материал и методы. Проведено HLА-типирование по технологии Next Generation
Sequencing локусов HLА-А, HLА-В, HLА-С, HLА-DRВ1, HLА-DQВ1 2663 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Чеченской Республике, Ставропольском крае и Республике Дагестан. Массовое параллельное секвенирование проводили на приборе MiSeq™ System (Illumina Inc., США).
Для определения частот встречаемости HLА-аллелей и гаплотипов методом максимального правдоподобия с
помощью ЕМ-алгоритма для полилокусных данных использовали программу Arlequin v.3.5.2.2. Результаты и
их обсуждение. Выявлено 47 аллелей по локусу HLA-A, 77 − по локусу HLA-B, 39 − по локусу HLA-C, 54 − по
локусу HLA-DRB1, 22 − по локусу HLA-DQB1. Наиболее распространенными аллелями, частоты встречаемости которых составляют более 10 %, являются HLA-A*02:01, HLA-A*01:01, HLA-B*13:02, HLA-B*51:01,
HLA-C*06:02, HLA-C*04:01, HLA-C*07:02, HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DQB1*03:01,
HLA-DQB1*02:02, HLA-DQB1*06:03, DQB1*03:02. Наиболее распространенный пятилокусный гаплотип −
HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02, частота его встречаемости составила 4,5 %. В ходе
работы обнаружено 13 новых аллелей.

Ключевые слова: HLA-типирование, NGS, аллели, гаплотипы, частота встречаемости, Северный Кавказ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Логинова М.А., e-mail: loginova@niigpk.ru

Для цитирования: Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Кутявина С.С., Махова О.А., Кашин К.П., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных на территории Северного Кавказа. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 69–80. doi: 10.18699/SSMJ20210107

Immunogenetic characteristics of potential donors of hemapoietic stem cells recruited in the North Caucasus

M.A. Loginova, D.N. Smirnova, S.S. Kutyavina, O.A. Makhova, K.P. Kashin, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA 610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72

Abstract

Aim of the study was to investigate the immunogenetic characteristics of the potential donors of hematopoietic stem cells recruited in the North Caucasus and the distribution features of HLA alleles and multilocus haplotypes. **Material and methods**. Next Generation Sequencing technology was used to identify HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles from 2663 unrelated bone marrow volunteers living in the Chechen Republic, Stavropol region, Republic of Dagestan. Mass parallel sequencing was performed using the MiSeqTM System («Illumina Inc.», USA). HLA allele and haplotype frequencies were estimated via maximum-likelihood analysis from genotypic data through an expectation-

maximization (EM) algorithm for unknown gametic phase using Arlequin v. 3.5.2.2. **Results and discussion.** In studied population, 47 HLA-A, 77 HLA-B, 39 HLA-C, 54 HLA-DRB1, 22 HLA-DQB1 alleles were selected. Thirteenth alleles, HLA-A*02:01, HLA-A*01:01, HLA-B*13:02, HLA-B*51:01, HLA-C*06:02, HLA-C*04:01, HLA-C*07:02, HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DQB1*03:01, HLA-DQB1*02:02, HLA-DQB1*06:03, DQB1*03:02 exhibit frequencies over 10 %. The highest frequency extended haplotype HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02, was observed frequencies of 4,5 %. Routine HLA typing allowed us to define 13 new HLA alleles.

Key words: HLA-typing, NGS, alleles, haplotypes, frequency, North Caucasus.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence authors: Loginova M.A., e-mail: loginova@niigpk.ru

Citation: Loginova M.A., Smirnova D.N., Kutyavina S.S., Makhova O.A., Kashin K.P., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of potential donors of hemapoietic stem cells recruited in the North Caucasus. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 69–80. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210107

Ввеление

В Российской Федерации ежегодно впервые диагностируется около 25 тысяч случаев заболеваний системы кроветворения, к которым относятся острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, множественная миелома, миелодисплазии и др. [1]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) - один из эффективных методов их лечения [2]. Важное условие успешной ТГСК – совместимость пациента и донора по системе HLA, которая является одной из самых полиморфных систем в геноме человека [3, 4]. Наибольшее клиническое значение для ТГСК имеют локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1, по которым в настоящее время подбирают доноров все российские и многие зарубежные трансплантационные центры. Для этого лучше всего подходят сиблинги (родные братья и сестры), идентичные по системе HLA, однако вероятность нахождения такого человека в Российской Федерации составляет 25-30 % [5, 6]. Для остальных пациентов альтернативным решением является поиск неродственных доноров в регистрах потенциальных доноров ГСК.

Учитывая высокую полигенность и полиморфизм системы HLA, вероятность подбора идентичного неродственного донора повышается с увеличением числа людей, состоящих в регистре потенциальных доноров ГСК. В связи с этим изучение иммуногенетических особенностей потенциальных доноров ГСК, рекрутированных в различных регионах Российской Федерации в целях расширения отечественного регистра потенциальных доноров, является актуальным направлением исследования.

Цель работы – изучить иммуногенетические особенности популяции потенциальных доноров

ГСК, проживающих на Северном Кавказе, и выявить у них частоты распространения аллелей и гаплотипов HLA.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 2663 потенциальных донора ГСК, подписавших информированное согласие на вступление в регистр ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России и проживающих на территориях Чеченской Республики, Ставропольского края и Республики Дагестан.

Препараты геномной ДНК получали из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт — K_3 EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с использованием наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на приборе QIACube (QIAGEN), концентрацию препаратов определяли на амплификаторе QuantStudio 5 (Life Technologies, США).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 проводили в разрешении 2-fields по технологии массового параллельного секвенирования с использованием тест-системы VariFindTM HLA Solution IL-v2 (ООО «ПАРСЕК ЛАБ»), секвенирование осуществляли на приборе MiSeqTM System (Illumina Inc., США). Полученные данные анализировали с использованием программы VariFindTM HLA Software (ООО «ПАРСЕК ЛАБ»).

Частоты встречаемости НLA-аллелей и гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью ЕМ-алгоритма для полилокусных данных и распределение генов по закону Харди – Вайнберга с количеством шагов в цепи Маркова, равным 100 000, рассчитывали с использованием программы Arlequin v.3.5.2.2 [7].

Результаты

Частоты встречаемости аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 у доноров ГСК, проживающих на Северном Кавказе, с соответствующими стандартными отклонениями представлены в табл. 1 и 2.

В результате исследования выявлено 47 аллелей по локусу HLA-A, 77 – по локусу HLA-B, 39 – по локусу HLA-C, 20 – по локусу DQB1, 54 – по локусу HLA-DRB1. Среди аллелей локусов I класса с частотой встречаемости более 10 % характеризуются HLA-A*02:01 (33,0 %), HLA-A*01:01 (12,1 %), HLA-A*24:02 (10,0 %), HLA-B*13:02 (12,1 %), HLA-B*51:01 (11,6 %), HLA-C*06:02 (20,9 %), HLA-C*04:01 (15,1 %), HLA-C*07:02 (10,5 %). Минимальной частотой встречаемости

обладают аллели HLA-A*01:03, HLA-A*01:217, HLA-A*02:10, HLA-A*02:658, HLA-A*03:07, HLA-A*11:72, HLA-A*32:121, HLA-A*36:04, HLA-A*74:03; HLA-B*67:01, HLA-B*73:01, HLA-B*81:02, HLA-B*51:28, HLA-B*51:08; HLA-C*03:49, HLA-C*05:145, HLA-C*06:104, HLA-C*07:499, HLA-C*08:22, HLA-C*12:234, каждый из которых выявлен по одному разу.

Среди аллелей локусов II класса с наибольшей частотой выявлены HLA-DRB1*07:01 (17,4 %), HLA-DRB1*13:01 (9,9 %), HLA-DQB1*03:01 (19,2 %), HLA-DQB1*02:02 (15,6 %), HLA-DQB1*06:03 (10,7 %), HLA-DQB1*03:02 (10,2 %). Наименьшей распространенностью характеризуются HLA-DRB1*03:05, HLA-DRB1*07:112, HLA-DRB1*11:15, HLA-DRB1*15:122, HLA-DQB1*02:108, HLA-DQB1*03:12 (0,02 %).

Таблица 1. Аллели локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и частота их встречаемости

Table 1. Frequencies of	of HLA-A, HLA-B	and HLA-C alleles
--------------------------------	-----------------	-------------------

	HLA-A			HLA-B		HLA-C		
Аллель	Частота встречае- мости	Стандарт- ное откло- нение	Аллель	Частота встречае- мости	Стандарт- ное откло- нение	Аллель	Частота встречае- мости	Стандарт- ное откло- нение
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A*02:01	0,330454	0,006266	B*13:02	0,121104	0,004008	C*06:02	0,208787	0,005765
A*01:01	0,120916	0,00460	B*51:01	0,116222	0,004291	C*04:01	0,150770	0,004755
A*24:02	0,099700	0,004409	B*07:02	0,060083	0,003185	C*07:02	0,104769	0,004125
A*03:01	0,095006	0,004481	B*08:01	0,055764	0,003168	C*12:03	0,086557	0,004071
A*11:01	0,053887	0,003081	B*44:02	0,050131	0,002886	C*07:01	0,086369	0,003943
A*26:01	0,050319	0,003039	B*35:03	0,044874	0,002829	C*05:01	0,040744	0,002817
A*68:01	0,042997	0,003009	B*51:05	0,044499	0,002927	C*02:02	0,037927	0,002447
A*32:01	0,041307	0,002620	B*35:01	0,041495	0,003003	C*03:03	0,036050	0,002562
A*23:01	0,024596	0,001907	B*18:01	0,037364	0,002616	C*15:02	0,034735	0,002267
A*03:02	0,022531	0,001930	B*50:01	0,035862	0,002560	C*01:02	0,029854	0,002132
A*02:05	0,016898	0,001539	B*38:01	0,034923	0,002497	C*16:02	0,028727	0,002195
A*31:01	0,013519	0,001663	B*15:17	0,033421	0,002357	C*14:02	0,027976	0,002230
A*29:01	0,012392	0,001481	B*49:01	0,032858	0,002186	C*03:04	0,024033	0,002220
A*30:01	0,010327	0,001515	B*57:01	0,030792	0,002521	C*12:02	0,018588	0,001808
A*25:01	0,009200	0,001237	B*55:01	0,026286	0,002437	C*08:02	0,018400	0,002050
A*02:06	0,008261	0,001287	B*27:05	0,019902	0,001755	C*07:04	0,012580	0,001651
A*33:01	0,007323	0,001208	B*15:01	0,019339	0,002094	C*07:18	0,009012	0,001267
A*29:02	0,006384	0,001103	B*52:01	0,018776	0,001647	C*15:05	0,008074	0,001220
A*33:03	0,005257	0,001067	B*14:02	0,018025	0,001674	C*03:02	0,006008	0,001110
A*02:09	0,004694	0,000987	B*40:01	0,015208	0,001598	C*15:04	0,005633	0,000949
A*24:314	0,003943	0,000873	B*58:01	0,015021	0,001853	C*17:03	0,004318	0,000807
A*30:04	0,002816	0,000706	B*44:03	0,014082	0,001669	C*16:04	0,003192	0,000757
A*66:01	0,002629	0,000697	B*39:01	0,013706	0,001398	C*07:06	0,002629	0,000845
A*02:07	0,002253	0,000638	B*35:08	0,012580	0,001617	C*15:13	0,002441	0,000625
A*24:03	0,002065	0,000635	B*40:02	0,011641	0,001517	C*06:06	0,002253	0,000609
A*24:23	0,001502	0,000516	B*37:01	0,011453	0,001502	C*02:16	0,002065	0,000620
A*30:02	0,001314	0,000478	B*35:02	0,008261	0,001429	C*08:01	0,001502	0,000478

Продолжение табл. 1
Table 1 (Continued)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A*24:11N	0,000939	0,000445	B*07:05	0,007886	0,001199	C*15:06	0,001127	0,000486
A*69:01	0,000939	0,000443	B*56:01	0,007888	0,001155	C*17:01	0,001127	0,000489
A*29:10	0,000751	0,000470	B*27:02	0,005821	0,000000	C*08:03	0,0001127	0,000487
A*68:02	0,000751	0,000353	B*41:02	0,003943	0,000789	C*16:01	0,000751	0,000382
A*02:17	0,000563	0,000356	B*44:05	0,003943	0,000869	C*12:05	0,000563	0,000344
A*02:02	0,000376	0,000264	B*47:01	0,003004	0,000698	C*02:151	0,000376	0,000255
A*02:12	0,000376	0,000268	B*39:06	0,002629	0,000698	C*03:49	0,000188	0,000206
A*02:228	0,000376	0,000277	B*48:01	0,002253	0,000644	C*05:145	0,000188	0,000199
A*26:106	0,000376	0,000252	B*57:78	0,002065	0,000594	C*06:104	0,000188	0,000201
A*01:03	0,000188	0,000217	B*41:01	0,001878	0,000596	C*07:499	0,000188	0,000176
A*01:217	0,000188	0,000173	B*51:07	0,001502	0,000509	C*08:22	0,000188	0,000196
A*02:10	0,000188	0,000191	B*46:01	0,001314	0,000551	C*12:234	0,000188	0,000206
A*02:30	0,000188	0,000203	B*39:31	0,000939	0,000427			
A*02:658	0,000188	0,000190	B*40:32	0,000939	0,000434			
A*02:93	0,000188	0,000211	B*57:03	0,000939	0,000430			
A*03:07	0,000188	0,000186	B*13:01	0,000751	0,000338			
A*11:72	0,000188	0,000175	B*54:01	0,000751	0,000328			
A*32:121	0,000188	0,000186	B*07:10	0,000563	0,000314			
A*36:04	0,000188	0,000178	B*15:08	0,000563	0,000346			
A*74:03	0,000188	0,000185	B*18:03	0,000563	0,000278			
			B*39:24	0,000563	0,000338			
			B*40:06	0,000563	0,000269			
			B*44:27	0,000563	0,000329			
			B*44:29	0,000563	0,000328			
			B*14:01	0,000376	0,000238			
			B*15:18	0,000376	0,000250			
			B*15:220	0,000376	0,000267			
			B*45:01	0,000376	0,000231			
			B*53:01	0,000376	0,000268			
			B*07:47	0,000188	0,000183			
			B*07:48 B*15:11	0,000188	0,000206			
			B*15:11 B*15:161	0,000188 0,000188	0,000193			
				· ·	0,000188			
			B*15:29 B*15:32	0,000188 0,000188	0,000180 0,000202			
			B*13.32 B*18:05	0,000188	0,000202			
			B*27:04	0,000188	0,000131			
			B*27:12	0,000188	0,000173			
			B*27:14	0,000188	0,000187			
			B*35:395	0,000188	0,000165			
			B*37:02	0,000188	0,000170			
			B*38:02	0,000188	0,000170			
			B*39:05	0,000188	0,000193			
			B*39:10	0,000188	0,000196			
			B*44:17	0,000188	0,000171			
			B*51:08	0,000188	0,000186			
			B*51:28	0,000188	0,000184			
			B*67:01	0,000188	0,000220			
			B*73:01	0,000188	0,000167			
			B*81:02	0,000188	0,000175			

Таблица 2. Аллели локусов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и частота их встречаемости **Table 2.** Frequencies of HLA-DRB1, HLA-DQB1 alleles

		requencies of HL			
	HLA-DRB1			HLA-DQB1	I
Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
DRB1*07:01	0,174052	0,005444	DQB1*03:01	0,191513	0,004761
DRB1*13:01	0,099324	0,004593	DQB1*02:02	0,156027	0,004550
DRB1*03:01	0,091626	0,004584	DQB1*06:03	0,107398	0,004514
DRB1*15:01	0,080736	0,003950	DQB1*03:02	0,102328	0,003921
DRB1*13:02	0,072287	0,003587	DQB1*02:01	0,092377	0,004216
DRB1*11:01	0,054825	0,003218	DQB1*05:01	0,072099	0,003603
DRB1*01:01	0,046001	0,003218	DQB1*06:02	0,069095	0,003520
DRB1*11:04	0,043560	0,002739	DQB1*06:04	0,062899	0,003436
DRB1*04:01	0,040931	0,002941	DQB1*03:03	0,026849	0,002185
DRB1*04:04	0,037176	0,002741	DQB1*04:02	0,026098	0,002183
DRB1*04:03	0,024409	0,002713	DQB1*05:03	0,024972	0,002041
DRB1*04:02	0,021404	0,002009	DQB1*05:02	0,024221	0,002041
DRB1*11:03	0,019715	0,002124	DQB1*06:01	0,018025	0,001667
DRB1*14:54	0,017837	0,001941	DQB1*06:09	0,018023	0,001007
DRB1*15:02	0,017649	0,001937	DQB1*00.09 DQB1*03:04	0,009200	0,001181
DRB1*10:01	0,017649	0,001777	DQB1*03:05	0,007133	0,001213
DRB1*13:03	0,014833	0,001676	DQB1*05:04	0,003192	0,000798
DRB1*01:02	0,013894	0,001576	DQB1*03:04 DQB1*04:01	0,003192	0,000738
DRB1*04:07	0,013519	0,001545	DQB1*02:169	0,001117	0,000463
DRB1*08:01	0,012392	0,001519	DQB1*02:10	0,000376	0,000232
DRB1*16:01	0,012204	0,001355	DQB1*02:12	0,000376	0,000232
DRB1*12:01	0,011265	0,001395	DQB1*03:12	0,000188	0,000186
DRB1*08:04	0,009951	0,001359	DQB1 03.12	0,000100	0,000100
DRB1*04:08	0,008449	0,001230			
DRB1*09:01	0,007886	0,001210			
DRB1*14:06	0,007323	0,001032			
DRB1*08:03	0,005821	0,000922			
DRB1*14:01	0,005445	0,001032			
DRB1*04:05	0,005069	0,001003			
DRB1*16:02	0,004882	0,000946			
DRB1*14:04	0,001502	0,000549			
DRB1*12:02	0,001127	0,000495			
DRB1*14:07	0,001127	0,000502			
DRB1*14:17	0,001127	0,000468			
DRB1*04:06	0,000751	0,000362			
DRB1*08:02	0,000563	0,000355			
DRB1*13:15	0,000563	0,000333			
DRB1*04:10	0,000376	0,000239			
DRB1*04:13	0,000376	0,000280			
DRB1*13:05	0,000376	0,000259			
DRB1*14:05	0,000376	0,000239			
DRB1*03:05	0,000188	0,000198			
DRB1*07:112	0,000188	0,000194			
DRB1*11:15	0,000188	0,000191			
DRB1*11:29	0,000188	0,000178			
DRB1*13:14	0,000188	0,000158			
DRB1*13:202	0,000188	0,000161			
DRB1*13:50	0,000188	0,000151			
DRB1*14:03	0,000188	0,000200			
DRB1*14:12	0,000188	0,000172			
DRB1*15:03	0,000188	0,000194			
DRB1*15:04	0,000188	0,000198			
DRB1*15:06	0,000188	0,000217			
DRB1*15:122	0,000188	0,000179			

Таблица 3. Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 в порядке уменьшения частоты встречаемости **Table 3.** Frequencies of HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 haplotypes

Гаплотип HLA-A-B-C-DRB1-DQB1	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,045334	0,003133
A*02:01-B*51:05-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,035447	0,002706
A*01:01-B*15:17-C*07:01-DRB1*13:02-DQB1*06:04	0,020205	0,001662
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	0,016742	0,001608
A*02:05-B*50:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,011214	0,001393
A*01:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,010430	0,001749
A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*04:04-DQB1*03:02	0,010313	0,001408
A*26:01-B*08:01-C*07:02-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,010107	0,001320
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*11:03-DQB1*03:01	0,009752	0,001408

Примечание. В общей сложности было определено 1688 из 42435 потенциально возможных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1-DOB1.

Таблица 4. Уровни соответствия закону Харди – Вайнберга и ожидаемая гетерозиготность изученных локусов

Table 4. Levels of compliance with the Hardy – Weinberg law and expected heterozygosity of the studied loci

	. Количество		Гетерозиготность				
Локус	образцов	обнаруженная экспериментально	ожидаемая	уровень значимости			
HLA-A	2663	0,83627	0,84620	0,44157			
HLA-B	2663	0,94255	0,94633	0,00434			
HLA-C	2663	0,89148	0,89812	0,20146			
HLA-DQB1	2663	0,88885	0,89158	0,00064			
HLA-DRB1	2663	0,92114	0,92607	0,01663			

Гаплотипы с частотой встречаемости более 1 % представлены в табл. 3. По результатам исследования максимальную частоту встречаемости в популяции потенциальных доноров ГСК, проживающих на территории Северного Кавказа, имеют гаплотипы HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (4,5 %); HLA-A*02:01-B*51:05-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03 (3,5 %), HLA-A*01:01-B*15:17-C*07:01-DRB1*13:02-DQB1*06:04 (2,0 %).

Результаты анализа каждого локуса на соответствие равновесному распределению Харди — Вайнберга представлены в табл. 4. Для локусов HLA-A и HLA-C значение p > 0,05, что свидетельствует о соответствии распределения генотипов закону Харди — Вайнберга, для локусов HLA-B, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 значение p меньше порогового, что может отражать относительную генетическую замкнутость исследуемой популяции.

В ходе исследования выявлено 13 новых аллелей, их перечень и характеристика представлены в табл. 5. Из 13 аллелей, впервые выявленных в популяции потенциальных доноров ГСК Северного Кавказа, 12 характеризуются заменой, приводящей к изменению структуры белка. Более того, у 7 аллелей замена произошла в ключевых экзонах (2, 3 — для локусов I класса, 2 — для локусов II класса), что привело к изменению аминокислотной последовательности в пептидсвязывающем сайте.

Необходимо отметить, что аллели HLA-A*26:106, HLA-C*02:151, HLA-DQB1*02:169, HLA-B*57:78, HLA-A*24:314 выявлены у нескольких человек, не являющихся родственниками. Аллель HLA-C*02:151 также идентифицирован и у жителей других регионов Российской Федерации [8]. Это свидетельствует о циркуляции данных аллелей в российских донорских популяциях.

		<i>J</i> 1 1	J.	
№ п/п	Аллель	Описание замены [24]	Количество человек, у которых выявлен данный аллель	Дата регистрации [24]
1	A*01:217	кодирующая, 4 экзон	1	2016-09-30
2	A*02:658 [25]	кодирующая, 2 экзон	1	2016-10-31
3	A*24:314	кодирующая, 3 экзон	21	2015-06-20
4	A*26:106	кодирующая, 2 экзон	2	2014-10-31
5	A*32:121 [26]	кодирующая, 4 экзон	1	2018-11-30
6	B*57:78	кодирующая, 2 экзон	11	2015-04-30
7	C*05:145	кодирующая, 5 экзон	1	2016-10-31
8	C*02:151 [8]	кодирующая, 1 экзон	2	2018-09-28
9	DQB1*03:01:26	синонимичная, 3 экзон	1	2014-11-30
10	DQB1*02:169	кодирующая, 3 экзон	6	2019-12-31
11	DRB1*07:112	кодирующая, 2 экзон	1	2019-12-31
12	DRB1*13:202	кодирующая, 2 экзон	1	2015-04-30

кодирующая, 2 экзон

Таблица 5. Характеристика новых аллелей, выявленных в популяции Северного Кавказа **Table 5.** Novel HLA-alleles identified in the population of the North Caucasus

Обсуждение

13

Большинство кавказских народов в основном принадлежит к Кавкасионскому антропологическому типу европеоидной расы [9]. Данный тип характерен для восточных этнографических групп грузин, вайнахов (чеченцы, ингуши, бацбийцы), осетин, аварцев, андо-цезских народов, даргинцев, лакцев, карачаевцев, балкарцев, рутульцев и других лезгиноязычных народов [9].

DRB1*15:122

В настоящем исследовании получены данные о частотах встречаемости аллелей и гаплотипов HLA в популяции потенциальных доноров ГСК, проживающих на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края.

Среди аллелей локуса HLA-A наибольшую частоту встречаемости в кавказской популяции потенциальных доноров ГСК имеет аллель HLA-A*02:01 (33,0 %). Группа HLA-A*02 распространена во многих российских популяциях доноров, к числу которых относятся жители Санкт-Петербурга (51,7%) [10], башкиры Южного Урала (33,6 %), жители Новосибирска (29,3 %) [11], Москвы (28,8 %) [12], острова Нивхи (28,3 %) [12], Самары (27,9 %) [13], Архангельские поморы (26,0 %) [12], жители Мурманска (26,0 %) [12], Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) (25,8 %) [14], Чувашии (25 %) [12], Северной Осетии (24,8 %) [12], татары (24,5 %) [12], жители Кировской области (22,3 %) [15]. Аллель HLA-A*02:01 распространен примерно с такой же частотой, как и в изученной нами кавказской популяции, среди доноров Карелии (29,6 %), также он встречается и в некоторых других российских популяциях потенциальных доноров, таких как алеуты острова Беринга (22,6 %) [12], жители Иркутской области (15,41 %) [16] и жители Тувы (14,3 %) [17], но с меньшей частотой.

2015-04-30

На втором месте по частоте встречаемости в исследуемой популяции находится аллель HLA-A*01:01 (12,1 %). Аллельная группа HLA-A*01 распространена во многих российских донорских популяциях - у жителей Санкт-Петербурга (21,6 %) [10], Южного Урала (18,1 %) [12], Новосибирска (14,0 %) [11], Кировской области (12,4 %) [15], Москвы (11,9 %) [18], Самары (11,4 %) [13], ХМАО (10,0 %) [14]. Аллель HLA-A*01:01 с меньшей частотой встречается у доноров Иркутской области (10,8 %) [16], Карелии (10,1 %), у алеутов острова Беринга (9,6 %), в популяции доноров Тувы частота выявления данного аллеля почти в два раза меньше, чем в исследуемой популяции (6,6 %) [17]. Третье место по распространенности аллелей локуса HLA-A принадлежит HLA-A*24:02 (10,0 %). Аллельная группа HLA-A*24 встречается в HLA-генотипах доноров ХМАО (19,5 %) [14], Санкт-Петербурга (19,7 %) [10], Кировской области (14,6 %) [15], Самары (11,9 %) [11]. Аллель HLA-A*24:02 распространен у алеутов острова Беринга (21,6 %) с частотой, в два раза превышающей частоту распространения данного аллеля у доноров Северного Кавказа, также к популяциям с высокой частотой его распространения относятся жители Иркутской области (20,65 %) [16] и Тувы (21,5 %) [12].

Полученный профиль частоты распределения аллелей локуса HLA-A: HLA-A*02:01 (33,0 %), HLA-A*01:01 (12,0 %), HLA-A*24:02 (10,0 %), не совпадает с профилем ни одной российской популяции потенциальных доноров ГСК, однако из мировых наиболее близкой оказалась популяция доноров Греции с профилем HLA-A*02:01 (30,8 %), HLA-A*01:01 (14,5 %), HLA-A*24:02 (10,8 %) [12].

Локус HLA-В характеризуется преобладанием аллеля HLA-B*13:02 (12.1 %). Группа аллелей HLA-B*13 встречается в следующих российских популяциях потенциальных доноров ГСК: башкиры (16,1 %) и татары (10,7 %) Южного Урала [12], жители Санкт-Петербурга (11,8 %) [10], ХМАО (9,5 %) [14], нагайбаки Челябинской области (8,9 %) [12]. Аллель HLA-B*13:02 с низкой частотой встречается у доноров ГСК Карелии (4,9 %), у алеутов острова Беринга (3,8 %) и в популяции доноров Тувы (3,3 %) [12]. На втором месте по распространенности находится аллель HLA-B*51:01 (11,6 %), который с меньшей частотой встречается у доноров ГСК, проживающих в Иркутской области (9.0 %) [16], Tybe (6.1 %), Карелии (4,5 %), и у алеутов (2,9 %) [12]. Аллельная группа HLA-В*51 встречается у доноров Северной Осетии (12,6 %), башкир Южного Урала (10,6 %) [12], Нижнего Новгорода (3,8 %) [19]. Третье место по распространенности принадлежит аллелю HLA-B*07:02 (6,0 %), выявляемому с большей частотой в популяции доноров Карелии (13,0 %), Новосибирска (12,0 %) [11], у алеутов острова Беринга (9,6 %), а также жителей Тувы (7,2 %) [20]. Аллельная группа HLA-B*07 распространена в генотипах потенциальных доноров ГСК, проживающих в Нижнем Новгороде (13,5 %) [19], ХМАО (13,2 %) [21], Ненецком автономном округе (18,8 %), Чувашии (18,3 %), на Южном Урале (14,7 %) [20], в Кировской области (13,1 %) [15].

Локус HLA-С у доноров Северного Кавказа характеризуется преобладанием аллелей HLA-C*06:02 (20,8 %), HLA-C*04:01 (15,0 %), HLA-C*07:02 (10,5 %). В Российской Федерации аллельная группа HLA-C*06 выявлена в генотипах доноров Северной Осетии (15,4 %), Кировской области (14,6 %) [15], Татарстана (14,5 %), Москвы (13,0 %) [12], Новосибирска (13 %) [11]. Аллель HLA-C*06:02 распространен с меньшей частотой в популяциях потенциальных доноров Иркутской области (15,74 %) [22], Северной Осетии (15,3 %), у архангельских поморов (13,0 %), бурят (11,7 %) [20]. На втором месте по распространенности находится аллель HLA-C*04:01 (15,0 %), который с близкой частотой встречается у доноров Карелии (14,8 %), алеутов острова

Беринга (13,0 %), Тувы (11,5 %) [20]. Аллельная группа HLA-C*04 характерна для популяций доноров Мурманска (19,0 %), Татарстана (15,8 %), Кировской области (14,6 %) [15], Карелии (14,8 %) [12]. Третье место по распространенности принадлежит аллелю HLA-C*07:02 (10,0 %). Аллельная группа HLA-C*07 встречается у доноров Кировской области (28,8 %) [15], архангельских поморов (26,0 %), москвичей (25,7 %), татар (24,8 %), жителей Северной Осетии (24,0 %) [12]. Аллель HLA-С*07:02 с высокой частотой распространения выявлен у архангельских поморов (26,0 %) [11], у доноров Ямала-Ненецкого автономного округа (23,8 %) [19], Северной Осетии (16,9 %), Карелии (15,4 %) [12]; у доноров Иркутской области данный аллель встречается примерно с такой же частотой, как и в изученной популяции (9,6 %) [16].

Профиль частоты распределения аллелей локуса HLA-C выглядит следующим образом: HLA-C*06:02 (20,9 %), HLA-C*04:01 (15,0 %), HLA-C*07:02 (10,5 %), в российских популяциях потенциальных доноров ГСК такого профиля не выявлено, однако он совпадает с профилем распределения аллелей популяции доноров Абу Даби (ОАЭ): HLA-C*06:02 (16,3 %), HLA-C*04:01 (14,4 %), HLA-C*07:02 (13,4 %) [12].

При анализе частот распределения аллелей второго класса мы обнаружили, что в исследуемой популяции доноров, проживающих на Северном Кавказе, по локусу HLA-DRB1 преобладает аллель HLA-DRB1*07:01 (17,4 %). Аллельная группа HLA-DRB1*07 распространена у доноров ГСК в Кировской области (17,5 %) [15], Ростове (13,2 %), Астрахани (16,5 %), Москве (14,3 %), Санкт-Петербурге (12,0 %), Челябинской (13,5 %), Архангельской (12,3 %), Волгоградской (14,9 %), Костромской (14,2%) и Смоленской (17,3%) областях [23]. Аллель HLA-DRB1*07:01 встречается у бурят, проживающих в деревне Кушун (26,0 %), с меньшей частотой – у потенциальных доноров Иркутской области (13,7 %) [16], Забайкальского края (14,7 %), ХМАО (17,6 %) [12]. На втором месте по распространенности аллелей локуса HLA-DRB1 находится HLA-DRB1*13:01 (9,9 %) [12]. Аллельная группа HLA-DRB1*13 встречается в популяциях доноров Ростова (13,1 %), Астрахани (20,1 %), Москвы (14,2 %), Санкт-Петербурга (12,5 %), Челябинской (14,5 %), Архангельской (9,9 %), Волгоградской (14,9 %), Костромской (12,0 %), Кировской (10,9 %) [12], Смоленской (10,6 %) областях [12]. Аллель HLA-DRB1*13:01 обнаруживается у потенциальных доноров ГСК, проживающих в низовьях Енисея (23,5 %), и у жителей ХМАО (12,5 %) [12]. Третье место в популяции доноров Северного Кавказа занимает аллель HLA-DRB1*03:01 (9,2 %), аллельная группа HLA-DRB1*03 распространена в Мурманской области (32,7 %), у чукчей (30,0 %) и эскимосов (28,0 %) Чукотского автономного округа, у ненцев (20,9 %) [12]. Аллель HLA-DRB1*03:01 с высокой частотой встречается у доноров Иркутской области (29,8 %) [16]; близкой к исследуемой популяции по частоте встречаемости данного аллеля относится популяция доноров ГСК Северо-Западных славян (9,5 %) [14], реже он обнаруживается у доноров Чувашии (7,9 %) [20].

При изучении локуса HLA-DQB1 установлено, что для доноров Северного Кавказа характерен генетический профиль HLA-DQB1*03:01 (19,1 %), HLA-DQB1*02:02 (15,6 %), HLA-DQB1*06:03 (10,7 %). Аллельная группа HLA-DQB1*03 встречается у эскимосов (67 %) и чукчей (60,0 %), проживающих в Чукотском автономном округе, у коряков Камчатского края (55,0 %), бурят Забайкальского края (43,0 %), а также у доноров Москвы (33,0 %), Кировской области (32,4 %) [15], Северной Осетии (30,7 %), Мурманска (23,5 %), Карелии (17,0 %), Ростована-Дону (15,1 %) [12]. Аллель HLA-DQB1*03:01 широко распространен в популяциях доноров поселка Полигус в Эвенкийском районе Красноярского края (66 %), у эскимосов (64,4 %), чукчей (60 %), коряков (55 %), ульчей (47,9 %) [12], с меньшей частотой встречается в популяции доноров Иркутской области (29,9 %) [16]. Аллель HLA-DQB1*02:02 примерно с такой же частотой, как и у доноров Северного Кавказа, встречается в популяции нагайбаков Челябинской области (14,7 %), доноров Иркутской области (11,2 %) [15], реже – у жителей Карелии (8,0 %) [12]. Аллель HLA-DQB1*06:03 обнаруживается достаточно редко, например, у доноров в ХМАО частота встречаемости составляет 8,1 %, в Карелии – 7,7 %, в Республике Тыва – 6,8 % [12].

В ходе исследования определены 1688 гаплотипов из 42435 потенциально возможных. На первом месте по частоте встречаемости оказался гаплотип HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (4,5 %), он обнаруживается у доноров Польши (1,8 %), Канарских островов (0,47 %), Сан-Диего (0,78 %), Италии (0,59 %) [12]. На втором месте с частотой встречаемости 3,5 % находится гаплотип HLA-A*02:01-B*51:05-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03, который, согласно данным сайта Allelefrequencies. пет, выявлен с частотой 0,093 % только у доноров, проживающих в Германии и относящих себя к турецкому меньшинству [22].

Заключение

В результате проведения настоящего исследования получена иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров, проживающих на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края. Определены частоты встречаемости локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и пятилокусных гаплотипов, выявлены часто встречающиеся и редкие аллели.

Сравнение изученной популяции доноров ГСК с другими российскими популяциями доноров позволило установить, что наиболее распространенные аллели жителей Северного Кавказа не являются уникальными и с разной частотой встречаются у доноров в различных регионах Российской Федерации. Однако анализ пятилокусных гаплотипов показал низкую частоту встречаемости наиболее распространенных у жителей Северного Кавказа гаплотипов среди российских донорских популяций, что может быть обусловлено как генетическими особенностями, так и недостаточной изученностью HLA-генотипов жителей Российской Федерации. Выявление 13 новых аллелей свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения иммуногенетических особенностей доноров Северного Кавказа. Пополнение отечественного регистра потенциальных доноров ГСК добровольцами из различных регионов нашей страны, особенно из тех, в которых встречаются редкие и новые аллели, расширит генетическое разнообразие регистра, что существенно повысит вероятность нахождения совместимых неродственных доноров для пациентов, нуждающихся в ТГСК.

Список литературы / References

1. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Паина О.В., Певцов Д.Э., Баховадинов Б.Б, Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Актуальные вопросы поиска неродственного донора костного мозга в Российской Федерации. Трансфузиология. 2016; 17 (3): 21–28.

Makarenko O.A., Alyanskii A.L., Ivanova N.E., Golovachjova A.A., Kuz'mich E.V., Kucher M.A., Babenko E.V., Jestrina M.A., Paina O.V., Pevtsov D.Je., Bahovadinov B.B., Zubarovskaja L.S., Afanas'ev B.V. Actual questions of the search for an unrelated bone marrow donor in the Russian Federation. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2016; 17 (3): 21–28. [In Russian].

2. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачёва А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А.,

Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Витрищак А.А., Паина О.В., Петрова А.Л., Певцов Д.Э., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой. Рос. журн. дет. гематологии и онкологии. 2016; 3 (2): 68–74. doi: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36

Alyanskii A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., Golovacheva A.A., Kuz'mich E.V., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Vitrishchak A.A., Paina O.V., Petrova A.L., Pevtsov D.E., Zubarovskaya L.S., Afanas'ev B.V. The development of the registry of unrelated bone marrow donors in the Russian Federation: the experience of the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 3 (2): 68–74. [In Russian]. doi: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36

3. Полухин С.И., Ищенкова И.В., Савченко О.А., Кудинова Э.Е., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Опыт работы зональной лаборатории иммунологического типирования тканей в составе национального регистра потенциальных доноров костного мозга. Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови: сб. мат. конф. гематологов. Ростов-на-Дону, 24–25 ноября 2017. Ростов н/Д.: Ростовский ГМУ, 2017: 27–32.

Polukhin S.I., Ishchenkova I.V., Savchenko O.A., Kudinova E.E., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. The experience of the zonal laboratory of immunological tissue typing as part of the national registry of potential bone marrow donors. *Optimization of the diagnosis and treatment of diseases of the blood system*: proc. conf. of hematologists with international participation. Rostov-on-Don, November 24–25, 2017. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University, 2017: 27–32. [In Russian].

4. Искров И.А., Усс А.Л. Популяционная генетика регистра доноров костного мозга Республики Беларусь. *Гематология*. *Трансфузиология*. *Вост. Европа*. 2018; 4 (3): 287–297.

Iskrov I.A., Uss A.L. Population genetics of the register of bone marrow donors of the Republic of Belarus. *Gematologiya*. *Transfuziologiya*. *Vostochnaya Evropa* = *Hematology*. *Transfusiology*. *Eastern Europe*. 2018; 4 (3): 287–297. [In Russian].

5. Старцева А.Ю., Янушевская Е.А., Усс А.Л., Кривенко С.И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пробл. здоровья и экологии. 2011; (Прил. 2): 83–85.

Startseva A.Yu., Yanushevskaya E.A., Uss A.L., Krivenko S.I. Practical aspects of donor selection for unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2011; (Suppl. 2): 83–85. [In Russian].

6. Бубнова Л.Н., Чечеткин А.В. Иммунологические исследования в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии. *Вести. гематологии*. 2015; 11 (2): 8–9.

Bubnova L.N., Chechetkin A.V. Immunological studies at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2015; 11 (2): 8–9. [In Russian].

- 7. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2005; 1: 47–50.
- 8. Loginova M., Zakharova V., Pavlov A., Simakova T., Paramonov I. Identification of the novel HLA-C*02:151 allele in Russian bone marrow donors. *HLA*. 2019; 93 (2-3): 124–125. doi: 10.1111/tan.13462
- 9. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузмич Е.В., Афанасьев Б.В. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Вопе Маггоw Donor Search. Клин. онкогематология. 2017; 10 (1): 39–44. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44

Makarenko O.A., Alyanskii A.L., Ivanova N.E., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Pevtsov D.E., Golovacheva A.A., Kuzmich E.V., Afanas'ev B.V. Efficiency of searching for an unrelated donor of hematopoietic stem cells using a Russian search engine Bone Marrow Donor Search. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical Oncohematology*. 2017; 10 (1): 39–44. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44

10. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Еврохина Л.В., Бакай В.В., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров крови г. Санкт-Петербурга, выразивших свое согласие стать донорами гемопоэтических стволовых клеток. Трансфузиология. 2017; 18 (2): 31–40.

Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnina Yu.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Evrokhina L.V., Bakai V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of blood donors in St. Petersburg, who expressed their consent to become hematopoietic stem cell donors. *Transfuziologiya* = *Transfusiology*. 2017; 18 (2): 31–40. [In Russian].

11. Логинова М.А., Парамонов И.В., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске. *Клин. лаб. диагностика*. 2016; 61 (7): 422–428. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428

Loginova M.A., Paramonov I.V., Khal'zov K.V., Moor Yu.V. Genetic features of hematopoietic stem cell donors living in Novosibirsk. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Russian Clinical Laboratory*

- *Diagnostics*. 2016; 61 (7): 422–428. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428
- 12. Allele Frequency Net Database. [Electronical resource]. Available at: http://www.allelefrequencies.net (data of the application: 20.04.2020).
- 13. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Еврохина Л.В., Бакай В.В., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Поволжья. *Трансфузиология*. 2018; 19 (3): 25–38.

Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnina Yu.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Evrokhina L.V., Bakai V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells of the Volga region. *Transfuziologiya* = *Transfusiology.* 2018; 19 (3): 25–38. [In Russian].

14. Шлегель Н.Ю., Степанова А.А., Каракальчева С.С., Косарев А.Н. Распределение аллелей НLА у потенциальных доноров костного мозга в Ханты-Мансийском автономном округе. *Вести. гематологии.* 2018; 14 (2): 54–55.

Shlegel'N.Yu., Stepanova A.A., Karakal'cheva S.S., Kosarev A.N. Distribution of HLA-alleles in potential bone marrow donors in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2018; 14 (2): 54–55. [In Russian].

15. Логинова М.А., Парамонов И.В., Трофимова Н.П. НLА-аллели и гаплотипы у населения, проживающего на территории Кировской области. Вестн. службы крови России. 2010; (3): 27–31.

Loginova M.A., Paramonov I.V., Trofimova N.P. HLA alleles and haplotypes in the population living in the Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii* = *Bulletin of the blood service of Russia*. 2010; (3): 27–31. [In Russian].

16. Кутявина С.С., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Черанев В.В., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров, проживающих на территории Иркутской области. Вестн. гематологии. 2019; 15 (3): 36–37.

Kutyavina S.S., Loginova M.A., Smirnova D.N., Cheranev V.V., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of potential donors living in the Irkutsk region. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2019; 15 (3): 36–37. [In Russian].

17. Begovich A.B., Klitz W., Steiner L.L., Grams S., Suraj-Baker V., Hollenbach J., Trachtenberg E., Louie L., Zimmerman P.A., Hill V.S., Stoneking M., Sasazuki T., Rickards O., Titanji P.K., Konenkov V.I., Sartakova M.L. HLA-DQ haplotypes in 15 different

- populations. *Tissue Antigens*. 2001; 57: 424–439. doi: 10.1007/978-4-431-65868-9 31
- 18. Pukhlikova T., Lebedeva L., Chumak A., Pavlenko S., Zinkin V., Mayorova O. The frequency of HLA-A/B/DRB1 haplotypes in the Russian population of Moscow region. *Tissue Antigens*. 2015; 85 (5): 184.
- 19. Evseeva I., Spurkland A., Thorsby E., Smerdel A., Boldyreva M., Tranebjaerg L., Groudakova I., Gouskova L., Alexeev L.L. HLA profile of three ethnic groups living in the North-Western region of Russia. *Tissue Antigens*. 2002; 59 (1): 38–43. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590107.x
- 20. Arnaiz-Villena A., Martinez-Laso J., Moscoso J., Livshits G., Zamora J., Gomez-Casado E., Silvera-Redondo C., Melvin K., Crawford M.H. HLA alleles of Chuvash from European Russia: Admixture of central european and mediterranean populations. *Hum. Biol.* 2003; 75: 375–392.
- 21. Kapustin S., Lyshchov A., Alexandrova J., Imyanitov E., Blinov M. HLA class II molecular polymorphisms in healthy slavic individuals from North-Western Russia. *Tissue Antigens*. 1999; 54: 517–520. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.540509
- 22. Pingel J., Solloch U.V., Hofmann J.A., Lange V., Ehninger G., Schmidt A.H. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: how can they be used to improve unrelated donor searches? *Human Immunology*. 2013; 74 (3): 330–340. doi: 10.1016/j.humimm.2012.10.029
- 23. Ищенкова И.В., Кудинова Э.Е., Савченко О.А., Туфанова Т.И., Шатохин Ю.В., Рябкина Е.В., Снежко И.В., Алавердян А.И. Гены HLA II класса DRB1 и DQB1 у доноров регистра гемопоэтических стволовых клеток г. Ростова-на-Дону. Вестн. гематологии. 2018; 14 (2): 4–11.

Ishchenkova I.V., Kudinova E.E., Savchenko O.A., Tufanova T.I., Shatokhin Yu.V., Ryabkina E.V., Snezhko I.V., Alaverdyan A.I. HLA genes class II DRB1 and DQB1 in donors of the register of hematopoietic stem cells in Rostov-on-Don. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2018; 14 (2): 4–11. [In Russian].

- 24. European Bioinformatic Institute [Electronical resource]. Available at: https://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/ipd/imgt/hla/allele.cgi (data of the application: 30.04.2020).
- 25. Loginova M., Jankevich T., Goltsov A., Altukhova O., Trofimov D. Description of a new HLA-A*02 allele, A*02:658, in a Russian individual. *HLA*; 2017; 89 (4): 235–236. doi: 10.1111/tan.12995
- 26. Loginova M., Pavlov A., Zaytseva M., Simakova T., Paramonov I. Description of four new HLA alleles: HLA-A*01:288, -A*02:06:23, -A*32:121 and -DRB1*07:100. *HLA*. 2019; 93 (4): 220–221. doi: 10.1111/tan.13486

Сведения об авторах:

Мария Александровна Логинова, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7088-3986, e-mail: loginova@niigpk.ru Дарья Николаевна Смирнова, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: cards1993@mail.ru Светлана Сергеевна Кутявина, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru Ольга Александровна Махова, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru Константин Павлович Кашин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4694-3904, e-mail: kashin@niigpk.ru Игорь Владимирович Парамонов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Information about the authors:

Maria A. Loginova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7088-3986, e-mail: loginova@niigpk.ru Daria N. Smirnova, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: cards1993@mail.ru Svetlana S. Kutyavina, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru Olga A. Makhova, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru Konstantin P. Kashin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4694-3904, e-mail: kashin@niigpk.ru Igor V. Paramonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Поступила в редакцию 10.07.2020 Received 10.07.2020 Принята к публикации 21.08.2020 Accepted 21.08.2020

Определение механизма кальцификации неоинтимы при атеросклерозе при помощи элементного анализа

Л.А. Богданов, Н.Ю. Осяев, В.Е. Маркова, Р.А. Мухамадияров, А.Р. Шабаев, А.Г. Кутихин

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний 650002, г. Кемерово, Сосновый 6-р, 6

Резюме

Введение. Формирование атеросклеротических бляшек в большинстве случаев сопровождается их кальцификацией, однако патобиохимические механизмы ее инициации и прогрессирования остаются неясными. В частности, неизвестно, как именно образуется макрокальцификат – путем постепенного роста от центра к периферии или посредством последовательного слияния микрокальцификатов. Цель исследования – изучить пространственно-временные аспекты химической трансформации фосфата кальция в атеросклеротических бляшках для оценки основных гипотез механизма созревания кальцификатов в неоинтиме. Материал и методы. Материалом исследования служили 20 кальцинированных атеросклеротических бляшек, удаленных в процессе каротидной эндартерэктомии. После фиксации в формалине, постфиксации и окрашивания тетраоксидом осмия, обезвоживания и окрашивания уранилацетатом бляшки заключали в эпоксидную смолу с дальнейшей шлифовкой, полировкой и контрастированием цитратом свинца. После напыления углеродом визуализировали микроструктуру бляшек методом сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах. Элементный анализ кальцификатов проводили при помощи энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии также в режиме обратнорассеянных электронов в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 20 кВ. Анализ выполняли на 11 радиально расположенных внутри кальцификата и четырех контрольных точках на различном удалении от кальцификата. Результаты. Как атеросклеротические бляшки, так и участки одной и той же бляшки различались по соотношению содержания кальция и фосфора в кальцификатах. Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между величиной данного соотношения на периферии и в центре кальцификата. Участки кальцификатов с разной электронной плотностью также имели различное соотношение содержания кальция и фосфора, однако убедительной корреляции данных показателей не выявлено. Заключение. Корреляция соотношения содержания кальция и фосфора в центре и на периферии кальцификата свидетельствует о его созревании от центра к периферии, а не об оссификации (слиянии небольших очагов кальцификации в один крупный).

Ключевые слова: атеросклероз, кальцификация, минерализация, элементный анализ, фосфат кальция, гидроксиапатит.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Автор для переписки: Богданов Л.А., e-mail: bogdanovleone@gmail.com

Для цитирования: Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Маркова В.Е., Мухамадияров Р.А., Шабаев А.Р., Кутихин А.Г. Определение механизма кальцификации неоинтимы при атеросклерозе при помощи элементного анализа. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 81–90. doi: 10.18699/SSMJ20210108

Elemental analysis insights into atherosclerotic calcification

L.A. Bogdanov, N.Yu. Osyaev, V.E. Markova, R.A. Mukhamadiyarov, A.R. Shabaev, A.G. Kutikhin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases 650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

Abstract

Background. Atherosclerosis is frequently accompanied by an extensive calcification, yet the mechanisms behind its initiation and progression remain obscure. In particular, there is unclear whether large mineral deposits grow concentrically or by merging of microcalcifications. Aim of the study was to investigate calcium phosphate maturation during atherosclerotic calcification employing an elemental analysis approach. Material and methods. We collected 20 calcified atherosclerotic plaques excised during carotid endarterectomy. After being fixed in formalin and postfixed in osmium tetroxide, plaques were dehydrated and stained in uranyl acetate with the subsequent embedding into epoxy resin, grinding, polishing, and lead citrate counterstaining. Upon the sputter coating with carbon, we visualised the plaque microanatomy by means of backscattered scanning electron microscopy. Elemental analysis was carried out using energy-dispersive X-ray spectroscopy in the backscattered mode at high vacuum and 20 kV voltage. The analysis was performed at 11 radial points within the calcium deposit and 4 control points at ascending distance from the deposit. **Results.** Calcium to phosphate ratio differed between the calcium deposits in distinct plagues and also within the same plaque. We found a statistically significant correlation between calcium to phosphate ratio in the center and periphery of the calcium deposit. Areas with distinct electron density had different calcium to phosphate ratio; however, there was no clear correlation between these parameters. Conclusion. Correlation of calcium to phosphate ratio in the center and periphery of the calcium deposit suggests that its maturation develops from the center to the periphery rather than by merging of neighboring calcium deposits.

Key words: atherosclerosis, calcification, mineralization, elemental analysis, calcium phosphate, hydroxyapatite.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

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 № 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

Corresponding author: Bogdanov L.A., e-mail: bogdanovleone@gmail.com

Citation: Bogdanov L.A., Osyaev N.Yu., Markova V.E., Mukhamadiyarov R.A., Shabaev A.R., Kutikhin A.G. Elemental analysis insights into atherosclerotic calcification. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 81–90. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210108

Введение

Несмотря на значительное количество проведенных исследований, кальцификация артерий является предметом активных обсуждений патофизиологов и клиницистов. С одной стороны, она играет отрицательную роль, снижая эластичность сосудов и придавая их ткани выраженную неоднородность, что, в свою очередь, увеличивает риск развития аневризм и разрыва фиброзной покрышки атеросклеротических бляшек вследствие неравномерного распределения механической нагрузки [1–3]. В то же время гетерогенность самих кальцификатов обусловливает их различную роль в развитии нестабильного фенотипа атеросклеро-

тической бляшки [1]. Последние исследования показали, что микрокальцификаты размером менее 5 мкм содержатся практически во всех бляшках и не опасны в контексте возможного разрыва, хотя увеличение их диаметра в результате созревания неизбежно приведет к изменению патофизиологической значимости [2]. Считается, что множественные микрокальцификаты (размером от 5 до 100 мкм) в целом способствуют разрыву бляшки, создавая в ней зоны, уязвимые к повышению увеличивающейся с ростом бляшки гемодинамической нагрузки [4–6], в то время как макрокальцификаты (размером более 100 мкм), напротив, придают фиброзной покрышке стабильность [4, 6].

Образовавшиеся липидное ядро из пенистых клеток или поврежденные коллагеновые волокна в неоинтиме служат морфологическим субстратом для инициации кальцификации [7], а повышенное содержание ионов кальция и фосфора в микроокружении вследствие нарушенного минерального гомеостаза ускоряет его рост [8]. Инициация кальцификации сопровождается отложением растворимых форм фосфата кальция, например, дикальцийфосфата, который далее при наличии свободных ионов кальция и фосфора переходит в более устойчивый октакальцийфосфат и нерастворимый гидроксиапатит [9, 10].

Хотя химическая трансформация фосфатов кальция при формировании кальцификатов in vivo расшифрована достаточно хорошо, этого нельзя сказать о морфологическом развитии кальцификатов. В настоящее время существует две основные теории этого процесса. Первая из них предполагает, что рост кальцификата происходит из центра (концентрически или эксцентрически), который состоит из более зрелого, чем на периферии, фосфата кальция, и соотношение содержания кальция и фосфора в целом уменьшается по мере удаленности от центра [11]. Вторая теория гласит о множественных очагах инициации кальцификации, которые по мере роста сливаются друг с другом, формируя единый кальцификат по аналогии с образованием костной ткани (так называемый процесс оссификации) [12–14]. Таким образом, образовавшийся кальцификат должен иметь неоднородную структуру, отражаемую стохастическими различиями соотношения содержания кальция и фосфора в анализируемых участках [12-14].

Целью данного исследования было изучить пространственно-временные аспекты химической трансформации фосфата кальция в атеросклеротических бляшках для оценки указанных выше двух гипотез механизма созревания кальцификатов в неоинтиме.

Материал и методы

Для проведения данной работы использованы атеросклеротические бляшки, удаленные из внутренней сонной артерии по причине гемодинамически значимой хронической ишемии головного мозга или ишемического инсульта в процессе эндартерэктомии, выполненной в клинике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на включение в исследование, протокол его проведения одобрен локальным этическим комите-

том НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № ЛФАА-ЛБ-3 от 25.06.2019).

Полученные атеросклеротические бляшки (n = 20) промывали физиологическим раствором и переносили в забуференный 10%-й формалин (рН 7,4) (В06-003, БиоВитрум) для фиксации на 24 ч с однократной сменой формалина через первые 2 ч. На следующем этапе образцы постфиксировали в 1%-м тетраоксиде осмия (19110, Electron Microscopy Sciences, США), приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере, в течение 12 ч и окрашивали 2%-м водным раствором тетраоксида осмия в течение 48 ч. На следующем этапе биоптаты обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80, 95 %), по две смены (каждая по 15 мин) в каждой из указанных концентраций. Далее биоптаты докрашивали 2%-м спиртовым раствором уранилацетата (22400-2, Electron Microscopy Sciences) в течение 5 ч, обезвоживали в изопропаноле (06-002, Био-Витрум) в течение 5 ч и в ацетоне (150495, Лен-Реактив) в течение 1 ч.

Затем образцы пропитывали смесью эпоксидной смолы Epon (14120, Electron Microscopy Sciences) и ацетона в соотношении 1 : 1 в течение 6 ч, чистой эпоксидной смолой в течение 24 ч и полимеризовали в свежей эпоксидной смоле при 60 °С в течение 24 ч. Получившиеся эпоксидные блоки шлифовали до образца и полировали на установке TegraPol-11 (Struers Inc., США) с последовательным использованием шлифовальных дисков с диаметром зерна 9, 6 и 3 мкм. После полировки образцы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу (17810, Electron Microscopy Sciences) в течение 15 мин путем нанесения раствора на отполированную поверхность блока. После отмывки в бидистиллированной воде на блоки наносили углеродное напыление толщиной в 10-15 нм с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica Microsystems GmbH, ΦPΓ).

Образцы визуализировали методом сканирующей электронной микроскопии (Hitachi S-3400N, Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP (обратнорассеянных электронов) при ускоряющем напряжении 15 кВ. Элементный анализ кальцификатов выполняли при помощи энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (XFlash 4010, Bruker, США) в режиме BSECOMP условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 20 кВ.

Корреляционный анализ производили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляцию считали значимой при p < 0.05.

Результаты

При электронно-микроскопическом исследовании атеросклеротических бляшек наблюдали кальцификаты, существенно различающиеся по форме и размеру (рис. 1). Результаты элементного анализа показали, что как атеросклеротические бляшки (рис. 2, a), так и участки одной и той же бляшки (рис. 2, δ) различались по соотношению содержания кальция и фосфора (Ca/P) в кальцификатах.

Для определения механизма химической трансформации фосфата кальция измеряли элементный состав различных участков внутри одного кальцификата по следующей схеме: центр (участок 1), первая линия на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 ч (участки 2, 3, 4, 5, 6 и 7 соответственно), вторая линия вокруг центра на 3, 6, 9 и 12 ч (участки 9, 10, 11 и 8 соответственно) (рис. 3). Результаты показали неоднородность соотношения Са/Р внутри кальцификата, которое варьировало в зависимости от удаленности от центра и составляло от 2,01 до 3,08 (рис. 4). Подавляющее большинство кальцификатов имело соотношение Са/Р в

диапазоне 2,2–2,8, что соответствовало структуре аморфного фосфата кальция. Минимальные и максимальные соотношения Са/Р наблюдали в центрах различных кальцификатов — 1,92 и 3,08 соответственно. Соотношение Са/Р в центре коррелировало с таковым в первой и второй линиях (таблица). Таким образом, можно предположить, что созревание кальцификата происходит от его центра к периферии.

Также отмечено, что внутри одного кальцификата присутствуют участки с неоднородной электронной плотностью. Визуально это выражалось в том, что некоторые участки внутри кальцификата были светлее других (рис. 5). При элементном анализе обнаружены некоторые различия в соотношении Ca/P между темными и светлыми участками: наибольшую величину наблюдали в темном (2,61), а наименьшую – в светлом (1,92), однако четкой закономерности не было – и высокие, и низкие соотношения Ca/P регистрировали как на темных, так и на светлых участках кальцификата.

Несмотря на соотношения Са/Р, обнаруженные в ходе эксперимента, которые соответству-

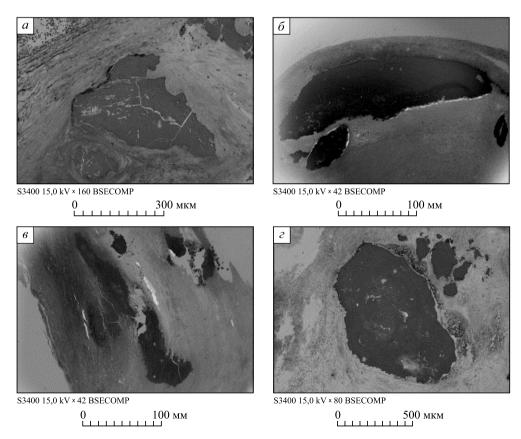


Рис. 1. Кальцификаты в составе атеросклеротических бляшек характеризуются различной размерностью и формой; a-yв. $\times 160$, б, в-yв. $\times 42$, ε-yв. $\times 80$

Fig. 1. Atherosclerotic calcium deposits of different size and shape; a – magnification ×160, 6, 6 – ×42, z – ×80

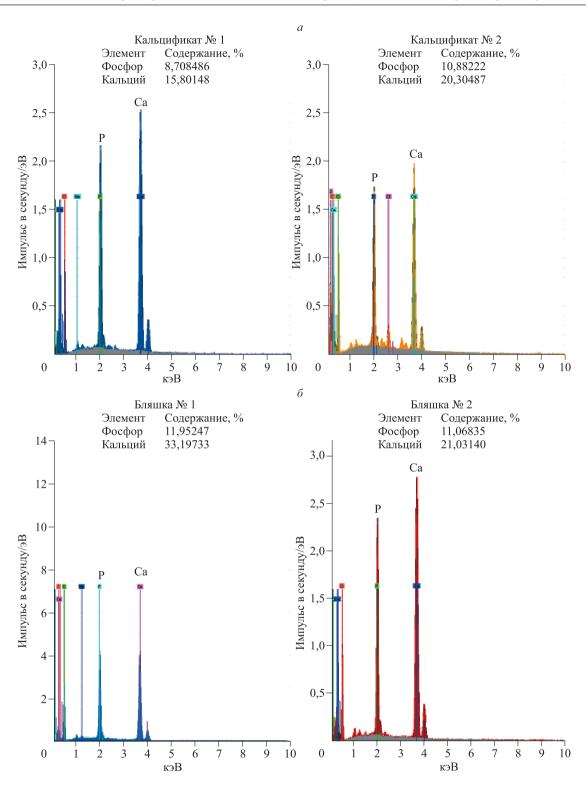


Рис. 2. Репрезентативный график соотношения Ca/P в кальцификатах разных атеросклеротических бляшек (a) и внутри одной бляшки (б)

Fig. 2. Calcium to phosphorus ratio in calcium deposits from distinct atherosclerotic plaques (a) and within the same plaque (δ). Representative graph

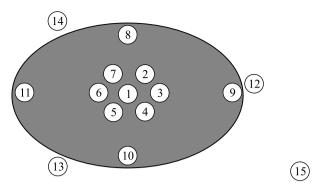


Рис. 3. Схема проведения элементного анализа внутри одного кальцификата; I-11- участки внутри кальцификата, 12-14- контрольные участки вокруг кальцификата, 15- контрольный участок вдали от кальцификата

Fig. 3. Scheme of the elemental analysis within the same calcium deposit. I-11 – areas within the calcium deposit, 12-14 – control areas around the calcium deposit, 15 – control area aside the calcium deposit

Таблица. Корреляция соотношения Ca/P в центре и различных участках атеросклеротических кальцификатов, выбранных по схеме согласно рис. 4

Table. Correlation between the calcium to phosphate ratio in the center and in the hierarchically selected areas at its periphery

Номер участка	$r_{\scriptscriptstyle S}$	p
Участок 2	0,374	0,104
Участок 3	0,499	0,025
Участок 4	0,520	0,019
Участок 5	0,556	0,011
Участок 6	0,442	0,051
Участок 7	0,135	0,569
Участок 8	0,083	0,729
Участок 9	0,633	0,003
Участок 10	0,481	0,032
Участок 11	0,280	0,232
Участок 12	-0,206	0,384
Участок 13	0,167	0,481
Участок 14	0,499	0,025

Примечание. r_{s} — коэффициент корреляции Спирмена; p — его статистическая значимость; анализ для участка 15 не выполнен, так как ни кальций, ни фосфор в нем не присутствовали.

ют таковым для аморфного фосфата кальция, мы считаем, что кальцификат находится в терминальной стадии, т.е. состоит из гидроксиапатита. В пользу этого факта свидетельствует макроскопическая оценка кальцификатов атеросклеротических бляшек (рис. 6).

Обсуждение

Обнаруженная корреляция соотношения Са/Р в центре и на периферии может свидетельствовать о созревании кальцификата от центра к периферии, в то время как убедительной корреляции электронной плотности и соотношения Са/Р в кальцификатах не выявлено. Наличие гидроксиапатита в составе кальцификатов свидетельствует о терминальной стадии их обызвествления и характеризуется соотношением Са/Р, равным 1,67 [10, 11, 15]. Зафиксированное нами минимальное значение составляло 1,92, что соответствует аморфному фосфату кальция (соотношение Са/Р до 2,2 включительно) [10, 16, 17]. Согласно данным литературы, большая часть отложений фосфата кальция (до 85 %) в неоинтиме является аморфным фосфатом кальция, тогда как на конечную фазу кальцификации - гидроксиапатит приходится лишь 15 % [6]. Таким образом, можно было бы предположить, что большая часть кальцификатов в нашем исследовании представляет собой незрелый растворимый аморфный фосфат кальция, однако в исследованных образцах мы визуально наблюдали массивные кальцификаты, которые морфологически напоминали костную ткань и составляли до 30 % площади атеросклеротической бляшки.

Величины соотношения Са/Р не позволяют отнести входящий в состав кальцификатов фосфат кальция к определенному типу, так как полученные нами значения сильно варьировали и зачастую не совпадали с описанными в литературе. Вероятной причиной отличия величин соотношения Са/Р в исследованных кальцификатах от канонических значений является то, что данные образования в биологических тканях характеризуются существенной долей карбоната в составе фосфата кальция (к примеру, карбонат-гидроксиапатита, который также называется биоапатитом); помимо гидроксиапатита, они также могут содержать ди- и октакальцийфосфат [18—22].

Соотношение Са/Р в кальцификатах также зависит от факторов микроокружения, включая рН, количество и соотношение доступных ионов кальция и фосфора [18–22]. Кроме того, определенную погрешность может вносить напыление эпоксидных блоков углеродом с целью предотвращения их дезинтеграции под электронным лучом, обеспечения электропроводности, отсутствия накопления заряда на образце и повышения качества визуализации. В одной из работ при изучении элементного состава кальцификатов в клапанах сердца детектировали разные соотношения Са/Р, однако в большинстве случаев они соответствовали соотношению, свойственному

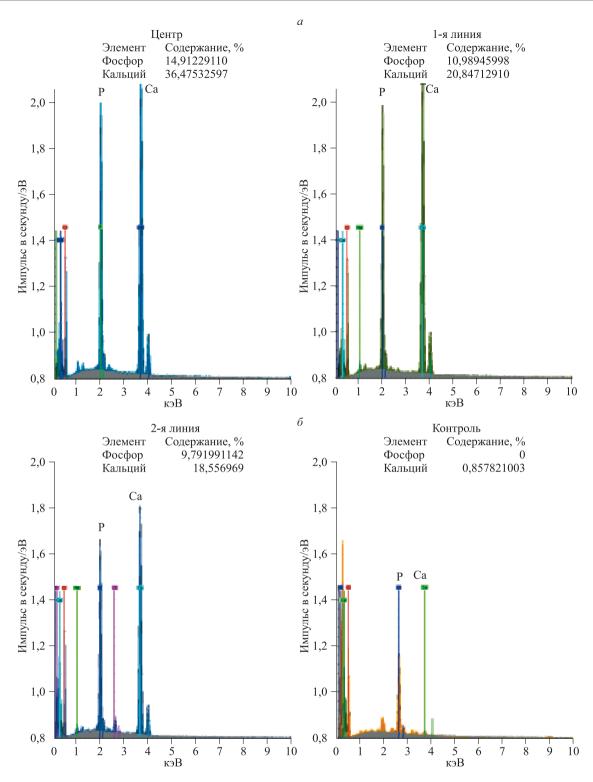
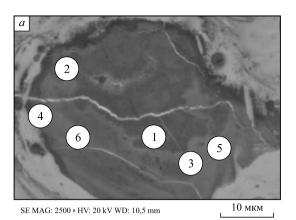


Рис. 4. Различное соотношение Ca/P внутри одного кальцификата в зависимости от удаленности от его центра

Fig. 4. Different calcium to phosphate content ratio from the center to the periphery of the calcium deposit



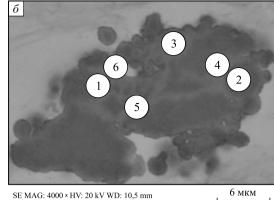
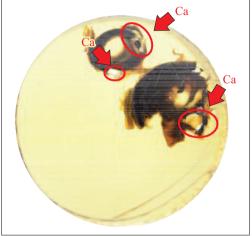


Рис. 5. Участки кальциевого депозита атеросклеротической бляшки с высокой (1, 2, 3,темные участки) и низкой (4, 5, 6,светлые участки) электронной плотностью; a-yв. $\times 2500,$ 6-yв. $\times 4000$

Fig. 5. Areas of high (1, 2, 3, dark areas) and low electron density (4, 5, 6, light areas) within the atherosclerotic calcium deposit; $a - magnification \times 2500$, $6 - \times 4000$





Puc. 6. Кальцинированные атеросклеротические бляшки, заключенные в эпоксидную смолу **Fig. 6.** Calcified atherosclerotic plaques embedded into the epoxy resin

гидроксиапатиту (соотношение Ca/P 1,5–1,7) [15]. Однако в данном исследовании элементный анализ проводился после сжигания биологического материала, тогда как в нашем случае элементный анализ проводился на отдельных кальцификатах в составе атеросклеротической бляшки с большим содержанием органического компонента.

Заключение

Результаты корреляционного анализа соотношения Са/Р в радиально расположенных участках атеросклеротических кальцификатов подтвердили гипотезу о постепенной химической трансформации фосфата кальция в этих очагах минерализации от центра к периферии. Предположение о слиянии небольших очагов кальцификации в один крупный не подтвердилось. Хотя соотноше-

ние Ca/P в кальцификатах неоинтимы бляшек и не соответствовало характерному для гидроксиапатита, это может быть объяснимо большим содержанием органического компонента и особенностями биоапатита в образцах.

Список литературы / References

- 1. Shi X., Gao J., Lv Q., Cai H., Wang F., Ye R., Liu X. Calcification in atherosclerotic plaque vulnerability: Friend or foe? *Front. Physiol.* 2020; 11: 56. doi: 10.3389/fphys.2020.00056
- 2. Kelly-Arnold A., Maldonado N., Laudier D., Aikawa E., Cardoso L., Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (26): 10741–10746. doi: 10.1073/pnas. 1308814110

- 3. Petsophonsakul P., Furmanik M., Forsythe R., Dweck M., Schurink G.W., Natour E., Reutelingsperger C., Jacobs M., Mees B., Schurgers L. Role of vascular smooth muscle cell phenotypic switching and calcification in aortic aneurysm formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39 (7): 1351–1368. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312787
- 4. Vengrenyuk Y., Carlier S., Xanthos S., Cardoso L., Ganatos P., Virmani R., Einav S., Gilchrist L., Weinbaum S. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (40): 14678–14683. doi: 10.1073/pnas.0606310103
- 5. Zhan Y., Zhang Y., Hou J., Lin G., Yu B. Relation between superficial calcifications and plaque rupture: An optical coherence tomography study. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (8): 991–997. doi: 10.1016/j.cjca.2017.05.003
- 6. Akers E.J., Nicholls S.J., di Bartolo B.A. Plaque calcification: Do lipoproteins have a role? *Arterioscler*. *Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39 (10): 1902–1910. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311574
- 7. Otsuka F., Sakakura K., Yahagi K., Joner M., Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (4): 724–736. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302642
- 8. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L., Carracedo M., Conceição N., Leftheriotis G., Macrae V., Martin L., Nitschke Y., Pasch A., Quaglino D., Rutsch F., Shanahan C., Sorribas V., Szeri F., Valdivielso P., Vanakker O., Kempf H. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: A consensus statement from the COST action EuroSoftCalcNet. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 5: 196. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196
- 9. Roijers R.B., Debernardi N., Cleutjens J.P., Schurgers L.J., Mutsaers P.H., van der Vusse G.J. Microcalcifications in early intimal lesions of atherosclerotic human coronary arteries. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (6): 2879–2887. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.004
- 10. Carino A., Ludwig C., Cervellino A., Müller E., Testino A. Formation and transformation of calcium phosphate phases under biologically relevant conditions: Experiments and modelling. *Acta Biomater*. 2018; 74: 478–488. doi: 10.1016/j.actbio.2018.05.027
- 11. Chen J., Peacock J.R., Branch J., Merryman W.D. Biophysical analysis of dystrophic and osteogenic models of valvular calcification. *J. Biomech. Eng.* 2015; 137 (2): 020903. doi: 10.1115/1.4029115
- 12. Hutcheson J.D., Goettsch C., Bertazzo S., Maldonado N., Ruiz J.L., Goh W., Yabusaki K., Faits T., Bouten C., Franck G., Quillard T., Libby P., Aikawa M., Weinbaum S., Aikawa E. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques. *Nat. Mater.* 2016; 15 (3): 335–343. doi: 10.1038/nmat4519

- 13. Burgmaier M., Milzi A., Dettori R., Burgmaier K., Marx N., Reith S. Co-localization of plaque macrophages with calcification is associated with a more vulnerable plaque phenotype and a greater calcification burden in coronary target segments as determined by OCT. *PLoS One*. 2018; 13 (10): e0205984. doi: 10.1371/journal.pone.0205984
- 14. Fuery M.A., Liang L., Kaplan F.S., Mohler E.R 3rd. Vascular ossification: Pathology, mechanisms, and clinical implications. *Bone*. 2018; 109: 28–34. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.006
- 15. Pettenazzo E., Deiwick M., Thiene G., Molin G., Glasmacher B., Martignago F., Bottio T., Reul H., Valente M. Dynamic *in vitro* calcification of bioprosthetic porcine valves evidence of apatite crystallization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (3): 500–509. doi: 10.1067/mtc.2001.112464
- 16. Murungi J.I., Thiam S., Tracy R.E., Robinson J.W., Warner I.M. Elemental analysis of soft plaque and calcified plaque deposits from human coronary arteries and aorta. *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 2004; 39 (6): 1487–1496. doi:10.1081/ese-120037848
- 17. Balachandran K., Sucosky P., Jo H., Yoganathan A.P. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenic protein-dependent manner. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 49–57. doi: 10.2353/ajpath. 2010.090631
- 18. Mikroulis D., Mavrilas D., Kapolos J., Koutsoukos P.G., Lolas C. Physicochemical and microscopical study of calcific deposits from natural and bioprosthetic heart valves. Comparison and implications for mineralization mechanism. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2002; 13 (9): 885–889. doi: 10.1023/a: 1016556514203
- 19. Cheng C.L., Chang H.H., Huang P.J., Wang W.C., Lin S.Y. *Ex vivo* assessment of valve thickness/ calcification of patients with calcific aortic stenosis in relation to *in vivo* clinical outcomes. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2017; 74: 324–332. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.06.020
- 20. Cottignoli V., Relucenti M., Agrosì G., Cavarretta E., Familiari G., Salvador L., Maras A. Biological niches within human calcified aortic valves: towards understanding of the pathological biomineralization process. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 542687. doi: 10.1155/2015/542687
- 21. Mangialardo S., Cottignoli V., Cavarretta E., Salvador L., Postorino P., Maras A. Pathological biominerals: raman and infrared studies of bioapatite deposits in human heart valves. *Appl. Spectrosc.* 2012; 66 (10): 1121–1127. doi: 10.1366/12-06606
- 22. Cottignoli V., Cavarretta E., Salvador L., Valfré C., Maras A. Morphological and chemical study of pathological deposits in human aortic and mitral valve stenosis: a biomineralogical contribution. *Patholog. Res. Int.* 2015; 2015: 342984. doi: 10.1155/2015/342984

Сведения об авторах:

Лев Александрович Богданов, ORCID: 0000-0003-4124-2316, e-mail: bogdanovleone@gmail.com **Николай Юрьевич Осяев**, ORCID: 0000-0002-5186-7873, e-mail: osyaev.nikolai@mail.ru **Виктория Евгеньевна Маркова**, ORCID: 0000-0002-5959-1699, e-mail: kokorosakura@mail.ru **Ринат Авхадиевич Мухамадияров**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5558-3229, e-mail: rem57@rambler.ru **Амин Рашитович Шабаев**, ORCID: 0000-0002-9734-8462, e-mail: shabar@kemcardio.ru **Антон Геннадьевич Кутихин**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8679-4857, e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Information about the authors:

Leo A. Bogdanov, ORCID: 0000-0003-4124-2316, e-mail: bogdanovleone@gmail.com
Nikolay Yu. Osyaev, ORCID: 0000-0002-5186-7873, e-mail: osyaev.nikolai@mail.ru
Victoria E. Markova, ORCID: 0000-0002-5959-1699, e-mail: kokorosakura@mail.ru
Rinat A. Mukhamadiyarov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5558-3229, e-mail: rem57@rambler.ru

Amin R. Shabaev, ORCID: 0000-0002-9734-8462, e-mail: shabar@kemcardio.ru Anton G. Kutikhin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8679-4857, e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Поступила в редакцию 11.08.2020 После доработки 03.09.2020 Принята к публикации 05.10.2020 Received 11.08.2020 Revision received 03.09.2020 Accepted 05.10.2020 УДК 616-036.12-052-06-071.1

Качество жизни больных с полиморбидной патологией

Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, Ю.В. Мелихова

DOI: 10.18699/SSMJ20210109

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Полиморбидность представляет собой актуальную проблему современной медицины, связанную с ухудшением по сравнению с изолированной патологией прогноза заболевания, увеличением тяжести течения, количества осложнений, трудности и стоимости диагностики и лечения. Изучение качества жизни (КЖ) больных с полиморбидностью необходимо для грамотного распределения ресурсов здравоохранения. Цель исследования – изучить влияние транснозологической полиморбидности (ТПМ) на компоненты КЖ у пациентов терапевтической клиники. Материал и методы. На базе клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск) проведено обследование 116 мужчин и женщин в возрасте от 20 до 75 лет. ТПМ оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10, показатели КЖ – с применением валидизированного опросника SF-36. Для анализа количества и тяжести хронических заболеваний в структуре полиморбидности использовали систему CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). Результаты. В зависимости от степени выраженности ТП сформировано 3 группы больных: с низким (n = 42), средним (n = 52) и высоким уровнем ТПМ (n = 22). Сравнительный анализ показал значимое уменьшение уровня физического функционирования (на 27 %), физического и психического компонентов здоровья (на 26,3 и 15,8 % соответственно), интегрального показателя КЖ (на 19,2 %) у пациентов с высоким уровнем ТПМ по сравнению с больными с низким уровнем ТПМ. Корреляционный анализ подтвердил наличие статистически значимой связи между увеличением ТПМ и снижением основных показателей КЖ. Заключение. Возрастание степени ТПМ значимо связано с уменьшением основных показателей КЖ.

Ключевые слова: полиморбидность, качество жизни, хронические заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Севостьянова E.B., e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Для цитирования: Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Мелихова Ю.В. Качество жизни больных с полиморбидной патологией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (1): 91–99. doi: 10.18699/SSMJ20210109

Quality of life of patients with polymorbid pathology

E.V. Sevostyanova, Yu.A. Nikolaev, I.M. Mitrofanov, V.Ya. Polyakov, Yu.V. Melikhova

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

Multimorbidity is an urgent problem of modern medicine, associated with a greater severity and more serious prognosis of diseases, a large number of complications, difficulty and the high cost of diagnosis and treatment. The study of the quality of life of patients with multimorbidity is necessary for the competent distribution of health resources. Aim of the study was to investigate the effect of transnozologic multimorbidity (TMM) on the components of quality of life (QoL) in patients of a therapeutic clinic. **Material and methods.** A total of 116 patients, men and women aged 20 to 75 years were examined at the clinic of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine in Novosibirsk. TMM was evaluated by the average number of nosologies corresponding to the three-digit classification of ICD-10. Assessment of QoL indicators was carried out using the validated questionnaire SF-36. To assess the number and severity of chronic diseases in the structure of TMM, the CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) system was used. **Results.** Depending on the severity of TMM, 3 groups of patients were formed – with low (n = 42), medium (n = 52) and high TMM (n = 22). A comparative analysis of indicators of QoL, as well as TMM structure in 3 groups was carried

out. A comparative analysis showed a significant decrease in the level of physical functioning (by 27 %), physical and mental health components (by 26.3 % and 15.8 %, respectively), and the integral indicator of quality of life (by 19.2 %) in patients with a high level TMM, compared with patients with low TMM. Correlation analysis confirmed the presence of a statistically significant relationship between an increase in TP and a decrease in the main indicators of QoL. **Conclusion.** An increase in the degree of TMM in patients is significantly associated with a decrease in the main indicators of QoL.

Key words: multimorbidity, quality of life, chronic diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Sevostyanova E.V., e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Citation: Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Melikhova Yu.V. Quality of life of patients with polymorbid pathology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 91–99. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210109

Ввеление

В последние десятилетия вследствие постарения населения и увеличения общей продолжительности жизни, внутренних генетических изменений, а также неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды происходит накопление в популяции доли лиц с множественными сочетанными хроническими заболеваниями, которые служат основными причинами инвалидизации и смертности населения [1, 2] и рассматриваются в рамках понятия «полиморбидности» (ПМ). ПМ определяется как наличие у одного больного двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных и/или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [3-5]. ПМ представляет собой серьезнейшую медицинскую и социальную проблему в связи с тем, что она ассоциируется с более длительными сроками госпитализации, более частыми обращениями за медицинской помощью, более высокой стоимостью лечения [2, 6-9] и, в конечном итоге, с более высокими показателями инвалидизации [7] и смертности населения [10, 11]. Лечение больных с полиморбидной патологией представляет собой сложную задачу, требующую тщательного контроля над проводимым лечением, грамотной оценки состояния больного и эффективности проведенной терапии [5].

В настоящее время в связи с определенным прогрессом в лечении острой патологии и увеличением удельного веса хронической патологии, а также общей социальной направленностью на повышение уровня жизни и благосостояния населения, перед медицинской наукой и здравоохранением ставится задача не только уменьшить количество обострений и снизить летальность, связанную с заболеваниями, но и обеспечить

переход к более высокому качеству жизни (КЖ) пациентов. КЖ, связанное со здоровьем (healthrelated quality of life, HRQoL), представляет собой целостную концепцию, цель которой – охватить ряд показателей состояния здоровья [12]. КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии. Анализ HRQoL обеспечивает приемлемый и достоверный метод оценки влияния заболевания на функционирование, активность и благополучие пациентов [13]. Согласно определению здоровья ВОЗ, КЖ должно рассматриваться как существенный оздоровительный исход при любом лечении заболеваний. Современные подходы к ведению полиморбидных пациентов также предполагают прежде всего улучшить КЖ пациента [14].

В последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих об ухудшении КЖ при наличии ПМ [8, 15-21]. Однако недостаточно проведено исследований, вскрывающих структуру ПМ, связанную со сниженным КЖ. Остается неясным, какие именно заболевания и их сочетания, какие паттерны в наибольшей степени влияют на ухудшение КЖ. Также остается неизученным вопрос, какие его компоненты, или домены, вносят наибольший вклад в снижение общего показателя КЖ при наличии ПМ. Все это, несомненно, имеет большое значение для разработки методов персонифицированного лечения пациентов с полиморбидной патологией, направленных на повышение КЖ, оценки эффективности проводимой терапии, а также определения необходимого объема и стоимости медицинской помощи.

Цель настоящего исследования — изучить влияние транснозологической ПМ (ТПМ) на различные компоненты КЖ у пациентов терапевтической клиники.

Материал и методы

На базе терапевтического отделения клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) выполнено обсервационное аналитическое поперечное (одномоментное) исследование. Проведено комплексное клиниколабораторное и инструментальное обследование 116 пациентов общетерапевтического профиля (35 мужчин, 81 женщина), жителей Новосибирска. Новосибирской области и Западно-Якутского промышленного района в возрасте 20-75 лет $(54,43 \pm 2,58 \text{ года})$, находившихся на обследовании и лечении в терапевтическом отделении клиники ФИЦ ФТМ. Все включенные в обследование лица дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Верификация диагнозов осуществлялась в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Учитывались все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов МКБ-10. ТПМ оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10.

Для оценки количества и тяжести хронических заболеваний в структуре ТПМ использовали систему CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [22]. Оценку показателей HRQoL проводили с применением валидизированного опросника MOS-SF-36 [23, 24], в котором 36 пунктов сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH).

Все вышеперечисленные шкалы формируют психический и физический компоненты здоровья и интегральный показатель КЖ.

В зависимости от степени выраженности ТПМ были сформированы три группы пациентов – с низким (1–3 заболевания, n=42), средним (4–5 заболеваний, n=52) и высоким уровнем ТПМ (6 заболеваний и более, n=22). Группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($M\pm m$) или частоты случаев и встречаемости признака (n, %). Значимость различий между группами по величине ТПМ определяли с использованием t-критерия Стьюдента, по частоте нозологических классов – с помощью z-критерия с поправкой Бонферрони, по показателям КЖ – с помощью теста Ньюмена – Кейлса. Различия считались статистически значимыми при 5 %-м уровне значимости (p < 0,05). Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом по Спирмену, коэффициенты корреляции считали значимыми при p < 0,05.

Результаты

На первом этапе исследования проведен анализ структуры ТПМ (частоты встречаемости отдельных заболеваний) в выделенных группах. Выявлено, что у пациентов в группах с более высоким уровнем ТПМ чаще, чем у больных с низким уровнем ТПМ, встречаются заболевания сердца и сосудов, а также заболевания эндокринной системы и нарушения метаболизма (табл. 2). По частоте встречаемости других заболеваний группы значимо не различались.

Сравнительный анализ показателей HRQoL позволил обнаружить статистически значимые различия между группами по большинству показателей, характеризующих КЖ (табл. 3). Наибольшее число различий выявлено между 1-й и 2-й группами. Параметры шкал физического функционирования, отражающие влияние состояния здоровья на выполнение физических нагрузок, у больных 2-й и 3-й групп были значимо

Таблица 1. Характеристика больных с разным уровнем ТПМ

Table 1. Characterization of patients with different levels of transnosological multimorbidity

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3		p	
Показатель	i pyiiia i	1 pyiiia 2	1 pyiiia 3	(1-2)	(1-3)	(2-3)
Количество мужчин, n (%)	12 (29)	16 (31)	7 (32)	1,0000	1,0000	1,0000
Количество женщин, n (%)	30 (71)	36 (69)	15 (68)	1,0000	1,0000	1,0000
Возраст, лет	$48,10 \pm 2,57$	$53,91 \pm 2,08$	$56,40 \pm 2,66$	0,1087	0,0586	0,4884
ТПМ	$2,50 \pm 0,10$	$4,40 \pm 0,07$	$6,77 \pm 0,34$	0,0001	0,0001	0,0001

Таблица 2. Частота встречаемости отдельных заболеваний у больных с разным уровнем ТПМ, п (%)

Table 2. The frequency of occurrence of certain diseases in patients with different levels of transnozologic multimorbidity, n (%)

Показатель (наличие заболева-	Группо 1	Группа 2	Группа 2		p	
(кин	Группа 1	Группа 2	Группа 3	(1-2)	(1-3)	(2-3)
Сердца	5 (12)	22 (42)	8 (36)	0,0036	0,0627	1,0000
Сосудов	5 (12)	15 (29)	9 (41)	0,1377	0,0231	0,9333
Крови	1 (2)	1 (2)	3 (14)	1,0000	0,2316	0,1245
Органов дыхания	2 (5)	4 (8)	3 (14)	1,0000	0,6261	1,0000
Органов чувств	2 (5)	0 (0)	2 (9)	0,3354	1,0000	0,0825
Верхних отделов ЖКТ	27 (64)	26 (50)	14 (64)	0,4944	1,0000	0,8457
Нижних отделов ЖКТ	1 (2)	6 (12)	4 (18)	0,2778	0,0759	1,0000
Печени	1 (2)	2 (4)	2 (9)	1,0000	0,6831	1,0000
Почек	1 (2)	3 (6)	2 (9)	1,0000	0,6831	1,0000
Мочеполовой системы	1 (2)	3 (6)	3 (14)	1,0000	0,2316	0,7710
Органов опорно-двигательного аппарата и кожи	19 (45)	31 (60)	11 (50)	0,4944	1,0000	1,0000
ЦНС и периферической нервной системы	3 (7)	6 (12)	4 (18)	1,0000	0,5367	1,0000
Эндокринной системы и нарушений метаболизма	0 (0)	7 (13)	3 (14)	0,0405	0,0426	1,0000
Психической сферы	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000	1,0000	1,0000

Таблица 3. Показатели КЖ (по опроснику SF-36) у больных с разным уровнем ТПМ

Table 3. Average indicators of QoL (according to the questionnaire SF-36) in patients with different levels of transnozologic multimorbidity

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3		p	
Horasatens	труппа т	1 pyiiia 2	1 pyiiia 3	(1-2)	(1-3)	(2-3)
Физическое функционирование (PF)	$78,81 \pm 2,87$	$62,10 \pm 4,11$	57,50 ± 5,66	0,0076	0,0022	0,4553
Ролевое функционирование (RP)	$52,98 \pm 6,39$	$39,44 \pm 5,76$	$39,77 \pm 9,11$	0,3785	0,1953	0,9741
Интенсивность боли (ВР)	$56,45 \pm 3,53$	$50,27 \pm 3,65$	$48,77 \pm 5,74$	0,3152	0,4246	0,8076
Общее состояние здоровья (GH)	$64,37 \pm 2,73$	$55,75 \pm 2,59$	$55,27 \pm 3,01$	0,0453	0,0870	0,9110
Жизненная активность (VT)	$57,56 \pm 2,85$	$41,35 \pm 2,72$	$49,55 \pm 3,46$	0,0015	0,0789	0,0724
Социальное функционирование (SF)	$71,70 \pm 3,02$	$58,40 \pm 2,74$	$62,57 \pm 4,55$	0,0196	0,0626	0,3931
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	$64,29 \pm 6,36$	$40,35 \pm 5,67$	$45,42 \pm 7,12$	0,0386	0,0532	0,6003
Психическое здоровье (МН)	$62,73 \pm 3,08$	$50,62 \pm 2,79$	$55,27 \pm 3,80$	0,0331	0,1207	0,3309
Физический компонент здоровья	$58,45 \pm 3,30$	$43,98 \pm 2,87$	$43,09 \pm 4,87$	0,0061	0,0102	0,8645
Психический компонент здоровья	$63,36 \pm 3,35$	$48,89 \pm 2,69$	$53,34 \pm 3,32$	0,0083	0,0376	0,3515
Интегральный показатель качества жизни	$59,66 \pm 3,11$	$46,01 \pm 2,58$	$48,21 \pm 3,47$	0,0093	0,0134	0,6287

меньше, чем у пациентов 1-й группы (на 21,2 и 27,0 % соответственно). Таким образом, физическая активность обследованных со средним и высоким уровнем ТПМ была в значительно большей степени ограничена состоянием их здоровья, чем у лиц с низким уровнем ТП. Показатель GH, отражающий общую оценку состояния своего здоровья пациентом, и показатель жизненной активности были ниже у больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы на 13,4 и 28,2 % соответственно, т.е. уменьшались с ростом ТПМ.

Показатель социального функционирования, обусловленный влиянием физического состояния на выполнение социальных функций, у больных 2-й группы был на 18,5 % ниже, чем у пациентов 1-й группы. Таким образом, социальное функционирование лиц с более высоким уровнем ТПМ было в значительно большей степени ограничено их физическим состоянием, чем это отмечалось у обследованных с низким уровнем ТПМ. Показатель ролевого эмоционального реагирования, предполагающий оценку влияния эмоционального состояния на выполнение работы или другой повседневной деятельности, у больных 2-й группы также был меньше, чем у пациентов 1-й группы (на 37,2 %), указывая на то, что повседневная деятельность лиц с более высоким уровнем ТПМ в значительно большей степени ограничена их эмоциональным состоянием, чем у обследованных с низким уровнем ТПМ. Показатель психического здоровья у больных 2-й группы был ниже, чем у пациентов 1-й группы (на 19,3 %), свидетельствуя о снижении его уровня с увеличением степени ТПМ.

Группы значимо различались по величине интегральных показателей физического компонента КЖ, которая уменьшалась с увеличением степени ТПМ. Физический компонент КЖ у больных 2-й и 3-й группы был значимо меньше, чем у пациентов 1-й группы (на 24,8 и 26,3 % соответственно). Интегральный показатель психического компонента КЖ также был меньше (на 22,8 и 15,8 % соответственно), равно как и интегральные результирующие показатели КЖ (на 22,9 и 19,2 %). Таким образом, как интегральные показатели физического и психического компонентов здоровья, так и КЖ в целом были значимо хуже у больных со средним и высоким уровнем ТПМ в сравнении с пациентами с низким уровнем ТПМ.

Корреляционный анализ показателей КЖ с показателями ТПМ и степени выраженности заболеваний и нарушений отдельных органов и систем организма (по CIRS) показал, что выраженность ТПМ была значимо обратно связана с большинством показателей КЖ, а также с инте-

гральными характеристиками КЖ (физическим и психическим компонентами здоровья и результирующим показателем КЖ) (табл. 4). Выявлены значимые обратные корреляционные связи между отдельными заболеваниями и нарушениями органов и систем с различными составляющими КЖ: между уровнем физического функционирования, а также уровнем общего здоровья, и заболеваниями сердца и сосудов; между уровнем жизненной активности и заболеваниями нервной и эндокринной систем; между уровнем социального функционирования и заболеваниями печени и эндокринной системы; между ролевым эмоциональным реагированием и заболеваниями печени и нарушениями психической сферы. Физический компонент здоровья был связан обратной корреляционной зависимостью с выраженностью нарушений мочеполовой сферы и нарушениями эндокринной системы и метаболизма, психический - с заболеваниями печени и нарушениями эндокринной системы и метаболизма. Обратная корреляционная связь отмечалась между интегральным показателем КЖ и степенью выраженности нарушений эндокринной системы и метаболизма.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена связь снижения КЖ с увеличением степени ТПМ. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, указывающих на связь ПМ с уменьшением КЖ [8, 15–21]. Нами показано, что относительно высокие показатели КЖ наблюдаются лишь у больных с низким уровнем ТПМ, а уже при условно среднем уровне ПМ (при наличии 4–5 сочетанных заболеваний) показатели основных шкал, а также результирующие компоненты КЖ значимо ухудшаются, оставаясь на низком уровне и при дальнейшем увеличении степени ПМ (более 5 сочетанных заболеваний).

Известно, что КЖ оценивается в различных доменах: физическое, психическое, социальное благополучие, восприятие боли, ролевое физическое и эмоциональное реагирование и др. Проведенный в данном исследовании корреляционный анализ подтвердил наличие связи увеличения ТПМ со снижением как интегрального показателя КЖ, так и показателей большинства доменов и составляющих КЖ.

Анализ зависимости между отдельными заболеваниями и нарушениями органов и систем и различными составляющими КЖ показал, что снижение физического функционирования наиболее тесно связано с заболеваниями сердца и сосудов, а в нарушения других компонентов КЖ

Габлица 4. Корреляционные связи (r) компонентов КЖ (по SF-36) с показателями ПМ и степени нарушения функций органов и систем (по CIRS) Table 4. Correlations (r) between components of quality of life (according to SF-36) with indicators of multimorbidity and the degree of impaired function of organs and systems (according to CIRS)

Показатель	PF	RF	BP	HD	VT	SF	RE	MH	ФК3	ПКЗ	KЖ
TIIM	-0,33***	-0,10	-0,13	-0,20*	-0,21*	-0,20*	-0,17	-0,16	-0,26**	-0,20*	-0,22*
НЗ сердца	-0,25**	-0,02	0,01	-0,19*	-0,11	-0,05	-0,10	-0,11	-0,05	-0,11	-0,07
НЗ сосудов	-0,19*	-0,06	-0,03	-0,11	60,0	-0,03	-0,07	0,03	-0,12	-0,04	-0,07
НЗ крови	-0,09	-0,06	-0,17	-0,09	-0,09	-0,03	0,01	-0,03	-0,15	-0,05	-0,11
НЗ органов дыхания	-0,10	-0,01	0,12	0,03	90,0	-0,08	-0,03	0,09	0,05	0,02	0,08
НЗ органов чувств	0,05	0,07	80,0	-0,02	0,12	0	0,05	0,08	0,05	0,00	90,0
НЗ верхних отделов ЖКТ	0,13	0	0,01	0,00	60,0	0,15	0,16	-0,03	0,04	0,13	0,07
НЗ нижних отделов ЖКТ	-0,05	0,02	-0,08	-0,23*	0,02	0	0,07	90,0	-0,03	0,04	0,04
НЗ печени	-0,03	-0,02	-0,04	0,03	-0,10	-0,28**	-0,30**	-0,12	-0,07	-0,24**	-0,14
НЗ почек	-0,05	-0,05	0,10	-0,08	-0,05	-0,16	-0,10	0	-0,01	-0,11	-0,08
НЗ мочеполовой системы	-0,29	-0.15	-0,06	-0,08	-0,06	-0,13	-0,15	-0,02	-0,19*	-0,11	-0,14
НЗ органов опорно-двига- тельного аппарата и кожи	60,0-	0,11	60,0-	-0,03	-0,07	0,10	-0,05	60,0-	-0,10	-0,05	-0,11
НЗ ЦНС и периферической нервной системы	90,0	-0,10	-0,16	0,04	-0,19*	-0,04	60,0-	-0,11	-0,15	60,00-	-0,12
Наличие эндокринных и метаболических нарушений	-0,28	-0,14	-0,18	-0,15	-0,25**	-0,23*	-0,18	-0,27**	-0,20*	-0,28**	-0,26**
Наличие нарушений психической сферы	-0,09	-0,14	-0,15	-0,16	-0,08	-0,13	-0,20*	-0,06	-0,18	-0,17	-0,17

Примечание. НЗ – наличие заболеваний; ФКЗ – физический компонент здоровья; ПКЗ – психический компонент здоровья; обозначены статистически значимые величины коэффициентов корреляции: * – при p < 0.05, ** – при p < 0.01.

наибольший вклад вносили эндокринные нарушения и расстройства метаболизма. Полученные результаты перекликаются с исследованиями J. Gu et al. [20], установивших, что паттерн ПМ в виде метаболических расстройств связан со снижением КЖ, включая общее состояние здоровья, физическую функцию, способность к самообслуживанию и социальную адаптивность. Можно предположить, что нарушения метаболизма служат ключевыми патогенетическими звеньями в развитии полиморбидной патологии.

В нашем исследовании также выявлены значимые связи между рядом составляющих КЖ (социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием реагирования, интегрального психического компонента здоровья) и ухудшением функции печени. Ранее нами показано, что при наличии заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени) повышение уровня ПМ сопряжено с метаболическими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов [25]. Вероятно, и в данном случае дисфункция печени может быть связана с множественными нарушениями метаболизма, ведущими к прогрессированию ПМ.

В ряде работ показана связь снижения КЖ с психическими нарушениями, в частности, с тревогой и депрессией [19, 21]. Нами также выявлена обратная связь между психическими нарушениями и ролевым функционированием, обусловленным эмоциональным состоянием.

Сильные стороны исследования. В большинстве проведенных ранее исследований связи ПМ с КЖ были обследованы пациенты амбулаторного звена или общей популяции, оценка как КЖ, так и ПМ проводилась с применением опросников, методом самоотчета. В настоящую работу включены пациенты, находящиеся в стационаре, оценка ПМ выполнялась на основе диагностики сочетанных заболеваний врачами с применением современных лабораторных и инструментальных методов исследования и, соответственно, была более объективна.

Практическая значимость. Исследование КЖ при ПМ тесно связано с дальнейшим определением необходимого объема медицинской помощи и направлено на обеспечение лучшего понимания взаимодействия заболеваний, создание различных моделей множественной заболеваемости, что имеет важные последствия для политики здравоохранения (планирование потенциала рабочей силы, распределение ресурсов) и клинического управления. Изучение закономерностей связей ПМ с КЖ также дает информацию о планировании вмешательств для удовлетворения потребностей

пациентов с ПМ. Целевые, комплексные стратегии общественного здравоохранения и клинические методы борьбы с хроническими заболеваниями должны основываться на понимании моделей множественной заболеваемости, это улучшит КЖ уязвимых полиморбидных пациентов.

Заключение

В настоящей работе показано, что увеличение степени ТПМ у пациентов терапевтической клиники значимо связано со снижением основных показателей КЖ, физического, психического компонентов здоровья. Наибольший вклад в ухудшение КЖ у полиморбидных пациентов вносят эндокринные заболевания и нарушения метаболизма

Список литературы / References

- 1. Marengoni A., Angleman S., Melis R., Mangialasche F., Karp A., Garmen A., Meinow B., Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011; 10 (4): 430–439. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003
- 2. Kim K.I., Lee J.H., Kim C.H. Impaired health-related quality of life in elderly women is associated with multimorbidity: results from the Korean National Health and nutrition examination survey. *Gender Med.* 2012; 5: 309–318. doi: 10.1016/j.genm.2012.08.001
- 3. Lefèvre T., d'Ivernois J.F., de Andrade V., Crozet C., Lombrail P., Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev. Epidemiol. Sante.* 2014; 62 (5): 305–314. doi: 10.1016/j. respe.2014.09.002
- 4. Wittenberg R. The challenge of measuring multimorbidity and its costs. *Isr. J. Health Policy.* 2015; 4: 1. doi: 10.1186/2045-4015-4-1
- 5. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.544 с.

Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in terms of comorbidity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 544 p. [In Russian].

- 6. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Lapointe L., Almirall J., Dubois M.F., Vanasse A. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual. Life Res.* 2006; 15 (1): 83–91. doi: 10.1007/s11136-005-8661-z
- 7. Williams J.S., Egede L.E. The association between multimorbidity and quality of life, health status and functional disability. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352 (1): 45–52. doi: 10.1016/j.amjms.2016.03.004
- 8. Shad B., Ashouri A., Hasandokht T., Rajati F., Salari A., Naghshbandi M., Mirbolouk F. Effect of

- multimorbidity on quality of life in adult with cardio-vascular disease: a cross-sectional study. *Health Qual. Life. Out.* 2017; 15 (1): 240. doi: 10.1186/s12955-017-0820-8
- 9. Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В. Влияние полиморбидности у пожилых больных с фибрилляцией предсердий на «стоимость болезни». Фармакоэкономика. Соврем. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12 (3): 191–199. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.3. 191-199
- Mal'chikova S.V., Maksimchuk-Kolobova N.S., Kazakovceva M.V. The effect of polymorbidity in elderly patients with atrial fibrillation on the «cost of the disease». Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology. 2019; 12 (3): 191–199. [In Russian]. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.191-199
- 10. Menotti A., Mulder I., Nissinen A., Giampaoli S., Feskens E.J., Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands, elderly). *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (7): 680–686. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00368-1
- 11. Gijsen R., Hoeymans N., Schellevis F.G., Ruwaard D., Satariano W.A., van den Bos G.A. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (7): 661–674. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00363-2
- 12. Wang L., Palmer A.J., Cocker F., Sanderson K. Multimorbidity and health-related quality of life (HRQoL) in a nationally representative population sample: implications of count versus cluster method for defining multimorbidity on HRQoL. *Health Qual. Life Out.* 2017; 15 (1): 7. doi: 10.1186/s12955-016-0580-x
- 13. de Smedt D, Clays E., Annemans L., Doyle F., Kotseva K., Pająk A., Prugger C., Jennings C., Wood D., de Bacquer D. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2):8 98–903. doi: 10.1016/j. ijcard.2012.10.053
- 14. National Guideline Centre (UK). Multimorbidity: assessment, prioritisation and management of care for people with commonly occurring multimorbidity. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
- 15. De Souza Santos Machado V., Valadares A.L., da Costa-Paiva L.S., Moraes S.S., Pinto-Neto A.M. Multimorbidity and associated factors in Brazilian women aged 40 to 65 years: a population-based study. *Menopause*. 2012; 19 (5): 569–575. doi: 10.1097/gme.0b013e3182455963
- 16. Agborsangaya C.B., Lau D., Lahtinen M., Cooke T., Johnson J.A. Health-related quality of life and healthcare utilization in multimorbidity: results of

- a cross-sectional survey. *Qual. Life Res.* 2013; 22 (4): 791–799. doi: 10.1007/s11136-012-0214-7
- 17. N'Goran A.A., Deruaz-Luyet A., Haller D.M., Zeller A., Rosemann T., Streit S., Herzig L. Comparing the self-perceived quality of life of multimorbid patients and the general population using the EQ-5D-3L. *PLoS One.* 2017; 12: e0188499. doi: 10.1371/journal.pone.0188499
- 18. Amaral T.L.M., Amaral C.A., Lima N.S., Herculano P.V., Prado P.R.D., Monteiro G.T.R. GTR3. Multimorbidity, depression and quality of life among elderly people assisted in the Family Health Strategy in Senador Guiomard, Acre, Brazil. *Cienc. Saude Coletiva.* 2018; 23 (9): 3077–3084. doi: 10.1590/1413-81232018239.22532016
- 19. Kanesarajah J., Waller M., Whitty J.A., Mishra G.D. Multimorbidity and quality of life at midlife: A systematic review of general population studies. *Maturitas*. 2018; 109: 53–62. doi: 10.1016/j.maturitas. 2017.12.004
- 20. Gu J., Chao J., Chen W., Xu H., Zhang R., He T., Deng L. Multimorbidity and health-related quality of life among the community-dwelling elderly: A longitudinal study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2018; 74: 133–140. doi: 10.1016/j.archger.2017.10.019
- 21. Sum G., Salisbury C., Koh G.C., Atun R., Oldenburg B., McPake B., Vellakkal S., Lee J.T. Implications of multimorbidity patterns on health care utilisation and quality of life in middle-income countries: cross-sectional analysis. *J. Glob. Health.* 2019; 9 (2): 020413. doi: 10.7189/jogh.09.020413
- 22. de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56 (3): 221–229. 10.1016/s0895-4356(02)00585-1
- 23. Sf-36 Health Survey: Manual and interpretation guide. Eds. J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek Massachusetts: The Health Institute, 2000. 23 p.
- 24. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМАПРЕСС, 2007. 320 с.

Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. Moscow: OLMAPRESS, 2007. 320 p. [In Russian].

25. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2019; 18 (5): 74–79. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-74-79

Sevost'yanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya. Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with multimorbidity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (5): 74–79. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-74-79

Сведения об авторах:

Евгения Викторовна Севостьянова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru **Юрий Алексеевич Николаев**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru **Игорь Михайлович Митрофанов**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru **Владимир Яковлевич Поляков**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru **Юлия Владимировна Мелихова**, e-mail: niiekm@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Sevostyanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Yury A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080e-mail: nicol@centercem.ru Igor M. Mitrofanov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru Vladimir Ya. Polyakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru Julia V. Melikhova, e-mail: niiekm@yandex.ru

Поступила в редакцию	03.09.2020	Received	03.09.2020
После доработки	28.10.2020	Revision received	28.10.2020
Принята к публикации	18.11.2020	Accepted	18.11.2020

Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии

А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, А.А. Андреева

Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Резюме

Действующие рекомендации по применению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) созданы на основе результатов ряда крупных исследований, которые были проведены на строго отобранных группах пациентов. Пациенты с ХСН в реальной клинической практике могут существенно отличаться от больных, включенных в многоцентровые исследования. Цель настоящего исследования – в реальной клинической практике оценить клинико-демографические характеристики пациентов по результатам локального проспективного регистра имплантированных устройств для СРТ, сравнить их с характеристиками пациентов основных многоцентровых исследований и зарубежных регистров. Материал и методы. В исследование включено 218 лиц с ХСН (83 % мужчин, 17 % женщин), которым были имплантированы устройства для СРТ с января 2003 г. до декабря 2018 г. Результаты. При сравнении клинико-демографических данных пациентов нашего регистра с данными основных зарубежных исследований и регистров установлено, что наши обследованные были существенно моложе. Большинство пациентов нашего регистра (75.9%) были моложе 65 лет, средний возраст составил 57.2 ± 10.5 года. Несмотря на относительно молодой возраст и меньшую тяжесть клинических проявлений ХСН (преобладание лиц со II функциональным классом ХСН по NYHA), обнаружена высокая частота значимой сопутствующей патологии, превышающая таковую у пациентов, включенных в зарубежные исследования. 65 % больных нашего регистра имели три и более сопутствующих заболевания. Также у наших обследованных чаше выявлялась постоянная форма фибрилляции предсердий (38.5%), но при этом отмечено большее значение фракции выброса левого желудочка $(29.6 \pm 4.3\%)$. Заключение. Пациенты, включенные в регистр лиц, которым была выполнена СРТ, в России и за рубежом различаются по клиническим характеристикам. Описанные особенности наших пациентов, вероятно, могут влиять на эффективность СРТ как положительно (меньший возраст пациентов на момент имплантации), так и отрицательно (высокая распространенность фибрилляции предсердий и других сопутствующих заболеваний). Выявленные различия диктуют необходимость осторожной экстраполяции результатов зарубежных исследований на российских пациентов, а также подчеркивают необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований в России и создание локальных регистров пациентов с имплантированными устройствами для СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Солдатова A.M., e-mail: amsoldatova@mail.ru

Для цитирования: Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Андреева А.А. Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Сибирский научный медицинский журнал. 2020; 40 (1): 100–108. doi: 10.18699/SSMJ20210110

Clinical and demographic characteristics of patients with congestive heart failure and implanted devices for cardiac resynchronization therapy

A.M. Soldatova, V.A. Kuznetsov, A.A. Andreeva

Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Research Medical Center of RAS 625026, Tyumen, Melnikaite str., 111

Abstract

Clinical recommendations for cardiac resynchronization therapy (CRT) were based on the results of large multicenter studies. However, patients with congestive heart failure (CHF) in real clinical practice differ from the cohort included in randomized trials. Aim of the study was to evaluate the clinical and demographic characteristics of patients with CHF and implanted devices for CRT in real clinical practice according to the local register of implanted cardiac devices and to compare local cohort with patients included in large clinical trials and registers. **Material and methods**: The study enrolled 218 patients (83 % men, 17 % women) with CHF implanted with CRT devices from January 2003 to December 2018. **Results and discussion:** When compared to large studies and registers local cohort was significantly younger (75,9 % of patients were younger than 65 age), the mean age was $57,2 \pm 10,5$ years. NYHA functional class was lower and left ventricular ejection fraction was higher. However, the distribution of comorbidity was higher, 65 % of patients had ≥ 3 comorbid conditions. Atrial fibrillation (AF) was observed more frequently (38.5 %). **Conclusion**: Our data demonstrate significant differences between real clinical cohort and cohort of patients included in large multicenter studies. These differences may significantly affect the effectiveness of CRT both positively (lower age, lower NYHA) and negatively (high distribution of local registers of CRT devices.

Key words: cardiac resynchronization therapy, congestive heart failure.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Soldatova A.M., e-mail: amsoldatova@mail.ru

Citation: Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Andreeva A.A. Clinical and demographic characteristics of patients with congestive heart failure and implanted devices for cardiac resynchronization therapy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 100–108. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210110

Введение

ресинхронизирующая Сердечная терапия (СРТ) – современный стандарт лечения пациентов с умеренной и выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Действующие рекомендации по применению СРТ были созданы на основе результатов ряда крупных исследований, продемонстрировавших наилучшую эффективность СРТ у пациентов со II-IV функциональным классом (ФК) ХСН по классификации New York Heart Association (NYHA), фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤35 %, расширенным комплексом QRS при наличии синусового ритма и блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [1-6]. Следует отметить, что эти критерии неоднократно подвергались сомнению, так как они были получены в исследованиях на строго отобранных группах пациентов, а пациенты с ХСН, имеющие показания для СРТ, в реальной клинической практике могут существенно отличаться от пациентов, включенных в многоцентровые исследования. По результатам крупного регистра CRT Survey, включающего 2438 пациентов из 13 стран Европы, показано, что часть бивентрикулярных систем имплантируется при отсутствии «классических» показаний [7].

Цель исследования — оценить клинико-демографические характеристики пациентов с имплантированными устройствами для СРТ в реальной клинической практике по результатам локального регистра, сравнить их с характеристиками пациентов основных многоцентровых исследований и зарубежных регистров.

Материал и методы

В Тюменском кардиологическом научном центре с 2003 г. ведется «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» [8]. В исследование включено 218 пациентов с XCH (181 мужчина и 37 женщин) ишемиче-

ского (n = 130) и неишемического (n = 88) генеза, которым были имплантированы устройства для СРТ с января 2003 г. до декабря 2018 г. В 65,6 % случаев (n = 143) имплантированы комбинированные системы с функцией кардиоверсии-дефибрилляции. Средний срок наблюдения составил $50,4 \pm 36,3$ месяца.

Критерии включения в выборку: XCH II—IV ФК XCH по классификации NYHA; ФВЛЖ ≤35 %; ширина комплекса QRS 120 мс и более и/или наличие БЛНПГ; при ширине QRS менее 120 мс наличие как минимум двух критериев механической диссинхронии по данным эхокардиографии; медикаментозная терапия в течение последних трех месяцев в соответствии с действующими рекомендациями по лечению XCH.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения $(M \pm SD)$, номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %).

Результаты и их обсуждение

Клинико-демографические данные включенных в исследование лиц представлены в табл. 1. Основную часть пациентов составили мужчины.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 218)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n = 218)

Группа показателей	Параметр	Значение
Клинико-демографические	Общее число пациентов, п	218
показатели	Средний возраст, лет	$57,2 \pm 10,5$
	Мужчины/женщины, n (%)	181 (83)/37 (17)
Этиология сердечной	Неишемическая кардиомиопатия, п (%)	88 (40,4)
недостаточности	ИБС, п (%)	130 (59,6)
Анамнез	Сахарный диабет, п (%)	34 (15,6)
	Инфаркт миокарда, п (%)	84 (38,5)
	Фибрилляция предсердий, п (%)	84 (38,5)
	Радиочастотная абляция АВ-соединения, п (%)	57 (26,1)
	Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	155 (71,1)
	Гиперхолестеринемия, п (%)	148 (67,8)
	Ожирение, <i>n</i> (%)	98 (45,0)
Параметры ЭКГ и ЭхоКГ	БЛНПГ, %	125 (57,3)
Параметры ЭКГ и ЭхоКГ	Длительность комплекса QRS, мс	$150,5 \pm 38,4$
	QRS ≥150 mc	114 (52,3)
	ФВЛЖ, %	$29,6 \pm 4,3$
	КСО ЛЖ, мл	$171,9 \pm 50,3$
	КДО ЛЖ, мл	243,1 ± 64,9
ФК ХСН по NYHA	NYHA II, n (%)	95 (43,5)
	NYHA III, n (%)	98 (45,0)
	NYHA IV, <i>n</i> (%)	25 (11,5)
Лекарственная терапия ХСН	иАПФ/АРА (%)	207 (95)
	Бета-адреноблокаторы, п (%)	198 (90,8)
	Диуретики, п (%)	188 (86,2)
	Статины, <i>n</i> (%)	93 (42,7)
	Сердечные гликозиды, n (%)	86 (39,4)
	AMKP, n (%)	184 (84,4)
	Антикоагулянты, n (%)	83 (38,1)
	Дезагреганты, n (%)	123 (56,4)
	Антиаритмические препараты, n (%)	48 (22)

Примечание. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; APA – антагонисты рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЭхоКГ – эхокардиография; NYHA – New York Heart Association.

 $ag{Taблица 2.}$ Клинико-демографические показатели пациентов с $extit{XCH}$ в крупных контролируемых рандомизированных клинических исследованиях по изучению клинической эффективности $extit{CPT}$

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients with HF in large controlled randomized clinical CRT trials

		N	Лногоцент	ровое ран	домизиро	ванное ис	следовани	e	
Показатель	MIR- ACLE ICD [5]	COM- PANION [6]	CARE- HF [3]	RAFT [2]	PROS- PECT [11]	MADIT- CRT [1]	MIR- ACLE [18]	CON- TAK-CD [19]	ECHO- CRT [4]
Общее число пациентов	187	1212	409	894	426	1089	228	245	404
Средний возраст, лет	66,6	67*	67*	66,1 ± 9,3	67,8 ± 11,0	65 ± 11	63,9 ± 10,7	66 ± 11	57,6 ± 12,9
Мужчины, %	75,9	67	74	84,8	71	74,7	68	85	72,8
Неишемическая этиология, %	36,0	46	60	31,3	46	45,1	50	33	46
ИБС, %	64	54	40	68,7	54	54,9	50	67	54
СД, %	_	_	_	32,8	_	30,2	_	_	41,5
ИМ, %	_	_	_	_	48	_	_	_	41,3
Пациенты с хронической ФП, %	0	0	0	12,8	0	11,1	_	0	_
Радиочастотная абляция, %	_	-	_	_	_	_	_	_	_
ΑΓ, %	_	_	_	45,0	_	63,7	_	_	65,5
Исходный комплекс QRS, мс	165	160*	160*	157 ± 23,6	163 ± 22	_	167 ± 21	160 ± 27	106,1 ± 13,1
QRS ≥150 мс, %	_	_	_	_	_	64,2	_	_	_
БЛНПГ, %	_	71	_	72,9	77	69,9	_	54	_
ΦK XCH II, %	0	0	0	79,2	0	86	0	32	1,7
ΦK XCH III, %	88,2	87	94	20,8	96	0	90	60	95,3
ΦK XCH IV, %	11,8	13	6	0	4	0	10	8	2,5
ФВ ЛЖ, %	24,2	21*	25*	22,6 ± 5,4	23,6 ± 7,0	24 ± 5	21,8 ± 6,3	21 ± 7	27,0 ± 5,7

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; * – медиана.

Большинство обследованных (75,9 %) были моложе 65 лет и лишь 3,7 % пациентов – старше 75 лет, т.е. наши пациенты на момент имплантации были моложе, чем участники основных исследований и регистров за рубежом [1, 3, 6, 9–14]. Средний возраст мужчин нашего регистра составил $56,3 \pm 10,2$ года, женщин $-61,9 \pm 10,6$ года (p = 0.007), в то время как в большинстве зарубежных исследований возраст мужчин и женщин был сопоставим [15]. Данный факт подтверждает тезис о том, что сердечно-сосудистые заболевания в России - удел относительно молодых мужчин [16]. По результатам госпитального этапа исследования ЭПОХА-ХСН установлено, что в России в возрастной группе старше 70 лет страдающих ХСН женщин больше, чем мужчин, однако среди лиц до 59 лет значительно больше мужчин [17].

Распространенность тяжести клинических проявлений XCH выглядела следующим образом: у большей части пациентов на момент имплантации был II и III ФК XCH по классификации NYHA. В то же время в зарубежных исследованиях преобладают лица с III ФК XCH по NYHA. Среднее значение ФВЛЖ было выше, чем у зарубежной популяции больных (табл. 1, 2, 3) [2, 6, 11, 12, 14, 18, 19].

Несмотря на относительно молодой возраст наших пациентов, была выявлена высокая распространенность сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто встречались артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение 1-й степени и выше, сахарный диабет (СД) (см. табл. 1). Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) имели 84 пациента, из них

Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов с XCH в регистрах по изучению клинической эффективности CPT

Table 3.	Clinical an	nd demographic	characteristics o	f patients with	HF in CRT registers

Показатель	PANORAMA [27]	RESTORE [12]	InSync [9]	SPARE [13]	CRT Survey II [10, 25]	NCDR`S ICD Registry [14]
Общее число пациентов	358	113	1181	470	11 088	45 392
Средний возраст, лет	$53,9 \pm 13,5$	67 ± 10	68 ± 9	68	70*	69
Мужчины, %	83,5	85	82	63	76	69
Неишемическая этиология, %	61,1	48	54	57	55	40
ИБС, %	38,9	52	46	43	45	60
СД, %	11,4	_	18	_	31	39
ИМ, %	39,0	_	_	_	36	47
Пациенты с хронической ФП, %	39,9	16	16	26,8	26	31
Радиочастотная абляция, %	_	_	_	_	_	-
ΑΓ, %	43,7	_	_	_	64	75
Исходный комплекс QRS, мс	$151,9 \pm 34,3$	175 ± 33	166 ± 30	167	160*	_
QRS ≥150 мс, %	_	_	_	_	69	_
БЛНПГ, %	62,9	65	_	_	73	61,3
ФК ХСН II, %	7,9	-	0	_	38	_
ΦK XCH III, %	63,2	73	85	80	55	79
ФК ХСН IV, %	27,2	16	15	0	5	8
ФВ ЛЖ, %	$28,2 \pm 8,1$	22 ± 8	27	25	29*	23

61 человек (28 %) перенес один ИМ, 17 (7,8 %) – два ИМ, 6 (2,8 %) – три ИМ и более. Три и более сопутствующих заболевания имели 65 % больных. Другими словами, основную часть пациентов составили мужчины трудоспособного возраста, при этом нами выявлена высокая распространенность значимой сопутствующей патологии, которая могла существенно повлиять на прогноз и эффективность СРТ [20–24].

Обращает на себя внимание и высокая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди пациентов нашего регистра, число пациентов с постоянной формой ФП превышает этот показатель в зарубежных исследованиях (см. табл. 2, 3) [1, 2, 9, 10, 12–14, 25]. Это согласуется с данными о прогрессирующем возрастании участия постоянной формы ФП в развитии ХСН [26]. Всем пациентам, имеющим тахиформу ФП (n = 57), после имплантации устройств для СРТ была проведена радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; пациенты с нормои брадиформой ФП получали соответствующую медикаментозную терапию.

БЛНПГ у наших пациентов встречалась реже по сравнению с данными зарубежных регистров [1, 2, 6, 10, 11, 25]; также у наших больных отмечалось меньшее исходное значение ширины комплекса QRS (см. табл. 2, 3) [6, 10–13, 18, 25]. Следует отметить, что у части обследованных отсутствовали «классические» показания для СРТ (QRS \geq 150 мс, БЛНПГ). Это объясняется тем, что наш регистр включает большую долю пациентов, которым имплантация устройств для СРТ проводилась до 2012 г., когда одним из основных критериев отбора на СРТ была ширина комплекса QRS \geq 120 мс.

Опубликованные ранее данные регистра PANORAMA в России, являющегося фрагментом международного регистра PANORAMA, также продемонстрировали значимые отличия российской популяции пациентов с имплантированными устройствами для СРТ от популяции пациентов, входящих в клинические исследования и регистры за рубежом [27]. По большинству показателей (возраст, распределение по полу, наличие сопутствующей патологии, ширина QRS, частота

БЛНПГ) результаты нашего регистра сопоставимы с данными пациентов, включенных в регистр PANORAMA, в то же время по ряду показателей наш регистр продемонстрировал существенные отличия. Так, например, в регистре PANORAMA частота неишемического генеза кардиомиопатии в полтора раза больше, чем в нашем и зарубежных регистрах. По тяжести клинических проявлений ХСН можно отметить существенную долю больных с ІІІ и ІV ФК по NYHA в регистре PANORAMA, в то время как в нашем регистре преобладали пациенты с умеренной выраженностью ХСН (см. табл. 1).

Могут ли описанные особенности наших пациентов влиять на эффективность СРТ? Вероятно, что да. При этом некоторые особенности могут быть связаны с лучшей эффективностью СРТ (меньший возраст пациентов на момент имплантации, меньшая распространенность СД в сравнении с зарубежными исследованиями, большая доля пациентов, имеющих ІІ ФК ХСН по NYHA, большая ФВЛЖ), в то время как другие особенности могут снижать ее (высокая распространенность ФП и других сопутствующих заболеваний).

Действующие показания по применению СРТ основаны на результатах исследований, проведенных в США и Европе, при этом данные регистров отдельных стран также имеют существенные различия по клиническим и демографическим характеристикам пациентов. Так, например, по данным швейцарского регистра СРТ распространенность СД значимо ниже, комплекс QRS более узкий (до 13 % пациентов имеют QRS <120 мс), БЛНПГ имеют меньше пациентов (68 %) в сравнении со средними данными по Европе (БЛНПГ – у 75 % больных) [25]. Также нельзя исключать региональные или национальные различия, которые в реальной клинической практике могут влиять на эффективность СРТ.

Обобщая результаты эффективности СРТ у пациентов, включенных в наш регистр, следует отметить, что выявленные отличия имели значимую связь с эффектом СРТ. Так, мужской пол, наличие в анамнезе ИМ и IV ФК по NYHA, меньшая ФВЛЖ ассоциировались с меньшей выраженностью функционального ответа и худшей отдаленной выживаемостью [28, 29]. Нами установлено, что само по себе наличие ФП не влияет на выживаемость. При разделении пациентов с ФП на группы в зависимости от выполнения радиочастотной абляции АВ-узла обнаружено, что выживаемость лиц, которым данная процедура не проводилась, была хуже, в то время как после радиочастотной абляции – такой же, как у больных с синусовым ритмом [30]. Также продемонстрирована значимая связь сопутствующей патологии с меньшей эффективностью СРТ [31].

Заключение

Пациенты из регистра Тюменского кардиологического научного центра отличаются по своим клиническим характеристикам от больных, включенных в исследования за рубежом. Наши пациенты моложе, имеют большую распространенность сопутствующих заболеваний, у них чаще выявляется ФП. Выявленные нами различия диктуют осторожность трактовки зарубежных данных и экстраполяции их результатов на российских больных, а также подчеркивают необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований в России и создание локальных регистров пациентов с имплантированными устройствами для СРТ.

Список литературы / References

- 1. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P., Estes N.A. 3rd, Foster E., Greenberg H., Higgins S.L., Pfeffer M.A, Solomon S.D., Wilber D., Zareba W., MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1329–1338. doi: 10.1056/NEJMoa0906431
- 2. Tang A.S.L., Wells G.A., Talajic M., Arnold M.O., Sheldon R., Connolly S., Hohnloser S.H., Nichol G., Birnie D.H., Sapp J.L., Yee R., Healey J.S., Rouleau J.L., Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiacresynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (25): 2385–2395. doi: 10.1056/nejmoa1009540
- 3. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (15): 1539–1549. doi: 10.1056/nejmoa050496
- 4. Ruschitzka F., Abraham W.T., Singh J.P., Bax J.J., Borer J.S., Brugada J., Dickstein K., Ford I., Gorcsan J. 3rd, Gras D., Krum H., Sogaard P., Holzmeister J., EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (15): 1395–1405. doi: 10.1056/nejmoa1306687
- 5. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L., Leon A.R., Lieberman R., Wilkoff B., Canby R.C., Schroeder J.S., Liem L.B., Hall S., Wheelan K., Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. *JAMA*. 2003; 289 (20): 2685–2694. doi: 10.1001/jama.289.20.2685

- 6. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., de Marco T., Carson P., DiCarlo L., DeMets D., White B.G., DeVries D.W., Feldman A.M., Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (21): 2140–2150. doi: 10.1056/neimoa032423
- 7. Dickstein K., Bogale N., Priori S., Auricchio A., Cleland J.G., Gitt A., Limbourg T., Linde C., van Veldhuisen D.J., Brugada J., Scientific Committee; National Coordinators. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2450–2460. doi: 10.1093/eurheartj/ehp359
- 8. Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю., Горбунова Т.Ю., Павлов А.В., Белоногов Д.В., Чуркевич Т.О. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.

Kuznetsov V.A., Kolunin G.V., Kharats V.E., Krinochkin D.V., Rychkov A.Yu., Gorbunova T.Yu., Pavlov A.V., Belonogov D.V., Churkevich T.O. Register of performed operations of cardiac resynchronization therapy. Electronic database, state registration № 2010620077 from 01.02.2010 [In Russian].

- 9. Achilli A., Turreni F., Gasparini M., Lunati M., Sassara M., Santini M., Landolina M., Padeletti L., Puglisi A., Bocchiardo M., Orazi S., Perego G.B., Valsecchi S., Denaro A. On behalf of the InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in very old patients: the Insync/Insync ICD Italian Registry. *Europace*. 2007; 9 (9): 732–738. doi: 10.1093/europace/eum143
- 10. Dickstein K., Normand C., Auricchio A., Bogale N., Cleland J.G., Gitt A.K., Stellbrink C., Anker S.D., Filippatos G., Gasparini M., Hindricks G., Lundqvist C.B., Ponikowski P., Ruschitzka F., Botto G.L., Bulava A., Duray G., Israel C., Leclercq C., Margitfalvi P., Cano O., Plummer C., Sarigul N.U., Sterlinski M., Linde C. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur. J. Heart Fail*. 2018; 20 (6): 1039–1051. doi: 10.1002/ejhf.1142
- 11. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.-P., Nihoyannopoulos P., Merlino J., Abraham W.T., Ghio S., Leclercq C., Bax J.J., Yu C.-M., Gorcsan J. 3rd, Sutton M.S.J., de Sutter J., Murillo J. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008; 117 (20): 2608–2616. doi: 10.1161/circulationaha.107.743120
- 12. Philippon F., Tang A., Yee R., Champagne J., Villeneuve H., Gulamhusein S., Rinne C., Leather R., Thibault B., Newman D. Cardiac resynchronization therapy: clinical outcomes from the Canadian RE-

- STORE registry. *J. Card. Fail.* 2003; 9 (5): S52. doi: 10.1016/S1071-9164(03)00357-9
- 13. Tolosana J.M., Madrid A.H., Brugada J., Sitges M., Bolao I.G., Lozano I.F., Ferrer J.M., Quesada A., Macias A., Marin W., Escudier J.M., Gomez A.A., Alcala M.G., Tamborero D., Berruezo A., Mont L., SPARE Investigators. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (4): 444–449. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.008
- 14. Fein A.S., Wang Y., Curtis J.P., Masoudi F.A., Varosy P.D., Reynolds M.R., National Cardiovascular Data Registry. Prevalence and predictors of offlabel use of cardiac resynchronization therapy in patients enrolled in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardiac-Defibrillator Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (10): 766–773. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.025
- 15. Linde C., Cleland J.G.F., Gold M.R., Daubert J.C., Tang A.S.L., Young J.B., Sherfesee L., Abraham W.T. The interaction of sex, height, and QRS duration on the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality: an individual-patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (4): 780–791. doi: 10.1002/ejhf.1133
- 16. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Luk'yanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shal'nova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (1): 5–66. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- 17. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Даниелян М.О., Артемьева Е.Г., Маленкова В.Ю., Порошина Е.А., Тарловская Е.И., Смирнова Е.А., Якушин С.С., Щербинина Е.В. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Серд. недостаточность. 2011; 12 (2): 63–68.

Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S., Danielyan M.O., Artem'eva E.G., Malenkova V.Yu., Poroshina E.A., Tarlovskaya E.I., Smirnova E.A., Yakushin S.S., Shcherbinina E.V. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Serdechnaya nedostatochnost'* = *Russian Heart Failure Journal*. 2011; 12 (2): 63–68. [In Russian]

- 18. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E., Kocovic D.Z., Packer M., Clavell A.L., Hayes D.L., Ellestad M., Messenger J., MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (24): 1845–1853. doi: 10.1056/NEJMoa013168
- 19. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K., Giudici M.C., Worley S.J., Saxon L.A., Boehmer J.P., Higginbotham M.B., de Marco T., Foster E., Yong P.G. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (8): 1454–1459. doi: 10.1016/S0735-1097(03)01042-8
- 20. Theuns D.A.M.J., Schaer B.A., Soliman O.I.I., Altmann D., Sticherling C., Geleijnse M.L., Osswald S., Jordaens L. The prognosis of implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy: comorbidity burden as predictor of mortality. *Europace*. 2010; 13 (1): 62–69. doi: 10.1093/europace/euq328
- 21. Singal G., Upadhyay G.A., Borgquist R., Friedman D.J., Chatterjee N.A., Kandala J., Park M.Y., Orencole M., Dec G.W., Picard M.H., Singh J.P., Mela T. Renal response in patients with chronic kidney disease predicts outcome following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015; 38 (10): 1192–1200. doi: 10.1111/pace.12685
- 22. Daly D.D., Maran A., Hyer J.M., Funke F., Waring A., Cuoco F.A., Sturdivant J.L., Leman R.B., Gold M.R. The effect of chronic kidney disease on mortality with cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016; 39 (8): 863–869. doi: 10.1111/pace.12883
- 23. Moreira R.I., Cunha P.S., Rio P., da Silva M.N., Branco L.M., Galrinho A., Feliciano J., Soares R., Ferreira R.C., Oliveira M.M. Response and outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with renal dysfunction. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2018; 51 (3): 237–244. doi: 10.1007/s10840-018-0330-6.
- 24. Leyva F., Zegard A., Okafor O., de Bono J., McNulty D., Ahmed A., Marshall H., Ray D., Qiu T. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations. *Europace*. 2019; 21 (5): 754–762. doi: 10.1093/europace/euy267
- 25. Zeljkovic I., Burri H.K., Breitenstein A., Ammann P., Mueller A., Auricchio A., Delacrétaz E., Dickstein K., Linde C., Normand C., Sticherling C.

Cardiac resynchronisation therapy (CRT) Survey II: CRT implantation in Europe and in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 2018; 148: w14643. doi: 10.4414/smw.2018.14643

26. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 136 (8): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13

Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 136 (8): 7–13. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13

27. Кузнецов В.А., Покушалов Е.А., Чудинов Г.В., Зенин С.А., Красноперов П.В., Попов С.В., Лебедева В.К., Бокерия О.Л., Первова Е.В., Остерн Е.А., Колунин Г.В., Белоногов Д.В. Клинико-демографическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии: данные регистра PANORAMA в России. Серд. недостаточность. 2011; 12 (3): 149–153.

Kuznetsov V.A., Pokushalov E.A., Chudinov G.V., Zenin S.A., Krasnoperov P.V., Popov S.V., Lebedeva V.K., Bokeriya O.L., Pervova E.V., Ostern E.A., Kolunin G.V., Belonogov D.V. Clinical and demographic characteristics of patients with chronic heart failure with implanted devices for cardiac resynchronization therapy: data from the PANORAMA registry in Russia. *Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2011; 12 (3): 149–153. [In Russian].

28. Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Гизатулина Т.П., Малишевский Л.М., Дьячков С.М. Взаимосвязь удлиненного интервала PR электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (1): 3348. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3348

Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Gizatulina T.P., Malishevsky L.M., Dyachkov S.M. The relationship of the prolonged PR interval with the long-term survival in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (1): 3348. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3348

- 29. Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V., Enina T.N. Super response to cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (Suppl. S1): 106. doi: 10.1002/ejhf.833
- 30. Kuznetsov V.A., Vinogradova T.O., Enina T.N., Kolunin G.V., Kharats V.E., Krinochkin D.V., Gorbatenko E.A. Influence of atrioventricular junction ablation on survival of patients with congestive heart

failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronisation therapy in real clinical practice. *Global Heart*. 2014; 9 (1S): e42.

31. Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Богданова Д.С., Бензинеб Ф.Т. Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Рос. кар-

диол. журн. 2020; 25 (8): 3685 doi: 10.15829/1560-4071-2020-3685

Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Bogdanova D.S., Benzineb F.T. The incidence of frailty and its relationship with long-term survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (8): 3685. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3685

Сведения об авторах:

Анна Михайловна Солдатова, к.м.н., ORCID 0000-0001-5389-0973, e-mail: amsoldatova@mail.ru **Вадим Анатольевич Кузнецов**, д.м.н., проф., ORCID 0000-0002-0246-9131, e-mail: kuznets@infarkta.net **Анна Андреевна Андреева**, ORCID 0000-0001-9959-6024, e-mail: anand-1996@yandex.ru

Information about the authors:

Anna M. Soldatova, candidate of medical sciences, ORCID 0000-0001-5389-0973, e-mail: amsoldatova@mail.ru Vadim A. Kuznetsov., doctor of medical sciences, professor, ORCID 0000-0002-0246-9131, e-mail: kuznets@infarkta.net

Anna A. Andreeva., ORCID 0000-0001-9959-6024, e-mail: anand-1996@yandex.ru

Поступила в редакцию	14.07.2020	Received	14.07.2020
После доработки	18.08.2020	Revision received	18.08.2020
Принята к публикации	20.09.2020	Accepted	20.09.2020

Компьютерная программа выбора тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца

А.М. Хаджибаев^{1,2}, Р.И. Рахимов¹, А.Г. Махамадаминов², А.Б. Ешмуратов¹

Резюме

Разработанная нами компьютерная программа выбора тактики лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением (ЯГДК), сочетающимся с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), наиболее полно соответствует требованиям не только практической экстренной медицины, но и современной доказательной медицины. Наглядным примером этого служит представленный случай клинического наблюдения, убедительно свидетельствующий о том, что применение разработанной нами компьютерной программы выбора тактики лечения ЯГДК, сочетающегося с различными формами ИБС, позволяет не только точно установить клинический диагноз, но и выбрать наиболее правильную тактику лечения.

Ключевые слова: язвенное гастродуоденальное кровотечение, ишемическая болезнь сердца, эндоскопический гемостаз, экстренная медицина, компьютерная программа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Paxимов P.И., e-mail: makdiras@mail.ru

Для цитирования: Хаджибаев А.М., Рахимов Р.И., Махамадаминов А.Г., Ешмуратов А.Б. Компьютерная программа выбора тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 109–116. doi: 10.18699/SSMJ20210111

Computer program for the choice of therapeutic approaches to the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding in patients with coronary heart disease

A.M. Khadjibayev, R.I. Rakhimov, A.G. Makhamadaminov, A.B. Yeshmuratov

Abstract

The developed computer program for choosing the tactics of treating patients with gastro duodenal ulcerous bleeding (GDUB) combined with various forms of coronary heart disease to the fullest extent meets demands not only practical emergency medicine, but modern evidence-based medicine. The presented case of clinical observation serves the clear illustration of this issue, which convincingly indicates that use of the developed computer program to choose the tactics of treating patients with GDUB combined with various forms of coronary heart disease allows us not only to accurately establish the clinical diagnosis, but also to choose the most appropriate treatment tactic.

Key words: gastroduodenal ulcer bleeding, coronary heart disease, endoscopic hemostasis, emergency medicine, computer program.

¹ Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Республика Узбекистан, 100081, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 2

² Ташкентский институт усовершенствования врачей Республика Узбекистан, 100007, г. Ташкент, ул. Паркентская, 51

¹ Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid Uzbekistan, 100081, Tashkent, Kichik Xalqa Yuli str., 2

² Tashkent Institute for Postgraduate Medical Studies Uzbekistan, 100007, Tashkent, Parkent str., 51

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Rakhimov R.I., e-mail: makdiras@mail.ru

Citation: Khadjibayev A.M., Rakhimov R.I., Makhamadaminov A.G., Yeshmuratov A.B. Computer program to the choice of therapeutic approaches for the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding in patients with coronary heart disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41 (1): 109–116. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210111

Ввеление

Одним из заболеваний, на фоне которых гастродуоденальные кровотечения (ЯГДК) протекают особенно тяжело, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), включаюшая в себя нестабильную стенокардию, а также острый инфаркт миокарда. Наряду с этим в современной литературе встречается понятие «острый коронарный синдром» (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, который большинство авторов рассматривают как пограничное состояние между нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. При благоприятном течении пациент с ОКС может переходить в первую категорию, а при неблагоприятном пополнять ряды лиц со второй патологией [1–4].

Необходимо отметить, что ИБС и язвенные кровотечения даже по отдельности занимают первые места в структуре общей заболеваемости и смертности. В случаях же сочетанного развития эти патологические состояния оказывают взаимоотягощающее влияние друг на друга, что обусловливает высокую летальность, которая варьирует от 37 до 70 % при консервативной терапии и достигает 90 % при оперативном лечении этих больных [5–12].

Совершенно очевидно, что оказание эффективной экстренной медицинской помощи этим больным предполагает оценку тяжести их общего состояния путем прогнозирования категории тяжести течения имеющихся сочетанных патологий и выбор адекватной и индивидуализированной тактики лечения [1, 13–19].

Вместе с тем, хотя данное положение признается практически всеми специалистами, до настоящего времени окончательно не разработаны четкие критерии как оценки тяжести сочетанного течения ЯГДК и различных форм ИБС, так и выбора адекватной тактики лечения. Известные же критерии носят разрозренный характер и в основном базируются на гемодинамических показателях, что не позволяет всесторонне и глубоко оценить состояние таких больных.

В связи с этим **целью** нашего исследования явилась разработка компьютерной программы выбора тактики лечения ЯГДК у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Для создания компьютерной программы выбора тактики лечения нами разработана интегральная шкала прогноза категорий тяжести течения ЯГДК, сочетающихся с различными формами ИБС, путем модификации и адаптации известной шкалы SAPS. Для этого были проведены ретроспективные исследования по определению прогностической значимости и статистической достоверности эмпирически выбранных антропометрических, клинических, инструментальных и лабораторных показателей риска развития и оценки тяжести течения ЯГДК у пациентов с ИБС.

Статистический анализ проводился раздельно у 117 пациентов, у которых не наблюдалось тяжелого течения ЯГДК при ИБС, и у 131 больного, у которых имело место тяжелое течение заболевания. Для каждого из выбранных показателей рассчитаны значения χ^2 , критическая величина которого составляла 3,84, а ее превышение расценивалось нами как свидетельство статистической достоверности данного показателя (p < 0,05).

Полученная интегральная шкала в дальнейшем была дополнена данными об объеме лечебных манипуляций, которые включали традиционную и усовершенствованную схему консервативной терапии, традиционные и разработанные новые эндоскопические гемостатические вмешательства. Кроме того, лечебные манипуляции включали хирургические вмешательства паллиативного и радикального характера с показаниями и сроками их осуществления, а также необходимой предоперационной интенсивной терапией.

Весь этот разнообразный лечебный арсенал в самостоятельном или сочетанном вариантах в разрабатываемой компьютерной программе должен был занять свое место в зависимости от прогноза степени тяжести течения имеющихся сочетанных патологий – ЯГДК и ИБС, определяемой интегральной шкалой. Иными словами, это означало, что с помощью компьютерной программы имеется возможность, во-первых, выявления при тяжелых сочетанных патологиях преобладающих изменений, подлежащих коррекции, во-вторых,

установления объема и разновидностей методов коррекции, в-третьих, определения пределов возможностей последних для своевременной замены одного метода лечения другим.

Результаты и их обсуждение

Создавая компьютерную программу для решения этой достаточно сложной задачи, кроме самой категории тяжести течения, мы ориентировались на конкретную сумму баллов, набираемых интегральной шкалой в каждой клинической ситуации. На наш взгляд, лишь при применении такого принципа с помощью компьютерной программы появляется возможность охвата и отображения всего разнообразного спектра вариантов лечения больных с ЯГДК, сочетанных с различными формами ИБС (таблица). Следующим этапом наших исследований стала кибернетическая интерпретация и обработка полученных результатов, после чего была создана компьютерная программа выбора тактики лечения больных с ЯГДК, сочетанным с различными формами ИБС (рис. 1).

Разработанная программа состоит из двух диагностических и одного тактического этапа:

- 1. На этапе клинической диагностики производится сбор данных общеклинических и лабораторно-инструментальных исследований. Следует отметить, что при нестабильной гемодинамике пациента обследование осуществляется на фоне проведения противошоковых мероприятий и интенсивной консервативной терапии.
- 2. Этап ввода данных в компьютерную программу. Собранные практическими врачами клинико-лабораторно-инструментальные параметры больных вводятся в компьютерную программу.
- 3. Тактический этап. Компьютерная программа на основании полученных данных производит автоматический расчет и решает вопрос о варианте лечебных манипуляций (объем и характер консервативной терапии, виды эндоскопических способов гемостаза, сроки проведения и конкретный характер оперативных вмешательств и др.).

На данную компьютерную программу нами получен патент № DGU 07622 Патентного ведомства РУз от 23.01.2020 г. Ее отличительной особенностью являлась возможность значительно упростить процедуру: практический врач лишь вводит необходимые исходные параметры, далее программа автоматически подсчитывает набранные баллы с указанием категории тяжести течения и рекомендуемые вид и объем необходимых лечебных манипуляций больным с ЯГДК, сочетанным с различными формами ИБС, в конкрет-

Таблица. Компьютерная программа выбора тактики лечения язвенных кровотечений, сочетающихся с ИБС

41 (·		Table. Computer program	for choosing tactics for the t	Table. Computer program for choosing tactics for the treatment of ulcer bleeding combined with coronary heart disease	mbined with coronary heart	disease
1\· 1			Категории тяжести теч	Категории тяжести течения ЯГДК у пациентов с ИБС	IBC	
na_	I-я	1-я (легкая)	2-я (ср	2-я (средняя)	3-я (тяжелая)	желая)
_116	от 17 д	от 17 до 26,8 балла	от 26,9 до	от 26,9 до 35,7 балла	от 35,8 до	от 35,8 до 54,0 балла
3			Соответствующ	Соответствующие лечебные манипуляции		
	от 17 до 21,4 балла	от 21,5 до 26,8 балла	от 26,9 до 31,8 балла	от 31,9 до 35,7 балла	от 35,8 до 41,8 балла	от 41,9 до 54,0 балл
	Традипионная	Традиционная консерва-	Усовершенствованная	Усовершенствованная	Усовершенствованная	Усовершенствованна
	консервативная	тивная терапия + тради-	консервативная терапия +	консервативная терапия +	консервативная терапия +	консервативная терапи
	терания	ционные эндоскопиче-	новыи эндоскопическии	новыи эндоскопическии	новыи эндоскопическии	новыи эндоскопическ
		ские вмешательства	способ гемостаза	способ гемостаза	способ гемостаза	способ гемостаза
			При рецидивном	При рецидивном язвенном кровотечении		
				Повторный эндоскопи-	Повторный эндоскопи-	Повторный эндоскоп
	Оперативи	Пнеративите вмешателься	Оперативные	ческий гемостаз – при	ческий гемостаз – при	ческий гемостаз – пр
	папикаль	TO MITTING THE TOTAL CONTROL OF THE TOTAL CONTROL OF THE HOLD VARIANTERS	вмешательства	неэффективности опера-	неэффективности опера-	неэффективности опе
	Da/kirwai	nord Aupanicpa	радикального характера	тивного вмешательства	тивного вмешательства	тивного вмешательст
111				радикального характера	радикального характера	паллиативного характ

ла 1ая 1ия + 1кий

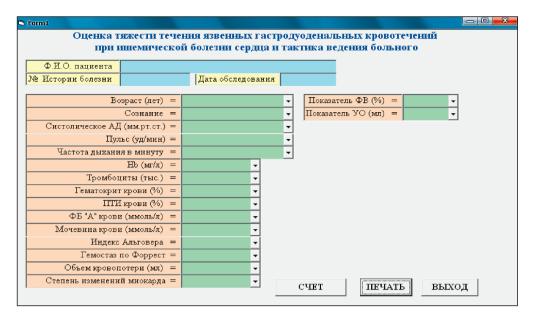


Рис. 1. Компьютерная программа выбора тактики лечения больных с ЯГДК, сочетанным с различными формами ИБС

Fig. 1. Computer program for the choice of treatment tactics for patients with IHD combined with various forms of ischemic heart disease

ной клинической ситуации. Следует отметить, что предлагаемая программа достаточно проста в использовании, доступна любому практическому врачу. Ее можно применять на всех уровнях системы экстренной медицинской помощи, а также осуществлять с ее помощью компьютерный контроль в динамике лечебного процесса.

В качестве примера применения данной компьютерной программы в лечении больных с ЯГДК с ИБС приводим клиническое наблюдение.

Больная А.С. 79 лет, поступила в клинику с жалобами на тошноту, рвоту кофейней гущей, наличие черного стула, слабость, головокружение, разбитость, умеренные боли в груди. Из анамнеза известно, что полгода назад пациентка перенесла острый инфаркт миокарда, лечилась стационарно, тогда же ей была проведена ангиопластика с установлением двух стентов. В последующем принимала двойную антиагрегантную терапию. Язвенного анамнеза нет. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, слабость нарастала, в связи с чем она обратилась в хирургическое отделение Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и была госпитализирована в отделение хирургической реанимации.

Общее состояние пациентки в момент поступления тяжелое. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Больная средней упитанности, периферические лимфатические узлы не увеличены. Сердце: тоны приглушены, пульс 112 уд. в мин, ритмичный, артериальное давление 70/50 мм рт. ст. В легких ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон. При перкуссии определяется легочной звук, при пальпации груди болезненности нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается. Стул дегтеобразный, мочеиспускание не нарушено. На ЭКГ отмечаются признаки острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (рис. 2, a).

Больной в экстренном порядке произведена эзофагогастродуоденофиброскопия обнаружено наличие острой язвы в области тела желудка. Последняя покрыта рыхлым красным тромбом, из-под которого просачивается кровь (рис. 2, б). Общий анализ крови: содержание гемоглобина 61,0 г/л; содержание эритроцитов $2,3 \times 10^{12}$, лейкоцитов $10,9 \times 10^{9}$, палочкоядерных 2 %, сегментоядерных 82 %; содержание общего белка 54 г/л, билирубина общего 13,8 мкмоль/л, прямого 3,2 мкмоль/л, диастазы в крови 25 ЕД/л, фибриногена «А» (ФБ «А») 3,2 ммоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) 50 %. Для уточнения диагноза выполнена эхокардиография, позволившая установить наличие участков гипокинезии с уменьшением сократительной способности миокарда, уменьшение фракции выброса до 48 %, ударного объема до 60 мл, увеличение конечного систолического и диастолического объема до 83 и 192 мл соответственно (рис. 2, в). Обнаружено умеренное повышение активности креатин-

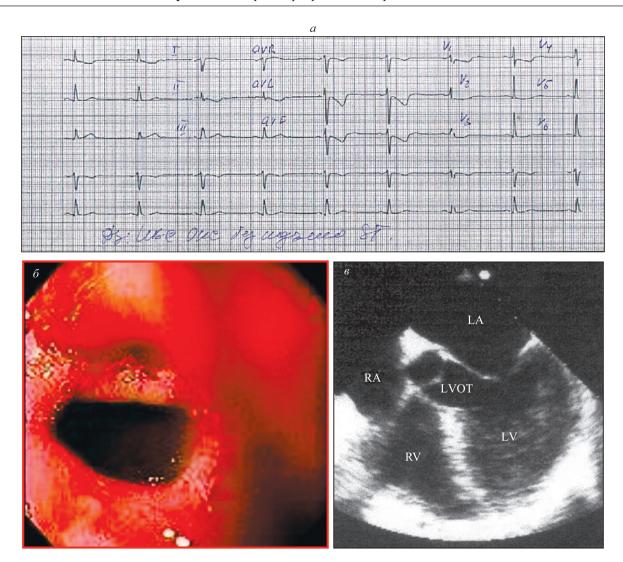


Рис. 2. Больная А.С. а — ЭКГ, признаки острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST; б — ЭФГДС, острая язва желудка, осложненная кровотечением по Форрест 1В; в — эхокардиография, ИБС, острый коронарный синдром с уменьшением функциональной активности миокарда Fig. 2. Patient A.S. a — ECG, signs of acute coronary syndrome without ST segment elevation; б — esophagoga stroduodenofibroscopy, acute gastric ulcer complicated by Forrest 1B bleeding; в — echocardiography, ischemic heart disease, acute coronary syndrome with myocardium functional activity decrease

фосфокиназы, лактатдегидрогеназ и содержания тропонина в крови. Больной установлен диагноз: Острая (лекарственная) язва желудка. Кровотечение по Форрест 1В. Геморрагический шок ІІ ст. Сопутствующее заболевание ИБС. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

При вводе всех данных о состоянии пациентки в компьютерную программу установлено, что прогноз тяжести течения ЯГДК с ИБС равнялся 37 баллам, что соответствовало 3-й категории тяжести. Программа рекомендовала проведение консервативной терапии по усовершенствованной схеме с выполнением эндоскопического гемостаза новым способом (рис. 3); в качестве последнего было применено назначение ауто-

плазмы + 40%-го раствора глюкозы. Кровотечение остановлено. Состояние пациентки стабилизировалось.

Контрольная ЭФГДС показала, что острая язва желудка покрыта серым фиксированным тромбом, в желудке следов крови нет (рис. 4). Выполнение ЭКГ и эхокардиографии свидетельствовало о положительной динамике. На фоне проводимой схемы консервативной терапии состояние больной в динамике с улучшением. Для продолжения лечения пациентка переведена в отделение экстренной кардиологии, где продолжала получать консервативную терапию. На 17-е сутки в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение по месту жительства.

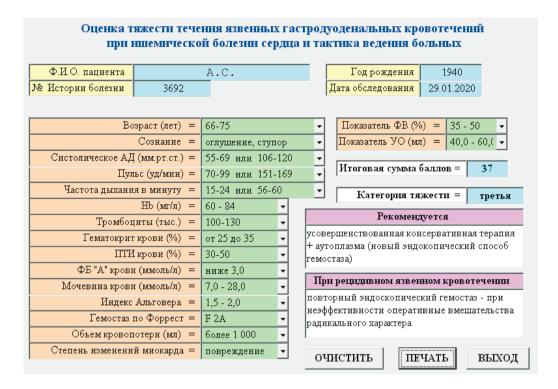


Рис. 3. Больная А.С., результаты применения компьютерной программы

Fig. 3. Patient A.S., results of using a computer program



Рис. 4. Больная А.С., контрольная ЭФГДС. Острая язва желудка, осложненная кровотечением по Форрест 2В

Fig. 4. Patient A.S., control esophagogastroduodenofibros copy. Acute stomach ulcer complicated by Forrest 2B bleeding

Заключение

Таким образом, разработанная нами компьютерная программа выбора тактики лечения больных с ЯГДК, сочетанным с различными формами ИБС, наиболее полно соответствует требованиям не только практической экстренной медицины,

но и современной доказательной медицины. Наглядным примером этого служит клиническое наблюдение, убедительно свидетельствующее о том, что применение данной компьютерной программы позволяет не только точно установить клинический диагноз, но и выбрать наиболее рациональную тактику лечения.

Список литературы / References

1. Верткин А.Л., Фролова Ю.В., Петрик Е.А., Адонина Е.В., Вовк Е.И., Дзивина М.Ю. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. *Consil. Med.* 2008; (2): 3–5.

Vertkin A.L., Frolova Yu.V., Petrik E.A., Adonina Y.V., Vovk Y.I., Dzzivina M.Yu. Prevention of gastrointestinal bleeding during exacerbation of coronary heart disease. *Consilium Medicum*. 2008; (2): 3–5. [In Russian].

2. Русская Л.В. Желудочно-кишечные кровотечения у больных с хронической сердечной недостаточностью и сочетанной патологией. *Рос. кардиол.* журн. 2008; 73 (5): 31–36.

Russkaya L.V. Gastrointestinal bleeding in patients with chronic heart failure and concomitant pathology. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2008; 73 (5): 31–36. [In Russian].

3. Чикаев В.Ф., Ким З.Ф., Гумеров И.И., Петухов Д.М., Бондарев Ю.В. Желудочно-кишечные кровотечения у больных ишемической болезнью. Вестн. соврем. клин. медицины. 2013; 6 (5): 57–60.

Chikaev V.F., Kim Z.F., Gumerov I.I., Petuhov D.M., Bondarev Yu.V. Gastrointestinal bleeding in patients with ischemic disease. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* = *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013; 6 (5): 57–60. [In Russian].

- 4. Tomishima K., Sato S., Amano N., Murato A., Tsuzura H., Sato S., Kanemitsu Y., Shimada Y., Iijima K., Genda T., Wada R., Nagahara A. A case of ischemic gastroduodenal disease in a patient who was receiving hemodialysis treatment that was managed by conservative treatment. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018; 11 (5): 386–390. doi: 10.1007/s12328-018-0865-1
- 5. Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулев Д.В. Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Нижегор. мед. журн.* 2006; (7): 7–12.

Alekseeva O.P., Dolbin I.V., Pikulev D.V. The combined course of coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal* = *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2006; (7): 7–12. [In Russian].

6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (6): 40–54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54

Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Kalinin A.V., Tkachev A.V. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diag-

nosis and treatment of peptic ulcer. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26 (6): 40–54. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54

7. Искаков Б.С., Сейтбеков В.И., Лапин А.М., Кенжебаев А.М., Махуаюнов А.Е. Оценка риска гастродуоденального кровотечения у больных острым инфарктом миокарда. *Вести. КазНМУ*. 2013; (4-2): 145–149.

Iskakov B.S., Seitbekov V.I., Lapin A.M., Kenzhebaev A.M., Makhuayunov A.E. Assessment of the risk of gastroduodenal bleeding in patients with acute myocardial infarction. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2013; 4 (2): 145–149. [In Russian].

8. Искаков Б.С., Уменова Г.Ж., Шепшелевич Ю.В., Шекербеков Ш.А., Кадырова И.М., Абдилдаева Р.К. Алгоритм диагностики гастродуоденальной патологии у больных ишемической болезнью сердца. *Весты. КазНМУ*. 2017; (1): 149–153.

Iskakov B.S., Umenova G.Zh., Shepshelevich Yu.V., Shekerbekov Sh.A., Kadyrova I.M., Abdildaeva R.K. Algorithm for the diagnosis of gastroduodenal pathology in patients with coronary heart disease. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017; (1): 149–153. [In Russian].

9. Сайфиддинова М.А., Рахимова М.Э., Разиков А.А. Особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с патологией гастродуоденальной зоны (обзор литературы). Биол. и интегратив. медицины. 2016; (6): 98–117.

Sayfiddinova M.A., Rakhimova M.E., Razikov A.A. Features of the course of coronary heart disease in combination with pathology of the gastro-duodenal zone (literature review). *Biologicheskaya i integrativnaya medicina = Biological and Integrative Medicine*. 2016; (6): 98–117. [In Russian].

- 10. Banic M., Sutlic Z., Biocina B., Kujundzić M., Fabijanić D., Ljubicić N., Plesko S., Buljevac M., Kardum D., Cabrijan Z., Grgurević I., Urek M., Tadić M., Hulak V., Petrovecki M., Bedenikovic V., Starcević B., Rotkvić I. Peptic ulcer disease in dyspeptic patients with ischemic heart disease: search and treat? *J. Gastroenterol.* 2005; 43 (6): 581–586. doi: 10.1055/s-2005-858073
- 11. Rassaf T., Hamm C.W. Coronary heart disease what is of importance after coronary intervention? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011; (5): 190–193. doi: 10.1055/s-0031-1272507
- 12. Лебедев Н.В., Климова А.Е. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. М.: БИНОМ, 2010. 176 с.

Lebedev N.V., Klimova A.E. Ulcerative gastroduodenal bleeding. Moscow: BINOM, 2010. 176 p. [In Russian].

13. Андреев А.А., Глухов А.А., Курицын Ю.Г. Оценка тяжести состояния пациентов с абдоминальным сепсисом на основании разработанного алгоритма. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* 2009; 2 (3): 224–235.

Andreev A.A., Glukhov A.A., Kuritsyn Yu.G. Assessment of the severity of the condition of patients with abdominal sepsis based on the developed algorithm. *Vestnik eksperimental 'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2009; 2 (3): 224–235. [In Russian].

14. Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Маликов Ю.Р., Ризаев Р.М., Адхамов Б.А. Интегральные методы динамической оценки состояния больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями. *Вести.* экстр. медицины. 2009; (1): 56–58.

Mavlyan-Khodzhaev R.Sh., Malikov Yu.R., Rizaev R.M., Adkhamov B.A. Integral methods of dynamic assessment of the state of patients with gastroduodenal ulcerative bleeding. *Vestnik ekstrennoy meditsiny = Emergency Medicine Bulletin*. 2009; (1): 56–58. [In Russian].

15. Силуянов С.В., Собиров М.А., Ардабатский Л.А., Калмыкова Е.А. Современные системы прогноза рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв. *Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга.* 2010; (2-3): М83.

Siluyanov S.B., Sobirov M.A., Ardabatsky L.A., Kalmykova E.A. Modern systems for predicting recurrent bleeding from gastroduodenal ulcers. *Gastroente-rologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of Saint Petersburg.* 2010; (2-3): M83. [In Russian].

16. Ступин В.А., Баглаенко М.В., Силуянов С.В., Тронин Р.Ю., Богданов А.Е., Ардабацкий Л.А., Собиров М.А. Вопросы прогнозирования неблагоприятных исходов при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Вести. РГМУ*. 2012; (2): 9–13.

Stupin V.A., Baglaenko M.V., Siluyanov S.V., Tronin R.Yu., Bogdanov A.E., Ardabatsky L.A., Sobirov M.A. Questions of predicting adverse outcomes in peptic ulcer bleeding. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2012; (2): 9–13. [In Russian].

- 17. Lamme B., Boermeester M.A., Belt E.J., van Till J.W.O., Gouma D.J., Obertop H. Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br. J. Surg.* 2004; 91 (8): 1046–1054. doi: 10.1002/bjs.4517
- 18. Moukarbel G.V., Signorovitch J.E., Pfeffer M.A., McMuray J.V., White H.D., Maggioni A.P., Velazquez E.J., Califf R.M., Scheiman J.M., Solomon S.D. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (18): 2226–2232. doi: 10.1093/eurheartj/ehp256
- 19. Uemura N., Sugano K., Hiraishi H., Shimada K., Goto S., Uchiyama S., Okada Y., Origasa H., Ikeda Y., MAGIC Study Group. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: The results from the MAGIC study. *J. Gastroenterol.* 2014; 49 (5): 814Ц824. doi: 10.1007/s00535-013-0839-5

Сведения об авторах:

Абдухаким Муминович Хаджибаев, проф., ORCID: 0000-0003-4130-7810 Расулбек Иброхимович Рахимов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4855-1085, e-mail: makdiras@mail.ru Абдунаби Ганиевич Махамадаминов, ORCID: 0000-0003-1748-3558 Алишер Балтабаевич Ешмуратов, ORCID: 0000-0002-8402-9489

Information about the authors:

Abdukhakim M. Hadzhibaev, professor, ORCID: 0000-0003-4130-7810

Rasulbek I. Rakhimov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4855-1085, e-mail: makdiras@mail.ru

Abdunabi G. Makhamadaminov, ORCID: 0000-0003-1748-3558

Alisher B. Yeshmuratov, ORCID: 0000-0002-8402-9489

Поступила в редакцию08.07.2020Received08.07.2020После доработки20.11.2020Revision received20.11.2020Принята к публикации25.01.21Accepted25.01.21

УДК 616-01 DOI: 10.18699/SSMJ20210112

Двадцатилетняя динамика распространенности табакокурения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города

А.М. Акимов, М.М. Каюмова

Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Резюме

Табакокурение относится к основным и независимым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то что основные результаты воздействия употребления табака на здоровье человека хорошо известны, ежегодное число курильщиков на планете по-прежнему растет. Целью настоящего исследования явилось изучение двадцатилетней динамики распространенности табакокурения среди женщин 25-64 лет открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. Материал и методы. В рамках региональной программы по мониторингу эпидемиологической ситуации в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1996 и 2016 гг. проведены два одномоментных эпидемиологических исследования среди лиц Центрального административного округа г. Тюмени – выборки по 1000 женщин 25-64 лет. В 1996 г. отклик составил 81,3% (n = 813), в 2016 г. -70,3% (n = 703). Распространенность табакокурения определялась по анкете, разработанной Институтом профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России) в рамках реализации Кооперативного исследования по многофакторной профилактике ИБС. Результаты и их обсуждение. По результатам двадцатилетнего мониторинга у женщин 25-64 лет открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлен рост распространенности табакокурения (с 23,1 % в 1996 г. до 31.2% в 2016 г., p = 0.0036): наиболее высокая определена у женщин третьего десятилетия жизни, существенный рост показателя в 2016 г. – в четвертом-шестом десятилетиях жизни. Установленные закономерности определялись за счет увеличения доли женщин, курящих нерегулярно (с 11,4 % в 1996 г. до 20,1 % в 2016 г., p = 0,0000) и начавших курить (с 27,7 % в 1996 г. до 37,6 % в 2016 г., p = 0,0000). Мониторинг показал позитивную тенденцию снижения регулярного курения табака среди женщин третьего десятилетия жизни (с 25,1 % в 1996 г. до 13,5 % в 2016 г., p = 0.0187). Заключение. В открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири (Тюмень) за период двадцатилетнего мониторинга у женщин 25-64 лет установлена негативная эпидемиологическая ситуация по динамике распространенности табакокурения за счет роста нерегулярного курения и количества начавших курить. Позитивная тенденция определяется снижением распространенности регулярного табакокурения в возрастной группе женщин 25-34 лет.

Ключевые слова: табакокурение, мониторинг популяции, женщины, распространенность курения, динамика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Акимов A.M., e-mail: akimovam@infarkta.net

Для цитирования: Акимов А.М., Каюмова М.М. Двадцатилетняя динамика распространенности табакокурения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 117–123. doi: 10.18699/SSMJ20210112

Twenty-year dynamics of the prevalence of tobacco smoking as a risk factor for cardiovascular diseases among women in an open population of a mid-urbanized Siberian city

A.M. Akimov, M.M. Kayumova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science, Tomsk 625026, Tyumen, Melnikayte str., 111

Abstract

Introduction. Tobacco smoking is one of the main and independent risk factors for cardiovascular disease developing. Despite the fact that the main effects of tobacco use on human health are well known, the annual number of smokers on the planet is still growing. The aim of the study was to study the twenty-year dynamics of the prevalence of tobacco smoking among women aged 25-64 in the open population of a moderately urbanized city of Western Siberia. Material and methods. Within the regional program for monitoring the epidemiological situation in relation to the risk of developing CVD in 1996 and 2016. Two simultaneous epidemiological studies were carried out among persons from the Central Administrative District of Tyumen – a sample of 1000 women aged 25–64 years. The yield was 81.3% (n = 813) in 1996, and 70.3 % (n = 703) in 2010. The prevalence of tobacco smoking was determined using a questionnaire developed in the former USSR by the Institute of Preventive Cardiology of the Academy of Medical Sciences (now -FSBI «NIMTs TPM» of the Ministry of Health of Russia) as part of the implementation of the Cooperative Study on Multifactorial Prevention of cardiac ischemia. Results and its discussion. According to the results of 20-year monitoring among women aged 25-64 years of the open population of a medium-urbanized city of Western Siberia, an increase in the prevalence of tobacco smoking was established (23.1 % - 31.2 %, p = 0.0036). The highest prevalence of tobacco smoking was found in women in the third decade of life, a significant increase in the indicator during the 20-year monitoring of the open population - in the fourth to sixth decades of life. The established patterns in the dynamics of the increase in the prevalence of tobacco smoking among women aged 25-64 years in the open population of a mediumurbanized city of Western Siberia were determined by an increase in the proportion of women who smoke irregularly (11.4 % - 20.1 %, p = 0.0000) and who started smoking (27.7 % - 37.6 %, p = 0.0000). 20-year monitoring of the open population of a medium-urbanized city of Western Siberia showed some positive trends in the decrease in regular tobacco smoking among women in the third decade of life (25.1 % - 13.5 %, p = 0.0187). Conclusion. Thus, in the open population of a moderately urbanized city of Western Siberia over the period of 20-year monitoring among women aged 25–64 years, a negative epidemiological situation was established in terms of the dynamics of the prevalence of tobacco smoking due to the growth of irregular tobacco smoking and those who started smoking. Positive trends in the Tyumen population are determined by a decrease in the prevalence of regular tobacco smoking in one age group of 25–34 years.

Key words: tobacco smoking, population monitoring, women, smoking prevalence, smoking intensity, dynamics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Akimov A.M., e-mail: akimovam@infarkta.net

Citation: Akimov A.M., Kayumova M.M. Twenty-year dynamics of the prevalence of tobacco smoking as a risk factor for cardiovascular diseases among women in an open population of a mid-urbanized Siberian city. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 117–123. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210112

Ввеление

Табакокурение относится к основным и независимым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на то что основные результаты воздействия употребления табака на здоровье человека хорошо известны, ежегодное число курильщиков на планете постоянно увеличивается [1]. В большинстве западноевропейских стран выраженный рост рас-

пространенности курения среди женщин был отмечен во второй половине XX в. (сначала в англоговорящих странах, затем в Японии, Латинской Америке, Центральной и Южной Европе). Создание и продвижение женских табачных брендов началось в США в середине 20-х годов прошлого века, когда реклама создавала ассоциацию образа курящей женщины с миром гламура и женской свободой [2]. В России в целом табакокурение среди женщин встречается значительно

реже, чем в большинстве европейских стран, однако за двадцатилетний (с 1993 по 2014 г.) период мониторинга российской популяции отмечался устойчивый рост его распространенности [3]. Согласно данным, полученным на российской выборке, в конце прошлого века чаще курили женщины — жительницы городов, тогда как в нынешнем веке частота этого фактора риска уже не зависела от типа поселения [3]. В то же время, по зарубежным данным, жители городов наиболее подвержены данной вредной привычке [4].

Вместе с тем научных публикаций, посвященных изучению динамики распространенности и интенсивности табакокурения в нашей стране, особенно среди женщин, крайне недостаточно, хотя именно такие исследования могут показать реальный ответ населения на меры, предпринимаемые государством по борьбе с этой вредной и опасной привычкой [5, 6]. Целью настоящего исследования явилось изучение двадцатилетней динамики распространенности табакокурения среди женщин 25–64 лет открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Материал и методы

В рамках региональной программы по мониторингу эпидемиологической ситуации в отношении риска развития ССЗ в 1996 и 2016 гг. были проведены два одномоментных эпидемиологических исследования среди женщин 25–64 лет. Репрезентативные выборки в размере 1000 лиц каждая были сформированы из избирательных списков граждан Центрального административного округа г. Тюмени методом «случайных чисел» (по 250 человек в десятилетиях жизни 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). В 1996 г. отклик составил 81,3 % (n = 813), в 2010 г. – 70,3 % (n = 703), средний возраст — соответственно 44,7 \pm 4,6 и 46,4 \pm 5,7 года.

Распространенность табакокурения определялась на кардиологических скринингах по анкете, апробированной в рамках реализации Кооперативного исследования по многофакторной профилактике ИБС. Анкета разработана Институтом профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (в настоящее время — ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России) [7]. Регулярно курящими считали обследуемых, выкуривающих по крайней мере одну сигарету в день. Кроме того, выделяли лиц, начавших курить, и тех, кто курил нерегулярно, от случая у случаю, и не имел привычки ежедневного употребления табака. До включения в иссле-

дование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Стандартизация данных по возрасту проведена прямым методом стандартизации с использованием повозрастной структуры городского женского населения 25–64 лет РФ. Для оценки статистической значимости различий показателей между группами использовали критерий Пирсона (χ^2), значимыми считали значения p < 0.05.

Результаты

Двадцатилетняя динамика распространенности табакокурения среди женщин открытой популяции 25-64 лет в разных возрастных диапазонах представлена на рисунке, а; выявлена статистически значимая закономерность роста показателя (p = 0.0036) за счет его существенного увеличения у жительниц Тюмени в возрастных категориях 35–44 (p = 0.0117), 45–54 (p = 0.0038) и 55-64 года (p = 0.0008). В младшей возрастной категории (25–34 года) изначально наиболее высокая распространенность табакокурения сравнительно с прочими десятилетиями жизни за 20 лет практически не изменилась (см. рисунок, а). По данным первого кардиологического скрининга абсолютный максимум табакокурения отмечался у женщин 25-34 лет, далее существенно снижаясь в каждой последующей возрастной группе (25–34 – 35–44 лет, p = 0.0000; 35–44 – 45– 54 лет, p = 0.1397; 45–54 – 55–64 лет, p = 0.0078). Результаты второго кардиологического скрининга показали практически одинаковую величину показателя в третьем-пятом десятилетиях жизни (p > 0.05) с последующим статистически значимым снижением к шестому десятилетию сравнительно с долей курящих в младшей группе 25–34 лет (p = 0.0000) (см. рисунок, a).

За период двадцатилетнего мониторинга популяции установлен существенный прирост стандартизованной по возрасту доли женщин, начавших курить (рисунок, δ) (p=0,0000), который был статистически значимым в четвертом-шестом десятилетиях жизни: 35–44 лет (p=0,0012), 45–54 лет (p=0,0014), 55–64 лет (p=0,0000). По результатам первого скрининга величина показателя была больше в молодых возрастных группах, максимальной – у жительниц Тюмени 25–34 лет, однако без статистически значимых различий по сравнению с последующей группой 35–44 лет (p=0,1483). По результатам второго скрининга доля женщин, начавших курить, также не зависела от возраста (p>0,05) (см. рисунок, δ).

По результатам двух скринингов распространенность нерегулярного табакокурения среди

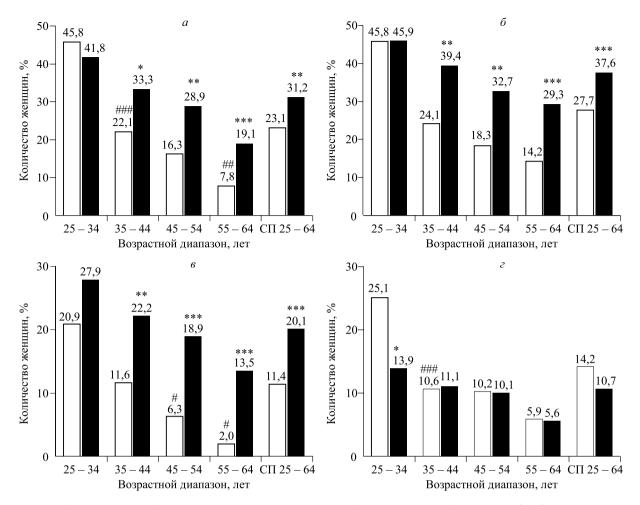


Рис. Двадцатилетняя динамика распространенности табакокурения среди женщин 25–64 лет открытой популяции: а − в целом, б − начавших курить, в − курящих нерегулярно, г − курящих регулярно; СП − стандартизованный по возрасту показатель; белые столбики − первый скрининг (1996 г.), темные столбики − второй скрининг (2016 г.); обозначены статистически значимые отличия от величины соответствующего показателя в 1996 г. (* − при р < 0,05, ** − при р < 0,01, *** − при р < 0,001) и предыдущей возрастной группы (# − при р < 0,05, ## − при р < 0,01, ### − при р < 0,001)

Fig. 20-years dynamic of the tobacco smoking prevalence among women of 25–64 year old open population: a - in all, 6 - started smoking, 8 - irregularly smoking, 2 - regularly smoking

женщин 25-64 лет значительно увеличилась (рисунок, в). Существенный рост показателя отмечался как в популяции в целом (p = 0.0000), так и в трех возрастных категориях -35-44 (p = 0.0042), 45–54 (p = 0.0002) и 55–64 года (p = 0.0000), при этом среди молодых женщин 25-34 лет ситуация оставалась практически стабильной (p = 0.1520). Изменилась и повозрастная динамика распространенности нерегулярного курения. При первом скрининге она была максимальной в самой молодой возрастной группе, последовательно снижаясь с увеличением возраста, в четвертом и шестом десятилетиях жизни - существенно по сравнению с предыдущими возрастными группами (p = 0.0114 и p = 0.0279 соответственно). Согласно результатам второго скрининга, данный показатель также постепенно уменьшался с возрастом, однако различия были статистически незначимыми (p > 0.05) (см. рисунок, θ).

Стандартизованный по возрасту показатель распространенности регулярного табакокурения среди женщин по данным первого и второго кардиологического скрининга существенно не различался (рисунок, ε) (p=0,0562). В четвертом—шестом десятилетиях жизни он оставался практически стабильным, а в младшей возрастной группе 25–34 лет значимо снизился (p=0,0187). В возрастном диапазоне по данным двух исследований имела место различная динамика. Так, по данным первого кардиологического скрининга регулярное курение чаще встречалось в младшей возрастной категории, существенное снижение показателя с возрастом наблюдалось у женщин 35–44 лет (p=0,0002). Результаты

второго кардиологического скрининга показали практически одинаковую распространенность регулярного курения в возрастных группах с тенденцией снижения показателя в шестом десятилетии жизни (p = 0.1035) (см. рисунок, z).

Обсуждение

Табакокурение – один из важнейших модифицируемых факторов риска развития ССЗ. Согласно данным систематического обзора J. Critchey и S. Capewell, отказ от курения среди лиц с наличием сердечно-сосудистой патологии ассоциируется со снижением риска общей смертности [8]. В российской популяции, по данным Г.Я. Масленниковой и Р.Г. Оганова, обусловленные табакокурением потери ожидаемой продолжительности жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертью, у женщин в целом составили 5,6 года, а в связи с преждевременной смертью от болезней системы кровообращения – 9 лет, в то время как снижение распространенности этого фактора риска среди взрослого населения на 15 % приведет к уменьшению общего числа случаев смерти, обусловленных курением, на 10 % [9].

Опыт многих стран показал, что для снижения частоты курения необходима целенаправленная государственная и региональная политика [1]. В 2003 г. Россия присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с потреблением табака и приступила к реализации основных положений Конвенции и осуществлению государственной политики против потребления табака [10]. Анализ результатов исследований в 187 странах показал, что за период с 1980 по 2012 г. в мире отмечено уменьшение распространенности курения табака среди женщин с 10,2 до 6,2 %, однако с 2006 г. наблюдается общее увеличение количества курильщиков в мире преимущественно за счет таких стран, как Индонезия, Китай, Бангладеш, Россия [1].

По данным базового исследования, распространенность курения среди тюменских женщин достаточно высока по сравнению с общероссийскими данными, но сопоставима с данными сибирского региона, в частности, с результатами новосибирского скрининга 1995 г. [11]. Анализ результатов на российской выборке показал существенный рост распространенности табакокурения у женщин с 9,1 % в 1993 г. до 13,6 % в 2013 г. [3]. Аналогичные данные получены и в новосибирской популяции, где среди женщин 25–44 лет за период проведенного в рамках проекта МОNICA мониторинга с 1995 по 2014 г. отмечалось последовательное увеличение показате-

ля [12]. Вместе с тем у жительниц Тюмени при тех же тенденциях в трех десятилетиях жизни и в популяции в целом по параметру регулярного табакокурения прослеживались несколько иные закономерности - стабилизация показателя за период мониторинга популяции и существенное снижение в группе 25–34 лет. Причиной выявленных тенденций могут быть как различие подхода к факту табакокурения как таковому (в рамках проекта MONICA учитывалось табакокурение в целом без выделения его регулярности), так и особенности изменения поведения в селективной группе женщин 25-34. Так, среди молодых женщин при большей упорядоченности жизни во втором десятилетии нынешнего века относительно периода «перестройки», росте поддерживаемой правительством РФ рождаемости и в связи с этим выведении на первый план семейных ценностей, возможно, произошла и смена менталитета в отношении поведенческих факторов риска, особенно в тех случаях, когда речь идет об их наиболее жестких проявлениях, таких как регулярное табакокурение.

В мировом масштабе меры по борьбе с курением к концу XX в. начали давать положительные результаты, снижая его частоту, в том числе среди женщин. В Канаде с середины XX в. до первого десятилетия XXI в. распространенность табакокурения среди женщин снизилась с 38,2 до 15,4 % [13]. Результаты настоящего исследования также показали некоторые положительные моменты, в том числе значительное увеличение доли бросивших курить. Полученные данные по динамике табакокурения у женщин тюменской популяции, в том числе с учетом позитивных результатов в молодом возрасте, объяснимы с позиции анализа распространенности других конвенционных и неконвенционных факторов риска ССЗ, формирующих эпидемиологическую ситуацию в регионе. Так, у жительниц Тюмени не только отмечалось повышение физической активности и трудоспособности, но и, в молодом возрасте, в соответствии с полученными в настоящем исследовании наиболее положительными результатами по динамике табакокурения, снижение стресса в семье в сравнении с таковым в общей популяции [14, 15]. Во многих работах показана зависимость динамики распространенности табакокурения в зависимости от социального статуса, эти данные подтверждаются и результатами исследования на тюменской популяции [3, 16]. Следовательно, профилактическая программа по отказу от данной вредной привычки в регионе должна быть не только многофакторной, но и социально ориентированной, с учетом полученных закономерностей по распространенности и ассоциациям конвенционных и неконвенционных факторов риска ССЗ среди женщин среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Таким образом, в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири (Тюмень) за период двадцатилетнего мониторинга у женщин 25–64 лет установлена негативная эпидемиологическая ситуация по динамике распространенности табакокурения за счет роста нерегулярного табакокурения и количества начавших курить. Позитивная тенденция определяется снижением распространенности регулярного табакокурения в возрастной группе 25–34 лет.

Выводы

- 1. Установлен рост распространенности табакокурения по результатам двадцатилетнего мониторинга у женщин 25–64 лет открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири (с 23,1 до 31,2 %, p = 0.0036).
- 2. Определена наиболее высокая распространенность табакокурения у женщин третьего десятилетия жизни; имел место существенный рост показателя за 20 лет в четвертом—шестом десятилетиях жизни: у жительниц Тюмени 35–44 лет с 22,1 до 33,3 % (p=0.0117), 45–54 лет с 16,3 до 28,9 (p=0.0038), 55–64 лет с 7,8 до 19,1 % (p=0.0008).
- 3. Установлено, что закономерности динамики роста распространенности табакокурения у женщин 25–64 лет открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири определялись за счет увеличения доли женщин, курящих нерегулярно (с 11,4 до 20,1 %, p = 0,0000) и начавших курить (с 27,7 до 37,6 %, p = 0,0000).
- 4. Показано, что имеются некоторые позитивные тенденции по снижению регулярного курения табака среди женщин третьего десятилетия жизни (с 25,1 до 13,5 %, p = 0.0187).

Список литературы / References

- 1. Ng M., Freeman M.K., Fleming T.D., Robinson M., Dwyer-Lindgren L., Thomson B., Wollum A., Sanman E., Wulf S., Lopez A.D., Murray Ch.J.L., Gakidou E. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014; 311 (2): 183–192. doi: 10.1001/jama.2013.284692
- 2. Ezzati M., Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N. Engl. J. Med.* 2013; 365 (10): 954–964. doi: 10.1056/NEJMra 1203528
- 3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Константинов В.В., Бойцов С.А. Распространенность курения в России. Что изме-

нилось за 20 лет? *Профилакт. медицина.* 2015; 6: 47–52. doi: 10.17116/profmed201518647-52

Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Boytsov S.A. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Profilakticheskaya meditsina* = *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Healt*. 2015; 6: 47–52. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed201518647-52

- 4. Völzke H., Neuhauser H., Moebus S., Baumert J., Berger K., Stang A., Ellert U., Werner A., Döring A. Urban-rural disparities in smoking behaviour in Germany. *BMC Public Health*. 2006; 6: 146. doi: 10.1186/1471-2458-6-146
- 5. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2018; 17 (1): 4–9. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9

Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018; 17 (1): 4–9. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9

6. Гакова Е.И., Акимов М.Ю., Каюмова М.М., Кузнецов В.А. Гендерные особенности отношения к табакокурению при разных уровнях образования и семейного статуса у мужчин и женщин трудоспособного возраста г. Тюмени. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2017; 16 (5): 57–62. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-57-62

Gakova E.I., Akimov M.Yu., Kayumova M.M., Kuznetsov V.A. Gender specifics of the attitudes toward tobacco smoking in various educational levels and family status among economically active men and women in Tyumen city. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017; 16 (5): 57–62. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-57-62

7. Чазова Л.В., Баубинене А.В., Глазунов И.С. Кооперативное исследование по многофакторной профилактике ИБС и его развитие в интегральную программу. *Терапевт. архив.* 1985; 57 (11): 44–47.

Chazova L.V., Baubinene A.V., Glazunov I.S. Cooperative research on multifactorial prevention of coronary artery disease and its development into an integral program. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 1985; 57 (11): 44–47. [In Russian].

- 8. Critchley J.A., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290 (1): 89–97. doi: 10.1001/jama.290.1.86
- 9. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. *Профилакт. медицина*. 2011; 3: 19–27.

Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: diseases of circulatory system. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2011; 3: 19–27. [In Russian].

10. Гамбарян М.Г., Бойцов С.А. О ходе мониторинга реализации Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» в субъектах Российской Федерации. Профилакт. медицина. 2015; 18 (5): 15–28. doi: 10.17116/profmed201518515-28

Gambaryan M.G., Boytsov S.A. Progress of monitoring the execution of Federal Law No. 15-FZ «On the protection of citizens' health from exposure to second-hand tobacco smoke and consequences of tobacco consumption» in the subjects of the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2015; 18 (5): 15–28. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed201518515-28

11. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск, 2000. 282 с.

Gafarov V.V., Pak V.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Epidemiology and prevention of chronic noncommunicable diseases during 20 years and during the period of social-economic crisis in Russia. Novosibirsk, 2000. 282 p. [In Russian].

- 12. Denisova D., Malyutina S., Kozik V. Age gradient of smoking prevalence in Russia. *Eur. J. Public Health*. 2015; 25 (Suppl. 3): 241. doi: 10.1093/eurpub/ckv173.074
- 13. Corsi D.J., Boyle M.H., Lear S.A., Chow C.K., Koon K.T., Subramanian S.V. Trends in smoking in

Canada from 1950 to 2011: progression of the tobacco epidemic according to socioeconomic status and geography. *Cancer Causes Control*. 2014; 25 (1): 45–57. doi: 10.1007/s10552-013-0307-9

14. Акимов А.М., Гакова Е.И., Акимова А.А., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. Сиб. мед. журн. (Томск). 2016; 31 (4): 76–79. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79

Akimov A.M., Gakova E.I., Akimov A.A., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. The assosiation between parameters of stress in the workplace and nature of work in women of the urban population. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016; 31 (4): 76–79. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79

15. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. журн.* 2018; 18 (4): 127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417

Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population, gender differences. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 18 (4): 127–129. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180417

16. Акимов А.М. Отношение к табакокурению в открытой популяции в зависимости от образования и характера труда. *Сиб. мед. журн. (Томск).* 2014; 29 (3): 122–125. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-122-12

Akimov A.M. Attitudes to smoking in open population depending on education and character of labor. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)* = *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014; 29 (3): 122–125. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-122-125

Сведения об авторах:

Александр Михайлович Акимов, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net **Марина Михайловна Каюмова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net

Information about the authors:

Alexander M. Akimov, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5152-8460,

e-mail: akimovam@infarkta.net

Marina M. Kayumova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5326-119X,

e-mail: kayumova@infarkta.net

Поступила в редакцию17.06.2020Received17.06.2020После доработки22.10.2020Revision received22.10.2020Принята к публикации10.11.2020Accepted10.11.2020

Проблема поддержания качества жизни пожилых людей в условиях самоизоляции

О.А. Тюкин¹, И.Е. Лукьянова²

¹ Российская академия медико-социальной реабилитации 119634, г. Москва, ул. Лукинская, 14

² Московский государственный областной университет 141014, г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, 24

Резюме

В настоящей статье раскрываются основные вопросы и проблемы, которые возникают в процессе реализации долговременного ухода на дому и поддержания качества жизни пожилых людей, находящихся в условиях вынужденной самоизоляции. Цель работы состоит в выявлении факторов, которые оказывают негативное влияние на обеспечение достойного качества жизни специалистами по долговременному уходу на дому для пожилых людей в условиях самоизоляции. Материалом исследования послужили данные официальной статистики, результаты научных исследований отечественных ученых, задействованы метод теоретического научного анализа, метод систематизации и интерпретации, а также метод обобщения деятельности медико-социальных служб, осуществляющих долговременный уход за пожилыми людьми на дому. Проведенный анализ показал, что вынужденная самоизоляция пожилых людей, вызванная наличием острых респираторных вирусных инфекций, приводит к ряду негативных последствий, которые в своей совокупности способны ухудшить как физическое, так и психическое состояние человека, что в конечном итоге обусловит снижение качества жизни. Результатом настоящего исследования стало выявление таких проблем, как сложности контроля качества услуг, несовершенство используемых методов и технологий работы с пожилыми людьми для обеспечения достойного качества их жизни в условиях вынужденной самоизоляции и ограниченности социальных контактов. По итогам проведенного исследования предложены некоторые меры, которые позволят разрешить существующие проблемы за относительно короткий срок.

Ключевые слова: долговременный уход, качество жизни, пожилые люди, проблемы долговременного ухода, самоизоляция пожилых.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тюкин О.А., e-mail: le_go@mail.ru

Для цитирования: Тюкин О.А., Лукьянова И.Е. Проблема поддержания качества жизни пожилых людей в условиях самоизоляции. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (1): 124–129. doi: 10.18699/SSMJ20210113

The problem of maintaining the quality of life of older people living in self-isolation

O.A. Tyukin¹, I.E. Lukyanova²

¹ Russian Academy of Medical and Social Rehabilitation 119634, Moscow, Lukinskaya str., 14

² Moscow State Regional University 141014, Mytischi, Very Voloshinov str., 24

Abstract

This article describes the main issues and problems that arise in the process of implementing long-term home care and maintaining the quality of life of elderly people who are in conditions of forced self-isolation. The aim of the work is to identify factors that have a negative impact on the provision of a decent quality of life by long-term home care

professionals for the elderly in conditions of self-isolation. The research material was official statistics and the results of scientific research by Russian scientists. The main research methods used were the method of theoretical scientific analysis, the method of systematization, interpretation, and the method of generalization of the activities of medical and social services that provide long-term care for the elderly at home. The analysis showed that the forced self-isolation of the elderly, caused by the presence of acute respiratory viral infections, leads to a number of negative consequences, which together can worsen both the physical and mental state of a person, which ultimately will lead to a decrease in the quality of life. The result of this study was to identify such problems that exist in the practice of long-term care for older people who are in conditions of forced self-isolation, such as: the problem of quality control of services, imperfection of methods and technologies used to work with older people to ensure a decent quality of life in conditions of forced self-isolation and limited social contacts. Based on the results of the study, some measures have been proposed that will resolve the existing problems in a relatively short time.

Key words: long-term care, quality of life, elderly people, problems of long-term care, self-isolation of the elderly.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Tyukin O.A., e-mail: le go@mail.ru

Citation: Tyukin O.A., Lukyanova I.E. The problem of maintaining the quality of life of older people living in self-isolation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 124–129. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210113

Введение

Проблема качества жизни пожилого населения является одной из актуальных не только в России, но и во многих постсоветских, развивающихся и даже развитых странах. Дискуссия о качестве жизни началась еще более двух тысяч лет назад, и впервые об этом заговорил Аристотель. Так, в большинстве европейских стран действуют различные программы поддержки стареющих граждан, на государственном уровне реализуется политика «age-friendly environments» [1], созданная специально в рамках организации «здоровой среды» для пенсионеров. Но в российской действительности качественные показатели жизни пожилых людей свидетельствуют о слабой эффективности и несогласованности существующих отдельных направлений работы с ними. Согласно данным официальной статистики, каждый четвертый россиянин имеет пожилого родственника, который проживает без супруги или супруга. В России на конец 2018 г. приходилось около 30 млн людей старше 60 лет; по примерной оценке, общее количество пожилых россиян, которые проживают в одиночестве, составляет около 7 млн человек [2].

Результаты всероссийского исследования, проведенного в конце 2018 г. аналитическим центром Национального агентства финансовых исследований (НАФИ) совместно с Российским геронтологическим научно-клиническим центром, свидетельствуют, что одинокие пожилые люди практически не ведут активную социальную жизнь. После 60 лет большинство из них (70 %) замыкаются на доме и быте, и лишь каждый пятый имеет хобби, путешествует или работает

(от 17 до 24 %) [2]. Руководитель аналитического центра НАФИ Е. Никишова заявляет, что пожилые люди, которые живут в одиночестве, как правило, лишены общения даже с самыми близкими, они часто замыкаются в себе, что негативным образом сказывается на их психическом и физическом здоровье. Следовательно, уровень качества жизни таких пожилых людей является низким [2].

Вспыхнувшая в конце 2019 г. пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 показала всему миру, что многие страны не готовы к полноценному функционированию в условиях всеобщей самоизоляции. Действующие карантинные меры оказали сильное влияние на образ жизни населения, ее качество. В результате внедренных ограничений произошел рост беспокойства, страха и паники. Такой комплекс чувств, в свою очередь, влечет за собой обострение депрессии и других психических расстройств. Особо уязвимыми оказались пожилые люди, у многих из них произошло обострение хронических заболеваний на фоне сильнейшего стресса, тревоги и переживаний за свое здоровье и здоровье близких.

Россия является одной из стран, оказавшихся не готовым к тому, чтобы оказывать должную поддержку населению в условиях вынужденной самоизоляции в связи с распространением вирусной инфекции. Уже с первых дней введения такого режима были некоторые сложности в области социальной поддержки граждан, а также оказания соответствующих медико-социальных и психологических услуг. Несмотря на довольно хорошие прогнозы Минздрава РФ о том, что по итогу 2019 г. продолжительность жизни россиян достигла очередного исторического максимума, составив 73,4 года, качество жизни пожилых

людей по-прежнему оставляет желать лучшего, особенно в условиях ограничения передвижений, а также стресса, вызванного вынужденной самоизоляцией. Самоизоляция как ограничительная мера для населения так или иначе влечет за собой ряд «демографических последствий». И речь идет не только о смертности, но и об ухудшении качества жизни, которое, в свою очередь, способно привести к сокращению ее продолжительности.

Режим самоизоляции представляет особую опасность для пожилых людей. Об этом в один голос заявляют отечественные и зарубежные врачи и специалисты по работе с пожилым населением [3]. В связи с тем, что пожилые люди, многие из которых и без того ведут малоподвижный образ жизни, оказываются в еще более ограничивающих условиях, они попросту могут стать сидячими или лежачими больными. Одним из последствий такого «социального дистанцирования» пожилых людей является ухудшение психологического и физического здоровья [4].

Мы не преследуем своей целью изучение проблемы поддержания качества жизни пожилых людей в сложившихся сегодня условиях вынужденной самоизоляции, вызванной пандемией COVID-19, нас интересует прежде всего то, какие меры предпринимаются Российским государством и социальными органами для ее решения. Считаем важным уточнить, что самоизоляция – это особый режим жизнедеятельности для граждан, не только в связи с пандемией. Причин, по которым она может быть назначена, на самом деле довольно много, в том числе людям пожилого возраста, в большей степени восприимчивым к инфекциям, передающимся воздушно-капельным путем, преимущественно вирусной этиологии и сезонного характера.

Среди пожилых людей довольно часто встречается явление полиморбидности. Патологические процессы, затрагивающие разные системы их организма, особым образом сказываются на неврологической сфере, как одной из наиболее чувствительных в плане обеспечения восприятия качества жизни. Вопросы оказания гериатрической помощи организационного и методического характера при синдроме полиморбидности людям пожилого возраста, оказавшимся в условиях вынужденной самоизоляции, остаются открытыми и как никогда актуальными [5].

В таких условиях категория качества жизни пожилых людей приобретает несколько иной смысл и раскрывается нами как ориентация медико-социальных структур не только непосредственно на проведение разного рода мероприятий лечебно-профилактического характера (медикаментозное и оперативное лечение, реабилита-

ция), но и на поддержание такого состояния, которое обеспечивало бы каждому пожилому члену общества оптимальный физический, психологический и социальный комфорт вне зависимости от симптомов и результатов лечения [6]. На качество жизни пожилых людей, у которых выявлена полиморбидность, существенно влияет состояние их физического здоровья. С этой точки зрения под качеством жизни следует понимать удовлетворенность человека психосоциальной и другими формами деятельности в условиях ограничений, связанных с заболеванием [7].

Большой интерес в рамках рассматриваемой проблемы представляют разработки, сделанные отечественными учеными. В частности, С.С. Султанова и соавторы выделили ряд ключевых психосоциальных и биологических детерминант обеспечения качества жизни при уходе на дому за людьми пожилого и старческого возраста: наличие среды для общения, активное участие семьи (микроокружения), доверие к персоналу, осуществляющему уход, участие духовенства, физическая доступность необходимых медикаментов, а также купирование тревожно-депрессивного синдрома [6]. Проведенное Ф.Т. Малыхиным исследование показало, что большое влияние на качество жизни пожилых людей оказывает поставленный им диагноз, при этом больные, которые были госпитализированы в условия стационара, оценивали его как невысокое. Наиболее весомые различия в оценках качества жизни обнаружены в женской и мужской выборках. Также выяснено, что у пожилых и старых пациентов с одинаковым диагнозом могут быть разные представления о качестве жизни [8].

Вынужденная самоизоляция, показанная некоторым пожилым людям в связи с их физическим самочувствием, как признают современные медики, может обострить проблемы «серебряного возраста». Имеются в виду следующие последствия [9]:

1. Сужение круга общения. Многие пожилые люди в силу ограниченности контактов в условиях самоизоляции переживают острое чувство одиночества, ненужности. Если раньше пожилой человек имел возможность вести социально активную жизнь, то в самоизоляции он ее лишается. Все это может привести к ряду негативных психологических последствий и пониженному настроению, ведь по сути он оказывается «оторванным от мира» со своими проблемами и заболеваниями. Наличие среды для общения при долговременном уходе на дому в условиях вынужденной самоизоляции имеет большое значение для обеспечения достойного качества жизни пожилого человека.

- 2. Ослабление иммунной защиты. Известно, что отсутствие двигательной активности негативным образом сказывается на общем физическом самочувствии и иммунитете. У пожилых людей, находящихся длительное время в условиях самоизоляции, ухудшается иммунная защита, в связи с этим сохраняется опасность при уменьшении социальной дистанции заболеть вирусной инфекцией, передающейся воздушно-капельным путем. Большую важность в таком случае приобретает наличие полного набора всех необходимых медикаментов для поддержания нормального физического самочувствия пожилого человека, а также полноценное и сбалансированное питание для усиления иммунной защиты и снижения риска повторного заболевания.
- 3. Нарушение привычного распорядка дня. Многие пожилые люди из-за отсутствия возможности выходить на улицу, посещать близких, ходить в магазины и быть социально активными, для того чтобы занять свое время в условиях самоизоляции прибегают к чрезмерному просмотру телевизора, сериалов и передач. Некоторые засиживаются у телевизора до глубокой ночи, что чревато нарушениями сна и развитием тревожности. Изменение режима приводит к хронической усталости, быстрому эмоциональному и физическому истощению, перенапряжению организма, кроме того, пожилые люди могут испытывать синдром компульсивного переедания, что также сказывается на их физическом и психическом самочувствии впоследствии.
- 4. Нарушение кровообращения и, как следствие, гипоксия. Из-за вынужденного ограничения физической активности у пожилых людей снижается тонус сосудов, в мозг не поступает достаточного объема крови, появляются симптомы общей слабости, повышенной утомляемости и бессонницы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению пищеварения, ухудшению моторной функции желудочно-кишечного тракта и развитию запоров. Уменьшение затрат энергии даже при соблюдении обычного рациона питания может привести к увеличению жировой ткани, а также риску формирования атеросклеротических бляшек на стенках сосудов.
- 5. Беспокойство относительно состояния своего здоровья, страх снова оказаться в условиях самоизоляции. В связи с тем, что пожилые люди, находящиеся в условиях самоизоляции, по сути жили в «автономном режиме» без контакта с посторонними людьми, возобновление привычного образа жизни может вызывать у них тревогу снова заболеть.

Все вышеперечисленные факторы, с которыми сталкивается пожилой человек в условиях са-

моизоляции, впоследствии могут оказать влияние на его психическое и физическое самочувствие, а следовательно, и обусловить качество жизни. Однако говорить о каких-либо конкретных тенденциях взаимосвязи заболевания и физического недуга с качеством жизни пожилого человека мы не можем. Данное направление исследования по-прежнему остается актуальным и не до конца изученным.

На сегодняшний день проблема поддержания качества жизни пожилых людей в России решается на различных уровнях. Медико-социальная и психологическая помощь оказывается нуждающимся как на дому, так и в условиях стационара. Однако на этом этапе важно выявить, с какими проблемами сталкиваются учреждения и организации, осуществляющие долговременный уход за пожилыми людьми на дому в России. Услуги долговременного ухода в соответствии с положениями ВОЗ представляют собой деятельность окружающих, которая направлена на обеспечение людям, в значительной мере и на долгое время утратившим силы, возможности поддерживать уровень функциональной способности, соответствующий их основным правам, фундаментальным свободам и человеческому достоинству [10].

Одной из главных проблем оказания услуг по долговременному уходу на дому за пожилыми лицами, оказавшимися в условиях самоизоляции, является проблема контроля их качества [11]. В первую очередь это связано со сложной структурой управления, а также присутствием относительно большого числа различных поставщиков услуг долговременного ухода в российском регионе, многие из которых функционируют за рамками системы здравоохранения. Проблема главным образом заключается в отсутствии как такового чувства ответственности, достаточно размытой структуре подчинения, в недоразвитой координации.

Нередкими в России также являются ситуации, когда долговременный уход на дому за пожилым человеком, пребывающим длительное время в условиях самоизоляции, осуществляют его родственники, поскольку другие пути и возможности задействования государственных структур и органов оказываются ограниченными [12]. В некоторых европейских странах распространены соответствующие формы поддержки со стороны государства применительно к людям, которые ухаживают за своим полиморбидным пожилым родственником, однако в России это скорее редкость и исключение, чем норма. Мы сейчас говорим о предоставлении таким людям гибкого рабочего графика, замещающих работников для предоставления отдыха, соответствующей психологической поддержки и выплате денежных пособий [11]. Соответственно, о действительно качественном надлежащем долговременном уходе за пожилым родственником в условиях самоизоляции фактически в большинстве случаев речь не идет.

Таким образом, становится очевидной необходимость скорейшего разрешения вышеизложенных проблем. Ведь от качества долговременного ухода за пожилыми людьми, оказавшимися в условиях самоизоляции, зависят их физическое и психическое самочувствие, а также шансы на скорейшее выздоровление. Все это является теми факторами, которые оказывают непосредственное влияние на качество жизни пожилого населения в России.

В качестве одного из направлений решения проблем поддержания качества жизни пожилых людей предлагается внедрение в действующие социальные программы категории «право на здоровье» в глобальном смысле. Понятие «права на здоровье» вот уже несколько лет составляет основу Всеобщей декларации прав человека и Фонда ВОЗ [13]. Данное право также закреплено и в Конституции РФ (ст. 41), однако, в отличие от международных конвенций, в России оно не получает адекватного внимания и поддержки со стороны государства, особенно в отношении пожилых людей [13]. Категория «право на здоровье» должна стать основой политики реализации долговременного ухода за пожилыми людьми на дому в условиях самоизоляции. В рамках геронтологии большую важность в категории «здоровая жизнь» приобретает сохранность функциональных способностей пожилого человека, а не количество его хронических заболеваний, и это тоже важно учитывать в процессе разработки и реализации программ по долговременному уходу.

Вспышка коронавирусной инфекции показала, что пожилые граждане России не готовы к тому, чтобы соблюдать самоизоляцию. Виной этому является прежде всего недостаток информации. Следовательно, необходимой мерой также будет реализация программ просвещения пожилых людей о необходимости строгого соблюдения самоизоляции при наличии соответствующих показаний (вирусных инфекций, которые могут передаваться воздушно-капельным путем и т.д.).

Очень важно, чтобы, пребывая в условиях самоизоляции, пожилые люди имели возможность быть физически активными. Для этого в рамках государственных программ социальной поддержки и повышения качества их жизни следует обеспечить возможность организации хобби, активного домашнего досуга и других отвлекающих занятий для пожилых людей, которые долгое время остаются в условиях самоизоляции. Меропри-

ятия такого рода могут реализовываться с помощью цифровых технологий в режиме онлайн, это может быть любая физическая нагрузка, предназначенная для людей с одинаковыми диагнозами, находящихся в самоизоляции, или же какие-либо кружки по интересам. В результате этого одиночество как важнейший социальный синдром немобильности пожилых людей, оказавшихся в условиях самоизоляции, теряет значимость.

Таким образом, нами обозначены актуальные проблемы поддержания качества жизни пожилых людей в условиях самоизоляции в современной России, а также намечены основы совершенствования практики долговременного ухода за ними на дому в условиях вынужденной самоизоляции. Забота о качестве жизни пожилых людей в России должна быть одним из приоритетных направлений социальной политики государства, поскольку от этого напрямую зависит продолжительность жизни населения и показатели смертности. Совершенствование медико-социального и психологического аспектов повышения качества жизни пожилых людей в условиях вынужденной самоизоляции имеет долгосрочную перспективу. Все это позволит обеспечить здоровое старение, а также увеличить продолжительность жизни населения.

Список литературы / References

- 1. Age-friendly environments in Europe: Indicators, monitoring and assessments. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/377481/afee-indicators-monitoring-eng.pdf
- 2. В России более 7 миллионов одиноких пожилых людей. НАФИ. Режим доступа: https://nafi.ru/analytics/v-rossii-bolee-7-millionov-odinokikh-pozhilykh-lyudey/

There are more than 7 million single elderly people in Russia. NAFI. Available at: https://nafi.ru/analytics/v-rossii-bolee-7-millionov-odinokikh-pozhilykh-lyudey/ [In Russian].

- 3. AGE Platform for Europe (2020). COVID-19: Older persons' rights must be equally protected during the pandemic. Coronavirus COVID-19. Available at: https://www.age-platform.eu/policy-work/news/covid-19-older-persons'-rights-must-be-equally-protected-during-pandemic
- 4. Врач предупредил об опасности самоизоляции для пожилых людей. Режим доступа: https://www.m24.ru/news/obshchestvo/05042020/113098

The doctor warned about the dangers of self-isolation for the elderly. Available at: https://www.m24.ru/news/obshchestvo/05042020/113098 [In Russian].

5. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т., Дзахова С.Д., Хавинсон В.Х. Полиморбидность в гериатрии. *Практ. онкология*. 2015; 3 (16): 83–91.

- Ar'ev A.L., Ovsyannikova N.A., Ar'eva G.T., Dzakhova S.D., Khavinson V.Kh. Polymorbidity in geriatrics. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2015; 3 (16): 83–91. [In Russian].
- 6. Султанова С.С., Пономарева И.П., Ильницкий А.Н. Биологические и психосоциальные детерминанты обеспечения качества жизни при уходе на дому за людьми пожилого и старческого возраста. *Науч. обозрение. Мед. науки.* 2014; 2: 155–156.

Sultanova S.S., Ponomareva I.P., Il'nickij A.N. Biological and psychosocial determinants of ensuring the quality of life in home care for elderly and senile people. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific Review. Medical sciences.* 2014; 2: 155–156. [In Russian].

- 7. Wenger N.K., Mattson M.E., Furberg C.D., Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *Am. J. Cardiol.* 1984: 908–913. doi: 10.1016/s0002-9149(84)80232-5
- 8. Малыхин Ф.Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Качеств. клин. практика.* 2011; (1): 11–19.

Malykhin F.T. Quality of life conditioned by the state of health of elderly and senile people (literature review). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2011; (1): 11–19. [In Russian].

9. Как пожилым людям вернуться к обычной жизни после выхода из самоизоляции. Режим доступа: https://kuzdrav.ru/activity/news/28610/

How can older people return to their normal lives after exiting self-isolation? Available at: https://kuzdrav.ru/activity/news/28610/ [In Russian].

- 10. WHO (2015). World report on aging and health. Geneva: World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf;jsessionid=FB4E6EC9B06C7B5EC1EB99BD54C3763E?sequence=1
- 11. Strengthening the health system response to Covid-19. Preventing and managing the Covid-19 Pandemic across long-term care services in the WHO European Region (21 May 2020). Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/443605/Tech-guidance-6-COVID19-eng.pdf?ua=1
- 12. Барсуков В.Н., Калачикова О.Н. Исследование качества жизни старшего поколения: региональный аспект. *Экон. и соц. перемены: факты. тенденции, прогноз.* 2016; 46 (4): 88–90. doi: 10.15838/esc.2016.4.46.5

Barsukov V.N., Kalachikova O.N. Study of the quality of life of the older generation: regional aspect. *Ekonomicheskiye i sotsial'nyye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz = Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast.* 2016; 46 (4): 88–90. [In Russian]. doi: 10.15838/esc.2016.4.46.5

13. The right to health. Office of the United Nations High Comissioner for Human Rights. Available at: https://www.ohchr.org/Documents/Publications/Factsheet31.pdf

Сведения об авторах:

Олег Анатольевич Тюкин, ORCID: 0000-0002-4127-0504, e-mail: le_go@mail.ru Инна Евгеньевна Лукьянова, ORCID: 0000-0002-1227-5007, e-mail: mpr-mgus@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg A. Tyukin, ORCID: 0000-0002-4127-0504, e-mail: le_go@mail.ru **Inna E. Lukyanova**, ORCID: 0000-0002-1227-5007, e-mail: mpr-mgus@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.08.2020 Received 03.08.2020 Принята к публикации 12.10.2020 Accepted 12.10.2020 УДК 614.2:331.108

Профориентация как приоритетное направление в решении кадровой проблемы в здравоохранении

В.М. Чернышев^{1,5}, М.И. Воевода², Р.И. Айзман³, А.В. Юданов⁴, О.В. Стрельченко⁵, С.В. Домахина⁶

- ¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
- ² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
- ³ Новосибирский государственный педагогический университет 630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28
- ⁴ Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ⁵ Сибирский окружной медицинский центр ФМБА России 630007, г. Новосибирск, ул. Каинская, 15
- ⁶ Новосибирский медицинский колледж 630099, г. Новосибирск, ул. Октябрьская, 7

Резюме

В здравоохранении России в последние два десятилетия продолжает ухудшаться обеспеченность медицинскими кадрами. За период с 2000 по 2018 г. она снизилась примерно на 11 % как врачами, так и специалистами со средним медицинским образованием. Обусловлено это несколькими причинами: отказ от ранее существовавшей системы подготовки и насыщения отрасли специалистами, неудачная оптимизация системы здравоохранения страны, дефицит внимания органов власти к молодым специалистам, созданию благоприятных условий для их жизни и работы и др. Немаловажную роль играет недостаточная работа по профориентации, в том числе на медицинские специальности, с учащимися общеобразовательных организаций и нежелание медицинских работников заниматься этим. В статье приводятся рекомендации по организации профориентационной работы среди старшеклассников, описаны формы, в которых ее можно проводить: специализированные медицинские классы, кружки по изучению основ медицинских знаний, волонтерство. Значительный интерес представляет опыт областной клинической больницы, которая уже в течение 5 лет курирует специализированный медицинский класс, 78-96 % выпускников которого выбрали медицинскую профессию. Активно работают с общеобразовательными организациями преподаватели Новосибирского медицинского колледжа, в связи с чем конкурс среди поступающих в него составляет от двух человек на место по специальности «Медицинская сестра» до 12-14 по специальностям «Фармация» и «Ортопедическая стоматология». Эффективность профориентации во многом зависит от того, насколько системно и методически правильно она проводится, для чего необходима организация трехуровневой системы: кабинет профориентации (I уровень), пункт профориентации (II уровень), центр по организации профориентационной работы (III уровень). Совместная работа представителей общеобразовательных и медицинских организаций, медицинских учебных заведений будет способствовать тому, что в медицину придут выпускники школ, уверенные в правильности выбранной ими профессии. После окончания обучения они вернутся в родные края, в привычную для них среду, и с высокой степенью вероятности останутся там навсегда.

Ключевые слова: профориентация, медицинская организация, общеобразовательная организация, медицинские учебные заведения, ученики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Автор для переписки: Чернышев B.M., e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru

Для цитирования: Чернышев В.М., Воевода М.И., Айзман Р.И., Юданов А.В., Стрельченко О.В., Домахина С.В. Профориентация, как приоритетное направление в решении кадровой проблемы в здравоохранении. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 130–139. doi: 10.18699/SSMJ20210114

DOI: 10.18699/SSMJ20210114

Career guidance as a priority in solving the personnel problem in healthcare

V.M. Chernyshev^{1,5}, M.I. Voevoda², R.I. Aizman³, A.V. Yudanov⁴, O.V. Strelchenko⁵, S.V. Domakhina⁶

¹Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² FITZ Fundamental and Translational Medicine 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

³ Novosibirsk State Pedagogical University 630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya str., 28

⁴ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

⁵ Siberian District Medical Center FMBA of Russia 630007, Novosibirsk, Kainskaya str., 15

⁶ Novosibirsk Medical College 630099, Novosibirsk, Oktyabrskaya str., 7

Abstract

Over the past two decades, the availability of medical personnel in Russia's healthcare sector has continued to deteriorate. Over the period from 2000 to 2018, it decreased by about 11 % for both doctors and specialists with secondary medical education. This is due to several reasons: the rejection of the previously existing system of training and saturation of the industry with specialists, the unsuccessful optimization of the country's health system, the lack of attention of the authorities to young professionals, the creation of favorable conditions for them to live and work, etc. An important role is played by insufficient work on career guidance, including in medical specialties with students of General education organizations and the reluctance of medical workers to do this. The article provides recommendations for the organization of career guidance among high school students, describes the forms in which it can be carried out. This includes specialized medical classes, clubs for studying the basics of medical knowledge, and volunteering. The experience of the regional clinical hospital, which for 5 years has been supervising a specialized medical class, 78-96 % of whose graduates have chosen the medical profession is of considerable interest. Teachers of the Novosibirsk Medical College actively work with General education organizations, and therefore the competition among applicants is from 2 people per place in the specialty «Nurse» to 12–14 in the specialties «Pharmacy» and «Orthopedic dentistry». The effectiveness of career guidance largely depends on how systematically and methodically it is carried out. To successfully conduct it, you need to organize a three-level system: career guidance office (level I), career guidance point (level II), career guidance center (level III). The joint work of representatives of General education and medical organizations, medical schools, will help to ensure that school graduates will come to medicine, confident in the correctness of their chosen profession. After graduation, they will return to their native land, to their familiar environment, and with a high degree of probability will remain there forever.

Key words: career guidance, medical organization, General education organization, medical schools, students.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence author: Chernyshev V.M., e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru

Citation: Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Aizman R.I., Yudanov A.V., Strelchenko O.V., Domakhina S.V. Career guidance as a priority in solving the personnel problem in healthcare. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 130–139. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210114

Введение

В последние 20–25 лет проблема кадрового обеспечения в здравоохранении не только сохраняется, но и становится все более острой. Снижение обеспеченности врачами и специалистами со средним медицинским образованием имеет достаточно стабильный характер. Так, за период с 2000 по 2018 г. обеспеченность врачами сократилось с 42,1 до 37,4 (11,2 %), а средним медицинским персоналом – с 96,9 до 86,2 (11,0 %) на 10 000 населения. Проблема кадрового дефицита особенно актуальна для сельских медучреждений. В России сельских врачей лишь 14,5 в расчете на 10 000 жителей, в то время как в городах втрое больше (45,2) [1].

С переходом к рыночным отношениям сложившаяся десятилетиями старая система подготовки и насыщения кадрами системы здравоохранения уже давно не работает, а новая не создана. При этом лозунг «кадры решают все» попрежнему актуален. Конечно, одна из важнейших причин «кадрового голода» - это то, что государство, тратя огромные деньги на подготовку медицинских кадров, лишило себя права распоряжаться ими после окончания медицинского учебного заведения (МУЗ) [2]. По нашему мнению, среди прочих причин, способствующих возникновению сложившейся ситуации, это недооценка, а отсюда и недостаточное внимание к профориентационной работе в общеобразовательных организациях (OO).

Анализ деятельности сельских школ и медицинских организаций (МО) в трех сибирских субъектах РФ (Республика Хакасия, Алтайский край и Новосибирская область) свидетельствует о том, что, несмотря на существующие проблемы с обеспеченностью медицинскими работниками сельских лечебных учреждений, работа по профориентации (ПО) в сельской местности практически не организована. Специализированные медицинские классы функционируют менее чем в 1 % школ, кружки по изучению основ медицинских знаний имеются лишь в 3,1 % ОО, только в 4,1 % школ проводятся встречи медицинских работников со школьниками. Менее чем в 20 % общеобразовательных организаций осуществляется дополнительная подготовка выпускников, изъявивших желание поступать в медицинские учебные заведения. Вместе с тем многолетний опыт свидетельствует о том, что школьники, направленные на учебу и вернувшиеся в родные края после ее окончания, в большинстве своем остаются там надолго [2].

Для обеспечения МО «собственными» кадрами очень важна работа с учащимися, особенно

старших классов, перед которыми встает вопрос: «Кем быть?». Верный ответ на него влияет на всю дальнейшую судьбу человека. Как показывают исследования, примерно 40 % молодежи из-за незнания технологии выбора профессии выбирают профиль, не соответствующий их склонностям, способностям, внутренним убеждениям: так, 30–50 % первокурсников разных вузов хотят поменять специальность [3].

Аналогичные исследования в среде студентов-медиков показали, что интерес к медицинской профессии у молодежи основывается на внешней привлекательности и поверхностном знании о ней. В медицинских вузах около 10—15 % первокурсников не представляют себе содержание и условия будущей профессиональной деятельности.

К неправильному выбору профессии приводит множество причин, которые можно разделить на три группы: незнание мира профессий; незнание самого себя; незнание правил выбора профессии. Всех этих ошибок можно избежать, если реально представлять свои возможности, знать свои личностные особенности, уровень подготовленности, интересы и склонности. Для выбора профессии и успешного овладения ею необходимо иметь 40 % желания учиться, 10 % договора с самим собой или с кем-то, 10 % экспертизы своих особенностей и профессии, 10 % прагматизма, 10 % эмоционального желания, 10 % куража [4].

Для того чтобы правильно выбрать профессию, человек должен сориентироваться в трех вещах: во-первых, необходимо определить свои профессиональные интересы и склонности (условно это можно назвать «я хочу»); во-вторых, оценить свои профессионально важные качества: здоровье, квалификацию, способности, которые определяют профессиональную пригодность и возможности («я могу»); в-третьих, наконец, узнать, какие профессии пользуются спросом на рынке труда и перспективны, по каким из них наиболее востребованы специалисты («надо»). Только в том случае, когда человек сможет совместить «хочу», «могу» и «надо», его профессиональный выбор будет успешным, а отдача от такого человека в процессе его профессиональной деятельности, как показали исследования, будет составлять 100 %. Если же нет интереса к профессии, то полезная отдача от такого челове- $\kappa a - 85 \%$, а если нет интереса и способностей, а только отдельные умения и навыки - то лишь 30 %. По данным американских ученых, правильный выбор профессии в 2-2,5 раза уменьшает текучесть кадров, на 10-15 % увеличивает производительность труда и в 1,5-2 раза уменьшает стоимость обучения кадров [3].

В связи с вышеизложенным, в общеобразовательных школах возросло значение профориентации, тематическим ядром которой является профессиональное самоопределение. Очевидно, что учащимся при выборе профиля обучения необходима помощь специалистов [5].

ПО в школе – это комплекс мероприятий для выявления у школьников интересов, склонностей и способностей к определенным видам профессиональной деятельности, а также система действий, направленных на формирование готовности к ней, и помощь в выборе карьерного пути. Она осуществляется для обеспечения социальных гарантий в условиях свободного выбора профессии, обеспечения формы занятости и путей самореализации личности в условиях рыночных отношений; достижения сбалансированности между профессиональными интересами человека, его психофизиологическими особенностями и возможностями рынка труда; прогнозирования профессиональной успешности в какой-либо сфере трудовой деятельности; содействия непрерывному росту профессионализма личности как важнейшего условия ее удовлетворенности трудом и собственным социальным статусом, реализации индивидуального потенциала, формирования здорового образа жизни и достойного благосостояния. Цель ПО не определить, кем быть ребенку в будущем, а лишь подвести к взвешенному, самостоятельному выбору профессиональной деятельности, сформировать психологическую готовность к профессиональному самоопределению [5–7].

Для максимальной эффективности ПО должна быть непрерывным процессом, который начинается еще в детском саду, плавно переходит в школу и непрерывно сопровождает школьника на всем пути обучения до выпускного класса, мягко помогая и направляя его. Наиболее ответственный этап школьной ПО – это работа со старшеклассниками, успешность которого во многом зависит от качественной работы в начальной и средней школе [5].

Профориентационная работа будет существенно эффективней, если ее организация и проведение будут носить системный характер, иметь хорошее методическое обеспечение и осуществляться в тесном сотрудничестве представителей ОО, медицинских организаций и МУЗ [5]. Для успешного проведения ПО необходима организация трехуровневой системы. Для этого целесообразно создание таких структур, как кабинет ПО (I уровень), пункт ПО (II уровень), центр по организации профориентационной работы (III уровень) [8].

Кабинеты ПО (I уровень) целесообразно размещать в ОО, на базе которых организованы медико-биологические или медицинские классы. Это позволит не только осуществлять довузовскую подготовку потенциальных абитуриентов, но и сконцентрировать в них специализированную профориентационную деятельность, а также осуществлять эту работу в сельских образованиях с небольшой численностью населения, расположенных на значительном расстоянии от крупных городов и административных центров (территориальный принцип). Задачи кабинета профессиональной ориентации:

- 1. Предоставление полноценной информации о профессиях, относящихся к медицинской и фармацевтической сфере деятельности, о сети медицинских образовательных учреждений, о порядке поступления и условиях обучения в них.
- 2. Оказание помощи учащимся в изучении своих профессиональных интересов, склонностей и способностей и сопоставление их с требованиями профессии.
- 3. Отбор наиболее пригодных к медицинской деятельности обучающихся в специализированные лицеи и медицинские классы.
- 4. Проведение справочных, диагностических, медицинских профконсультаций учащимся ОО по вопросам, связанным с выбором профессии.
- 5. Проведение работы с учителями и родителями учащихся (лекции, встречи, индивидуальные консультации).
- 6. Введение учащихся в медицинские профессии посредством теоретических курсов и общения с представителями медицинских специальностей.
- 7. Включение учащихся в практическую профессиональную деятельность путем организации специальных практик с выполнением функций младшей медицинской сестры, младшего фармацевта, формирование психологической готовности к медицинскому труду.
- 8. Проведение профконсультаций учащимся общеобразовательных организаций и их родителям, проживающим в отдаленных сельских территориях, закрепленных за данным пунктом, по вопросам, связанным с выбором профессии.

Организация пунктов ПО (II уровень) в городах и районных центрах на базе средних медицинских образовательных учреждений (колледж) или МО позволит осуществлять более качественный отбор и направление молодежи в МУЗы, в том числе в рамках целевой подготовки специалистов. Пункты выполняют те же функции, что и одноименные кабинеты, но при этом оказывают методическую помощь кабинетам в проведении профконсультирования учащихся по вопросам,

связанным с выбором профессии. Кроме того, пункты должны оказывать как методическую, так и практическую помощь ОО, в которых нет кабинетов ПО.

Создание отраслевого центра ПО (III уровень) на базе МУЗ позволит обеспечить научную, методическую и практическую основу по изучению проблемы, координации и управления профориентационной деятельностью всех уровней. Именно такие центры осуществляют общее руководство системой ПО региона, обеспечивают взаимодействие общеобразовательных учреждений, медицинских организаций и МУЗ. Они проводят мониторинг качества подготовки абитуриентов путем составления социально-психологических портретов с целью смягчения процесса адаптации студентов 1-го курса к профессиональной среде среднего и высшего МУЗ, оценивают качество и эффективность профориентационной деятельности. Важнейшим разделом в работе этой структуры является оказание методической помощи кабинетам и пунктам профориентации, школам, в которых имеются СМК, и классы, где готовят школьников к поступлению в МУЗ. Центры должны осуществлять специальную подготовку представителей МО, ответственных за проведение ПО, сотрудников кабинетов и пунктов профориентации [8].

В условиях, когда отсутствует региональная трехуровневая система профориентации, особую роль играют МУЗы. Кроме непосредственной работы с учащимися, они оказывают практическую и методическую помощь МО и ОО в проведении этой работы. Во многих МУЗах созданы специальные подразделения, ответственные за организацию ПО и взаимодействия с практическими МО [2, 3].

В своей работе они используют самые разные формы, для участия в которых привлекается как можно большее количество учащихся. Так, например, Новосибирский медицинский колледж ежегодно сотрудничает с ОО, в которых имеются СМК, ведет занятия в кружках по изучению основ медицинских знаний и лабораторной диагностики. Популярны в школьной среде и мастер-классы в рамках проведения региональных чемпионатов «Абилимпикс» и «Молодые профессионалы», часть из которых проводят студенты медколледжа. Обучающиеся активно участвуют в экскурсиях в ЛПУ города, для них проводят игрытренинги, квест-игры, беседы, конференции и т.д. Такая активная работа позволяет охватить всеми формами ПО все большее количество учащихся ОО. Так, если в 2016 г. их было 12 386 человек, то в 2018 г. – уже 14 825. Результатом проведенной работы является высокий уровень конкурса среди желающих поступить в медицинский колледж: от двух человек на место по специальности «Сестринское дело» и 2,4 по специальности «Лабораторная диагностика» до 12 и 14 абитуриентов на место по специальностям «Фармация» и «Стоматология ортопедическая» соответственно [9].

Сотрудниками медицинского университета и колледжа систематически оказывается методическая помощь МО практического здравоохранения: консультации по обращению, выезды и оказание практической помощи в самих учреждениях. В 2019 г. сотрудниками указанных учебных заведений издано методическое пособие «Организация профориентационной работы на медицинские специальности в школе», предназначенное, прежде всего, для медицинских работников, ответственных за организацию ПО.

ПО на медицинские специальности может осуществляться несколькими формами, основная цель которых, как указывалось выше, ознакомить учащихся с профессией, предоставить им возможность убедиться в правильности своего выбора.

На сегодняшний день в некоторых регионах еще существуют **межшкольные учебные ком-бинаты**, где ученики 10–11 классов имеют возможность не только ознакомиться с профессией, но и получить простейшую специальность (младшая медицинская сестра по уходу, санитарка, сиделка). Обучающемуся в комбинате предлагают освоить азы выбранной профессии, он получает свидетельство о приобретенной профессии и определенные преимущества при поступлении в МУЗы.

Еще одна достаточно эффективная форма ПО – это специализированные медицинские классы (СМК). Они создаются на базе общеобразовательных школ независимо от формы собственности для того, чтобы ученики имели возможность получить основные сведения о будущей профессии. Организация образовательного процесса в специализированном классе направлена на обеспечение дополнительной подготовки обучающихся путем углубленного изучения химии, биологии, русского языка, а также специальных предметов - медицины, экологии и др. Одним из важных условий является обязательное методическое, информационное и организационное сопровождение медицинскими учебными заведениями при участии заинтересованных МО на основе договора о сотрудничестве. Для отдаленных районов, в которых нет МУЗ, возможно дистанционное обучение по некоторым темам, с использованием современных технических возможностей (скайп, система видеоконференцсвязи), а также выездные циклы, которые могут

проводить преподаватели МУЗ, например, в каникулярное время [10].

В рамках взаимодействия с МУЗ для обучающихся в специализированных классах организуются экскурсии, посещение МУЗ, пользование библиотекой, встречи с ведущими учеными, специалистами, в том числе ветеранами МО, и другие развивающие досуговые мероприятия. Привлекательности СМК добавляет то, что после обучения в нем по специальным программам выпускники школы могут быть допущены к сдаче экзамена на присвоение им квалификации младшего медицинского персонала с выдачей соответствующих документов [2, 4, 7, 9, 11].

В связи с вышеизложенным, интересен опыт организации СМК Государственной Новосибирской областной клинической больницей (ГНОКБ) [11]. В 2015 г. по инициативе руководства учреждения при поддержке медицинского университета на базе одной из средних школ Новосибирска был создан СМК. Учеников в 9-е классы принимали из других школ с учетом результатов государственной итоговой аттестации (ОГЭ) и после прохождения собеседования с ними. В первый год было подано более 40 заявлений на 30 мест, а в последующие годы конкурс составлял не менее двух человек на место. В программу включили углубленное изучение предметов медико-биологического профиля. По инициативе самих учащихся в программе СМК появилась волонтерская практика в отделениях ГНОКБ. Разумеется, сначала ребята получают инструктаж по технике безопасности, затем старшие медсестры знакомят их с существующими правилами и традициями. Еще одной постоянной формой работы с учениками стали классные часы, которые проводят врачи, после чего ребята приходят к ним в отделение и с еще большим интересом наблюдают за работой профессионалов.

Для того чтобы школьники видели, как живет коллектив крупнейшей в области больницы, их приглашают на некоторые общебольничные мероприятия. На областном конкурсе «Врач года» ребята вместе со всем коллективом болеют за врачей ГНОКБ. Каждую весну навещают ветеранов Великой Отечественной войны, которые поправляют свое здоровье в ГНОКБ – эти встречи оставляют особый след в сердцах будущих врачей. Многие ребята работают в отделениях больницы на летних каникулах. Это позволяет им увидеть непарадную сторону профессии, что, безусловно, помогает им сделать осознанный выбор.

По окончании школы выпускники получают сертификаты о работе в больнице в качестве волонтера, что дает им право на дополнительные 5 баллов при поступлении в медицинский универ-

ситет. Спустя четыре года после первого выпуска уже можно говорить о стабильных результатах и совершенствовании этой работы. Так, если в 2017 и 2018 гг. соответственно 60 и 61 % выпускников СМК подавали заявления с МУЗы, то в 2019 г. - 78 %, а в 2020 г. - 96 % [11].

Среди различных форм внеурочной деятельности (предметных конкурсов, олимпиад, экскурсий, художественной самодеятельности и др.) особое место занимает кружковая работа в школе, реализуемая с целью активизации познавательных процессов. Кружковая работа - это объединение учащихся по интересам [12]. Программа кружка разработана с целью развития познавательного и профориентационного интереса учащихся разного уровня подготовки. Создание кружков по освоению основ медицинских знаний целесообразно при МО по согласованию с руководством школы. Теоретические занятия кружка сочетаются с практическими. Оптимальная наполняемость группы – до 15 человек. Занятия осуществляются в соответствии с программой и проводятся во внеурочное время. В течение 1-2 лет участники должны полностью освоить программу и получить сертификат, предоставляющий определенные преимущества при поступлении в МУЗы. Достижения кружковцев должны стать достоянием школы, чему будет способствовать систематическое проведение выставок, подготовка экспозиций мини-музеев, проведение специализированных олимпиад, конкурсов, викторин, оформление тематических уголков и др. [2, 3, 10, 12].

Волонтерство — это широкий круг деятельности, включая традиционные формы взаимопомощи и самопомощи, фандрайзинг, официальное предоставление услуг и другие формы гражданского участия, которая осуществляется добровольно на благо широкой общественности без расчета на денежное вознаграждение. Волонтерство может осуществляться как учащимися СМК, участниками кружков по освоению основ медицинских знаний, так и другими лицами, прошедшими минимальную подготовку по уходу за больными [3, 4, 9, 10].

Не менее, чем с учащимися, важна работа с родителями. Семья — это то пространство, где также формируется отношение к работе, к профессиональной деятельности. Самое главное для ребенка, как бы он ни стремился к самостоятельности, — это ощущение поддержки со стороны взрослых, прежде всего родителей. А те, в свою очередь, должны быть очень внимательны в этот ответственный для ребенка период и отслеживать все этапы прохождения им ПО. Очень важно, чтобы участие родителей в судьбе своих детей было

действительно конструктивным и эффективным, но при этом весьма деликатным, не навязчивым, и уж, конечно, не было диктатом [13, 14].

В связи с этим особую важность приобретает согласованная совместная работа с ними классного руководителя и представителя МО, ответственного за ПО, целью которой должно стать внедрение новых форм внеклассной работы с родителями и учащимися по вопросам ПО, для решения ряда задач:

- привлечь к активной деятельности по вопросам профориентации родителей и других членов семей;
- знакомить учащихся с медицинской профессией;
- формировать у родителей отчетливые представления о роли семьи в профессиональной ориентации школьников;
- формировать у детей чувство корпоративной принадлежности к медицинской организании.

Для реализации указанных задач используют разные формы работы, в том числе тематические собрания, на которых желательно выступление одного из руководителей МО, который знакомит родителей с достижениями учреждения, сотрудниками, перспективой развития, потребностью в кадрах и т.д.; в некоторых случаях необходимо проведение индивидуальных консультаций по вопросу выбора обучающимися профессий, так как в наше время многим родителям самим очень сложно разобраться в существующем многообразии профессий [5, 7, 13, 14].

Решение кадровой проблемы в отрасли не должно ограничиваться даже успешным проведением ПО, а требует продолжения, заключающегося в том, что в обязательном порядке необходима работа с поступившими в МУЗ, прошедшими ПО или направленными в МУЗ, которую необходимо продолжать до окончания обучения. Она должна носить регулярный характер и осуществляться так, чтобы еще во время учебы они почувствовали себя членами коллектива направившего их учреждения. Ребята должны ощущать внимание к себе со стороны будущих коллег, старших товарищей. Это и поздравления с праздниками (СМС, открытки по электронной почте и т.д.), с днем рождения, другими важными для человека событиями (достижения в спорте, в конкурсах и др.). В процессе обучения уже желательно организовать наставничество, т.е. закрепление за студентами куратора (наставника), который должен осуществлять контакт с обучающимся, оказывать помощь при необходимости, в том числе при прохождении производственной практики и т.д. При выборе такого человека необходимо учитывать намерения будущего члена коллектива в выборе специальности (хирургия, терапия, педиатрия и т.д.), желательно привлечь в качестве наставника соответствующего специалиста. Направленные на учебу выпускники во время каникул могут заняться волонтерством, работать на должностях младшего медицинского персонала (если прошли специальную подготовку), проходить все виды практики по своему предстоящему месту работы. Их следует привлекать к участию в мероприятиях, проводимых в МО (конференции, клинические разборы, спортивные соревнования, торжественные мероприятия по случаю всенародных праздников и т.д.).

Если обучение проходит успешно, то с согласия студента коллектив должен быть информирован об его достижениях в учебе, в спорте, занятиях наукой и др. Незадолго до окончания МУЗа руководство МО должно побеспокоиться о подготовке жилья (дом, квартира) для будущего молодого специалиста, в случае положительного решения следует поставить в известность об этом будущего члена коллектива. Предоставление постоянного или временного жилья должно быть обязательным, независимо от того, имеются ли у молодого специалиста родители или другие родственники в этом населенном пункте. Отказаться от жилья может только сам специалист. Кроме того, ему должны быть предоставлены все положенные льготы. Обязательным условием должно стать закрепление за молодым специалистом наставника из числа хорошо зарекомендовавших себя лиц, проработавших в МО не менее 7 лет. Доброе и внимательное отношение к молодым людям, прошедшим ПО, получившим медицинское образование, будет способствовать тому, что они проработают в коллективе всю жизнь [2, 3].

Для совершенствования ПО в школе очень важно ежегодное подведение итогов этой работы. Лучше это делать после освоения всей программы подготовки и получения результатов зачисления в МУЗы.

Для проведения качественной оценки профориентационной работы в школе можно выделить пять результативных и два процессуальных критерия [3].

К результативным критериям относятся:

1. Достаточность информации о выбранной профессии и методах ее получения. Обучающийся может сделать осознанный выбор профессии, только зная о ее месте на рынке, условиях труда, предъявляемых требованиях к знаниям и физическим характеристикам. При наличии достаточного количества полученной информации обучающийся ясно представляет себя в выбран-

ной профессии и необходимые шаги для ее получения.

- 2. Потребность осознанного выбора будущей профессии. Если обучающийся проявляет активность в поиске информации о тех или иных специальностях без давления извне, самостоятельно пробует себя в интересующих направлениях возможной деятельности или составил план дальнейших действий, то критерий потребности обоснованного выбора профессии можно считать полностью удовлетворенным, а стоящую перед школами задачу выполненной.
- 3. Осознание школьником общественной значимости труда. В процессе школьной профориентационной работы учащимся школ должно прививаться отношение к труду как к жизненной ценности. У школьников 8–9 классов подобное отношение находится в прямой взаимосвязи с потребностью осознанного выбора профессии, что прямо влияет на качество их дальнейшей жизни.
- 4. Осознание учащимися своих возможностей и интересов. Под руководством школьных опытных специалистов обучающийся со временем осознает свои желания, ценности, физические и моральные возможности и, основываясь на них, совершает выбор дальнейшего карьерного пути. Большая роль здесь отводится школьным психологам и педагогам для максимально корректного определения характеристик ребенка.
- 5. Наличие плана дальнейших шагов к получению профессии. Обучающийся должен сделать осознанный выбор профессии, базируясь на всем многообразии полученной информации о рынке труда с учетом собственного мнения и возможностей. После совершенного выбора старшеклассник также должен хорошо представлять дальнейшие шаги, которые в результате и приведут его к искомой профессии. Наличие такого плана свидетельствует об успехе проведенной школьной профориентационной работы.

Двумя процессуальными критериями результативности школьной профориентационной деятельности можно назвать:

- 1. Индивидуальный характер профориентации. Любые предпринимаемые действия должны учитывать индивидуальные интересы, способности и возможности каждого ученика.
- 2. Направленность ПО на всестороннее развитие личности. Школьникам должна предоставляться возможность самостоятельного выбора профессии, пробовать свои силы в разнообразных направлениях и специальностях, планировать будущие шаги для получения искомой специальности, а педагоги и родители могут лишь активно способствовать и помогать, не делая выбора за ребенка.

Конечно же, при оценке эффективности очень важно учитывать, сколько учащихся было направлено в МУЗы, сколько из них зачислено, а также сколько из числа направленных и поступивших вернулись с медицинскую организацию, которая проводила ПО.

Заключение

Решение кадровой проблемы в здравоохранении - одно из важнейших направлений в совершенствовании организации оказания медицинской помощи населению в современных условиях. Ведущую роль в нем должна занять ПО, значение которой до сего времени недооценивается многими организаторами здравоохранения. Она должна носить системный, прагматичный характер, иметь необходимое методическое обеспечение. Совместная работа представителей общеобразовательных и медицинских организаций, МУЗов будет способствовать тому, что в медицину придут выпускники школ, уверенные в правильности выбранной ими профессии. После окончания обучения они вернутся в родные края, в привычную для них среду, и с высокой степенью вероятности останутся там навсегда.

Список литературы / References

1. Чернышев В.М., Воевода М.И., Мингазов И.Ф. О несостоятельности кадровой политики в здравоохранении России. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019; 43 (6): 107–115. doi: 10.15372/SSMJ20190614

Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Mingazov I.F. Insolvency personnel policy in health care in Russia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 43 (6): 107–115. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190614

2. Чернышев В.М., Стрельченко О.В., Латуха О.А. Профориентация — важный этап решения кадровой проблемы в здравоохранении. Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». 2020; (8): 176–183.

Chernyshev V.M., Strelchenko O.V., Latukha O.A. Career guidance is an important step to solving the personnel problems in the health care. *Nauchnyye trudy FGBUZ «Sibirskiy okruzhnoy meditsinskiy tsentr Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva» = Scientific works of FGBUZ «Siberian District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency»*. 2020; (8): 176–183. [In Russian].

3. Организация профориентации на медицинские специальности в школе. Ред. М.И. Воевода, В.М. Чернышев. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2019. 244 с.

Organization of career guidance for medical specialties at school. Eds. M.I. Voevoda, V.M. Chernyshev. Novosibirsk: Siberian University publishing house, 2019. 244 p. [In Russian].

4. Профориентация на медицинские профессии. Режим доступа: https://studbooks.net/1905917/meditsina/proforientatsiya meditsinskie professii.

Career guidance for medical professions. Available at: https://studbooks.net/1905917/meditsina/proforientatsiya meditsinskie professii. [In Russian].

5. Профессиональная ориентация школьников. Режим доступа: https://edunews.ru/proforientaciya/materials/dlya-shkolnikov.html

Career guidance for schoolchildren. Available at: https://edunews.ru/proforientaciya/materials/dlya-shkolnikov.html. [In Russian].

6. Айзман Р.И., Айзман Н.И., Суботялов М.А. Психофизиологические основы профориентации учащихся. Новосибирск: НГПУ, 2009. 154 с.

Aizman R.I., Aizman N.I., Subotyalov M.A. Psychophysiological bases of vocational guidance of students. Novosibirsk: NGPU, 2009. 154 p. [In Russian].

7. Полуянова Е.И. Эффективные формы и методы работы с обучающимися, их законными представителями, педагогическими работниками в области профориентации. Режим доступа: https://infourok.ru/effektivnie-formi-i-metodi-raboti-v-oblasti-proforientacii-2344655.html.

Poluyanova E.I. Effective forms and methods of working with students, their legal representatives, teachers in the field of career guidance. Available at: https://infourok.ru/effektivnie-formi-i-metodi-raboti-v-oblasti-proforientacii-2344655.html. [In Russian].

8. Пчелина И.В., Дьяченко В.Г. Профессиональная ориентация в подготовке врачей: Учебно-методическое пособие. Хабаровск: Издательский центр ДВГМУ, 2004. 145 с.

Pchelina I.V., Dyachenko V.G. Professional orientation in the training of doctors: Study guide. Khabarovsk: DVSMU publishing center, 2004. 145 p. [In Russian].

9. Домахина С.В., Антипкина М.А., Колдобанова Е.П. Профориентация школьников через реализацию волонтерских проектов. *Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр*

Федерального медико-биологического агентства». 2020; (8): 374–380.

Domakhina S.V., Antipkina M.A., Koldobanova E.P. Vocational guidance of students through the implementation of volunteer projects *Nauchnyye trudy FGBUZ «Sibirskiy okruzhnoy meditsinskiy tsentr Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva» = Scientific works of FGBUZ «Siberian District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency».* 2020; (8): 374–380. [In Russian].

10. Пять форматов профориентации, практикуемых во всем мире. Режим доступа: https://newtonew.com/school/world-class-proforientation.

Five formats of career guidance practiced all over the world. Available at: https://newtonew.com/school/world-class-proforientation. [In Russian].

11. Юданов А.В., Пляскина М.В. О роли и месте медицинских организаций в проведении профориентации для школьников. Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». 2020; (8): 194–199.

Yudanov A.V., Plyaskina M.V. On the role and place of medical organizations in conducting vocational guidance for schoolchildren. *Nauchnyye trudy FGBUZ* «Sibirskiy okruzhnoy meditsinskiy tsentr Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva» = Scientific works of FGBUZ «Siberian District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency». 2020; (8): 194–199. [In Russian].

12. Кружковая работа в школе. Режим доступа: https://www.menobr.ru/article/65451-qqq-18-m5-krujkovaya-rabota-v-shkole.

Circle work at school. Available at: https://www.menobr.ru/article/65451-qqq-18-m5-krujkovayarabota-v-shkole. [In Russian].

13. Родителям о профориентации. Режим доступа: sch16.pinsk.edu.by>main.aspxguid=43381.

Parents about career guidance. Available at: sch16. pinsk.edu.by>main.aspxguid=43381. [In Russian].

14. Сперанская Н.В. Профориентация школьников. Методическое пособие для классных руководителей. СПб, 2012. 34 с.

Speranskaya N.V. Professional orientation of schoolchildren. Methodological guide. Saint Petersburg, 2012. 34 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Владимир Михайлович Чернышев, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8929-8485,

e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru

Михаил Иванович Воевода, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X,

e-mail: office@iimed.ru

Роман Иделевич Айзман, д.б.н., проф., e-mail: aizman.roman@yandex.ru Анатолий Васильевич Юданов, к.м.н., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru Оксана Владимировна Стрельченко, к.м.н., e-mail: somc@fmbansk.ru

Светлана Владимировна Домахина, e-mail: nmk@medik-spo.ru

Information about the authors:

Vladimir M. Chernyshev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: office@iimed.ru

Roman I. Aizman, doctor of biological sciences, professor, e-mail: aizman.roman@yandex.ru

Anatoly V. Yudanov, candidate of medical sciences, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Oksana V. Strelchenko, candidate of medical sciences, e-mail: somc@fmbansk.ru

Svetlana V. Domakhina, e-mail: nmk@medik-spo.ru

Поступила в редакцию11.11.2020Received11.11.2020После доработки16.12.2020Revision received16.12.2020Принята к публикации25.01.2020Accepted25.01.2020

Заболеваемость, осложняющая течение беременности: сравнительная характеристика в Иркутской и Амурской областях

Я.А. Лещенко, А.А. Лисовцов

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований 665827, г. Ангарск, 12а, мкрн, 3

Резюме

Цель исследования — изучить и сравнить уровни, структуру, динамику показателей заболеваемости, осложняющей течение беременности, в Иркутской и Амурской областях в период с 2008 по 2018 г. Материал и методы. Использовали базы данных Росстата и региональных медико-информационных аналитических центров. Для оценки тенденций динамических рядов применяли однофакторный линейный регрессионный анализ по временному ряду. Результаты. Ведущие по частоте заболевания беременных: анемия, болезни мочеполовой системы, болезни системы кровообращения, болезни щитовидной железы. Наиболее высокие уровни заболеваемости регистрировались в Амурской области. Тенденции к росту распространенности отмечались по таким формам, как венозные осложнения у беременных, сахарный диабет. Тенденцию к снижению проявляли показатели распространенности болезней мочеполовой системы, болезней щитовидной железы, болезней системы кровообращения. Заключение. В Амурской области заболеваемость беременных была выше среднероссийского уровня и уровня Иркутской области по таким формам, как болезни мочеполовой системы, щитовидной железы и системы кровообращения. Во всех объектах наметилась тенденция к росту распространенности венозных осложнений, сахарного диабета, болезней щитовидной железы. Причиной этого могли стать кризисные явления в социально-экономической сфере, а также повышение уровня диагностики.

Ключевые слова: заболеваемость, осложняющая беременность, межрегиональный анализ, Иркутская область, Амурская область.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-013-00781.

Автор для переписки: Лещенко Я.А., e-mail: yaleshenko@gmail.com

Для цитирования: Лещенко Я.А., Лисовцов А.А. Заболеваемость, осложняющая течение беременности: сравнительная характеристика в Иркутской и Амурской областях. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (1): 140–148. doi: 10.18699/SSMJ20210115

Incidence complicating pregnancy: comparative characteristics in Irkutsk and Amur regions

Ya.A. Leshchenko, A.A. Lisovtsov

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research 665827, Angarsk, 12a microdistrict, 3

Abstract

Aim of the study was to investigate and compare the levels, structure, dynamics of indicators of morbidity complicating the course of pregnancy in the Irkutsk and Amur regions for the period 2008–2018. **Material and methods.** We used the databases of the Federal State Statistics Service and Medical Information Analytical Centers of the Irkutsk and Amur regions. To assess the trend of time series, we used one-way linear regression analysis. Time was independent variable. **Results.** Leading in the frequency of diseases of pregnant women: anemia, diseases of the genitourinary system, diseases of the circulatory system, thyroid disease. The highest incidence rates were recorded in the Amur Region. Trends in prevalence were noted in such forms as venous complications in pregnant women, diabetes mellitus. The prevalence of diseases of the genitourinary system, diseases of the thyroid gland, diseases of the circulatory system

showed a downward trend. **Conclusion.** In the Amur region, the incidence of pregnant women was higher than the average Russian level and the level in the Irkutsk region in such forms as diseases of the genitourinary system, thyroid disease and circulatory system diseases. In all objects, there has been a tendency to an increase in the prevalence of venous complications, diabetes mellitus and thyroid diseases. The reason for this could be a crisis in the socioeconomic sphere, as well as an increase in the level of diagnosis.

Key words: morbidity complicating pregnancy, interregional analysis, Irkutsk region, Amur region.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study was conducted with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, project No. 19-013-00781.

Correspondence: Leshchenko Ya.A., e-mail: yaleshenko@gmail.com

Citation: Leshchenko Ya. A., Lisovtsov A.A. Incidence complicating pregnancy: comparative characteristics in Irkutsk and Amur regions. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 140–148. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210115

Введение

Состояние здоровья беременных женщин является важнейшим фактором, определяющим медико-биологический статус новорожденных, а также качество здоровья и жизнеспособность потомства на всех этапах онтогенеза [1-4]. Заболеваемость, осложняющую течение беременности, можно рассматривать как один из основных индикаторов состояния репродуктивного потенциала женского населения. Системный трансформационный кризис 1990-2000-х годов, обусловивший снижение качества жизни, рост патологической пораженности женского населения, увеличение возраста беременных предопределили наблюдаемую в последующий период высокую частоту генитальной и экстрагенитальной патологии беременных [5]. Особенно важное значение состояние репродуктивного потенциала имеет в регионах Сибири и Дальнего Востока – обширных территориях, богатых всевозможными видами природных ресурсов, но обладающих крайне малочисленным населением.

Цель исследования — изучить и сравнить уровни, структуру, динамику показателей заболеваемости, осложняющей течение беременности, в Иркутской и Амурской областях в период с 2008 по 2018 г.

Материал и методы

В качестве источников информации использовали статистические базы данных Росстата [6], а также медико-информационных аналитических центров Иркутской и Амурской областей. Анализировали шесть форм заболеваний, включенных в медицинскую статистическую форму № 32: венозные осложнения, болезни мочеполовой системы, сахарный диабет, анемия, болезни систе-

мы кровообращения (БСК), болезни щитовидной железы (БЩЖ). Показатели общей заболеваемости беременных рассчитывали на 1000 лиц, закончивших беременность, распространенность отдельных форм болезней - как число зарегистрированных заболеваний на 100 женщин, закончивших беременность. Изучали генеральные совокупности беременных в Иркутской и Амурской областях, поэтому относительные показатели представлены в точечных характеристиках. Для оценки тенденций динамических рядов использовали однофакторный линейный регрессионный анализ по временному ряду. Заключение о наличии тренда делали при значениях уровня значимости p < 0.05 для полученного критерия F. Для определения доли вариации показателя, которую объясняет линейный тренд, использовали коэффициент детерминации (R²).

Результаты и их обсуждение

В период с 2008 по 2018 г. в Иркутской области отмечался умеренно выраженный тренд возрастания общей заболеваемости беременных $(R^2 = 0.481, F = 8.33, p = 0.018)$, значения показателя увеличились с 771,1 % в 2008 г. до 1226,7 % в 2018 г. В Амурской области отмечались резкие колебания уровня общей заболеваемости беременных; наиболее высокие скачкообразные подъемы значений показателя были зарегистрированы в 2010–2011 г. (1167,3–1393,5 %) и 2013–2014 гг. (1363,8-1566,2 %), когда уровень общей заболеваемости беременных превышал показатели по Иркутской области соответственно на 16,7–35,6 и 30,8-54,4 %. Самые низкие величины показателя отмечались в 2012 г. (971,3 ‰) и в 2016–2018 гг. (952,5-1047,1 %). Какого-либо тренда общей заболеваемости в данном регионе не выявлено $(R^2 = 0.20, F = 0.18, p = 0.681).$

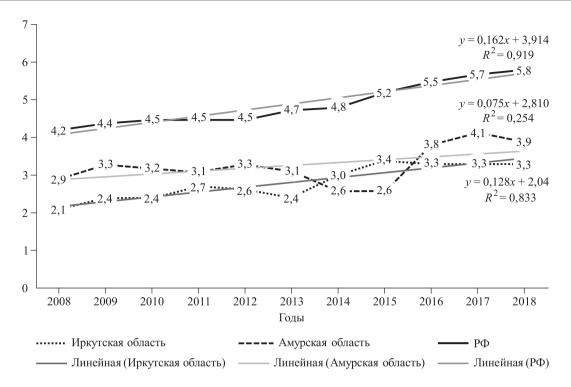


Рис. 1. Динамика показателей распространенности венозных осложнений среди беременных в Российской Федерации, Иркутской и Амурской областях (число беременных с венозными осложнениями на 100 лиц, закончивших беременность)

Fig. 1. Dynamics of the prevalence of venous complications among pregnant women in the Russian Federation, Irkutsk and Amur regions (the number of pregnant women with venous complications per 100 persons who completed pregnancy)

При сравнении уровней и динамики отдельных заболеваний, осложняющих беременность в Иркутской, Амурской областях и по Российской Федерации в целом, установлено следующее.

Венозные осложнения. В течение всего периода наблюдения по Российской Федерации в целом отмечался выраженный тренд роста распространенности венозных осложнений у беременных – с 4,2 до 5,8 % ($R^2 = 0,919$, F = 102,30, p < 0,001) (рис. 1). Значения данного показателя были значительно выше, чем в Амурской (2,6–4,1 %) и Иркутской (2,1–3,4 %) областях. При этом в Иркутской области отмечался выраженный тренд ($R^2 = 0,833$, F = 44,97, p < 0,001), который отсутствовал в Амурской области ($R^2 = 0,254$, F = 3,06, p = 0,114).

Болезни мочеполовой системы. В течение всего периода наблюдения показатели распространенности болезней мочеполовой системы в Амурской области (19,2–28,9 %) значительно превышали показатели по Иркутской области (12,7–17,3 %) (рис. 2). Среднероссийские показатели занимали промежуточное положение. Динамика среднероссийского показателя характеризовалась выраженной тенденцией к снижению

 $(R^2=0.888, F=71.40, p<0.001)$, в Иркутской области отмечался умеренный снижающийся тренд $(R^2=0.368, F=5.23, p=0.048)$. В Амурской области тенденций к росту или снижению заболеваемости не выявлено $(R^2=0.082, F=0.809, p=0.392)$.

Сахарный диабет. В первой половине периода наблюдения (2008-2013 гг.) распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД) по России и по двум сибирским регионам находилась практически на одном уровне (рис. 3). Во второй половине периода наблюдения (2014–2018 гг.) данная закономерность продолжалась в отношении показателей по РФ и Иркутской области, в то время как в Амурской области в 2016–2018 гг. заболеваемость резко увеличилась (с 2,1 до 14,6-13,9 %). В чем кроется причина этого явления нет полной ясности. Увеличение частоты выявляемости ГСД могло быть связано с активным внедрением современного протокола (клинических рекомендаций) по ГСД с введением новых диагностических критериев (информация Минздрава Амурской области). Влияние фактора усовершенствования диагностики на увеличение числа беременных с ГСД отмечают многие авторы [7–9].

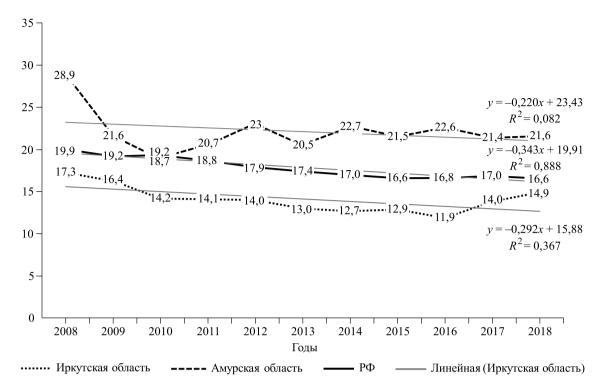


Рис. 2. Динамика показателей распространенности болезней мочеполовой системы среди беременных в Российской Федерации, Иркутской и Амурской областях (число беременных, страдавших болезнями мочеполовой системы, на 100 лиц, закончивших беременность)

Fig. 2. Dynamics of the prevalence rates of diseases of the genitourinary system among pregnant women in the Russian Federation, Irkutskand Amurregions (the number of pregnant women suffering from diseases of the genitourinary system per 100 persons who completed pregnancy)

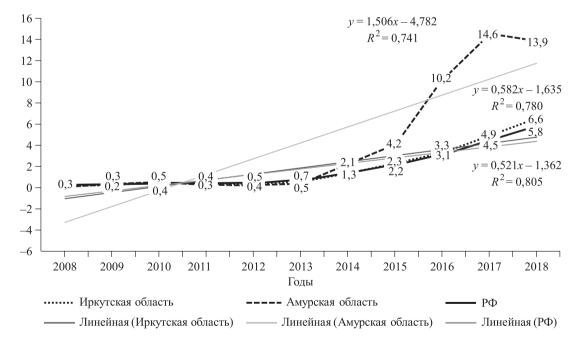


Рис. 3. Динамика показателей распространенности сахарного диабета среди беременных в Российской Федерации, Иркутской и Амурской областях (число беременных, страдавших сахарным диабетом, на 100 лиц, закончивших беременность)

Fig. 3. Dynamics of prevalence rates of diabetes mellitus among pregnant women in the Russian Federation, Irkutsk and Amur regions (the number of pregnant women with diabetes mellitus, per 100 persons who completed pregnancy)

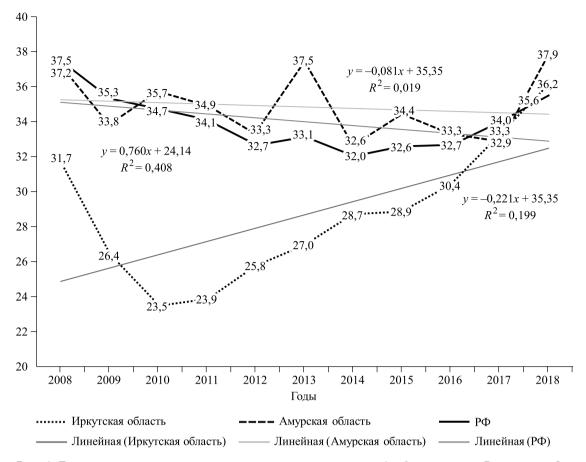


Рис. 4. Динамика показателей распространенности анемии среди беременных в Российской Федерации, Иркутской и Амурской областях (число беременных, страдавших анемией, на 100 лиц, закончивших беременность)

Fig. 4. Dynamics of the prevalence of anemia among pregnant women in the Russian Federation, Irkutsk and Amur regions (the number of pregnant women suffering from anemia per 100 persons who completed pregnancy)

Определенную роль, возможно, сыграло идущее с 2014 г. ухудшение социально-экономической ситуации (по которой Амурская область входит в число наиболее отсталых регионов страны – 67-е место в 2019 г. [10]), снижение уровня жизни вследствие введенных Западом санкций против России. Сочетанное действие обоих факторов могло произвести своеобразный синергический эффект. Значимые возрастающие тренды выявлены в Иркутской области ($R^2 = 0.780$, F = 31.97, p < 0.001), Амурской области ($R^2 = 0.742$, F = 25.84, p = 0.001) и по РФ в целом ($R^2 = 0.805$, F = 37.22, p < 0.001).

Анемия. Наиболее часто регистрируемым осложнением беременности является анемия [11]. В период исследования близкие значения показателя ее распространенности отмечались в Амурской области и в среднем по РФ, где значимых тенденций к росту или снижению заболеваемости не выявлено (рис. 4). Встречаемость данной патологии в Иркутской области была значительно меньше,

особенно в 2009–2012 гг. (на 25,2–55,8 %), в последующие годы она стала увеличиваться и в 2017–2018 гг. стала сравнимой со значениями в РФ и Амурской области. Эти изменения обусловили умеренный возрастающий тренд заболеваемости в Иркутской области ($R^2 = 0,408, F = 6,21, p = 0.034$).

Болезни щитовидной железы (БЩЖ). В период исследования близкие значения распространенности БЩЖ среди беременных отмечались в Иркутской области и в среднем по РФ (рис. 5). В динамике показателя по Иркутской области какого-либо значимого линейного тренда не выявлено ($R^2 = 0.013$, F = 0.119, p = 0.738), при том что его величина в начале и в конце периода наблюдения была больше (9,4–8,8 %), чем в середине периода (4,3–4,5 %). В динамике среднероссийского показателя значимого тренда также не выявлено ($R^2 = 0.3108$, F = 4.06, p = 0.075), в 2018 г. его значение составило 8,4 %. Наиболее высокий уровень распространенности БЩЖ сре-

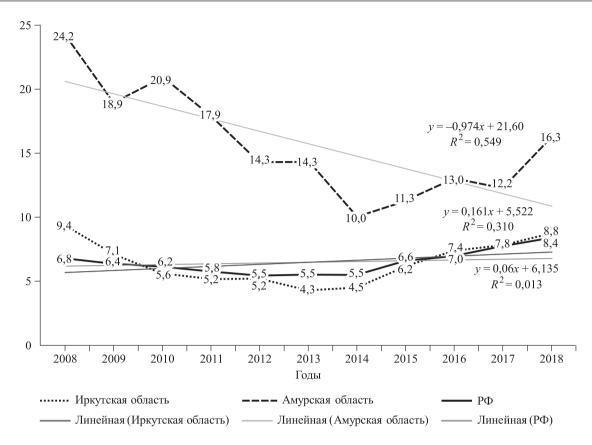


Рис. 5. Динамика показателей распространенности БЩЖ среди беременных в Российской Федерации, Иркутской и Амурской областях (число беременных, страдавших БЩЖ, на 100 лиц, закончивших беременность)

Fig. 5. Trends in the prevalence of thyroid diseases among pregnant women in the Russian Federation, Irkutsk and Amur regions (the number of pregnant women suffering from thyroid diseases, per 100 persons who completed pregnancy)

ди беременных отмечался в Амурской области. В этом регионе с 2008 по 2014 г. происходило выраженное снижение показателя (с 24,2 до 10,0 %), однако с 2015 г. уровень заболеваемости стал возрастать, особенно в 2018 г., когда он составил 16,3 %. Общий итог динамики показателя в регионе — умеренно снижающийся тренд ($R^2 = 0,550$, F = 10,98, p = 0,009).

На территории Амурской области, которая относится к йоддефицитным регионам, в течение ряда лет осуществляется мониторинг распространенности заболеваний эндокринной системы, в т.ч. йоддефицитных состояний, с разработкой и внедрением лечебных и профилактических мероприятий. Именно этими мерами, вероятно, обусловлено существенное снижение распространенности БЩЖ в этом регионе в 2008–2013 гг. В последующие годы (2014–2018) возникли и стали нарастать кризисные явления в экономике России [12], которые обусловили снижение качества жизни населения. В наибольшей степени это коснулось Амурской области, менее разви-

той в социально-экономическом отношении, чем большинство регионов Сибирского федерального округа, включая Иркутскую область [10]. Увеличение заболеваемости беременных с 2014 г. могло быть также связано с возросшим мониторингом и охватом наблюдением данного контингента специалистами-эндокринологами, повышением уровня диагностики йоддефицитных состояний, в данном случае — эндемического зоба.

Болезни системы кровообращения (БСК). В отношении распространенности БСК среди беременных наибольшие различия наблюдались между Иркутской и Амурской областями (рис. 6). Если значения показателя в Иркутской области в течение всего периода наблюдения (3,0–6,7 %) были меньше среднероссийского уровня (10,5–7,6 %), то в Амурской области, напротив, больше. Наиболее высокие значения показателя в Амурской области (15,1–20,8 %) регистрировали в первой половине периода (2008–2013 гг.), во второй половине периода он снизился до 10,2–12,7 %. Значимые снижающиеся тренды

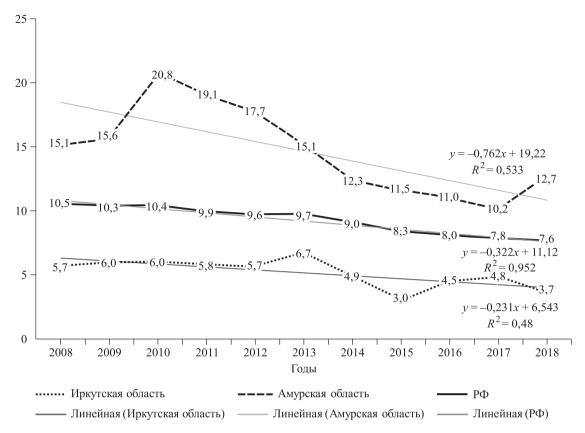


Рис. 6. Динамика показателей распространенности БСК среди беременных в Российской Федерации, Иркутской и Амурской областях (число беременных, страдавших БСК, на 100 лиц, закончивших беременность)

Fig. 6. Dynamics of prevalence rates of circulatory system diseases among pregnant women in the Russian Federation, Irkutsk and Amur regions (the number of pregnant women suffering from circulatory system diseases per 100 persons who completed pregnancy)

показателя выявлены в Иркутской области ($R^2 = 0.480$, F = 8.31, p = 0.018), Амурской области ($R^2 = 0.533$, F = 10.27, p = 0.011) и по России в целом ($R^2 = 0.952$, F = 180.43, p < 0.001).

Ранее показано, что в России наблюдается восточный вектор (градиент) снижения качества жизни населения, т.е. условия жизнедеятельности становятся все более неблагоприятными при движении от западных регионов России к восточным [13]. В соответствии с этой закономерностью наихудшие значения данного показателя и связанных с ним показателей общественного здоровья (смертность, продолжительность жизни) отмечались в регионах Сибирского федерального округа и еще в большей степени – в регионах Дальневосточного округа. Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что указанной закономерности подчиняются показатели заболеваемости беременных в Амурской области. В Иркутской области уровни распространенности заболеваемости беременных были близки к среднероссийским показателям или регистрировались на более низком уровне.

Заключение

В Амурской области в период наблюдения заболеваемость беременных была выше среднероссийского уровня и, в еще большей степени, — уровня по Иркутской области по таким формам, как болезни мочеполовой системы, щитовидной железы и системы кровообращения. Во всех изучаемых объектах в 2015–2018 гг. наметилась тенденция к росту распространенности среди беременных венозных осложнений, сахарного диабета, БЩЖ. Вероятной причиной такой динамики могли стать кризисные явления в социально-экономической сфере, а также повышение уровня диагностики указанных форм патологии.

Список литературы / References

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Наука, 2001. 638 с.

Barashnev Yu.I. Perinatal Neurology. Moscow: Science, 2001. 638 p. [In Russian]

2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Шалина Р.И. Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы. Акушерство и гинекология. 2005; 3: 3–7.

Savel'yeva G.M., Kurtser M.A., Klimenko P.A., Panina O.B., Sichinava L.G., Shalina R.I. Intranatal fetal health. Achievements and prospects. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2005; 3: 3–7. [In Russian].

3. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. М.: ЭКСМО, 2009. 167 с.

Radzinskiy V.Ye., Knyazev S.A., Kostin I.N. Obstetric risk. Moscow: EKSMO, 2009. 167 p. [In Russian].

4. Ким В.Л., Маринкин И.О., Соколова Т.М., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Кулешов В.М., Трунов А.Н. Особенности воспалительного процесса у беременных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии. Сиб. науч. мед. журн. 2017; 37 (1): 74–80.

Kim V.L., Marinkin I.O., Sokolova T.M., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Kuleshov V.M., Trunov A.N. Clinical features of inflammation in pregnant women with chronic pyelonephritis in remission. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2017; 37 (1): 74–80. [In Russian].

5. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 320 с.

Starodubov V.I., Sukhanova L.P. Reproductive problems of the demographic development of Russia. Moscow: Publishing House «Health Manager», 2012. 320 p. [In Russian].

6. Статистические базы данных Росстата. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/13721

Statistical databases of Rosstat. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/13721 [In Russian].

7. Сухих Г.Т., Краснопольский В.И., Рунихина Н.К. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология. 2013; 3: 5–9.

Sukhikh G.T., Krasnopol'skij V.I., Runikhina N.K. Transition to a new level of management of hypertensive and metabolic complications during pregnancy: current criteria for the diagnosis of gestational diabetes. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology.* 2013; 3: 5–9. [In Russian].

8. Peaceman A.M., Clifton R.G., Phelan S., Gallagher D., Evans M., Redman L.M., Knowler W.C., Joshipura K., Haire-Joshu D., Yanovski S.Z., Couch K.A.,

- Drews K.L., Franks P.W., Klein S., Martin C.K., Pi-Sunyer X., Thom E.A., van Horn L., Wing R.R., Cahill A.G., LIFE-Moms Research Group. Lifestyle interventions limit gestational weight gain in women with overweight or obesity: LIFE-Moms Prospective Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26 (9): 1396–1404. doi: 10.1002/oby.22250
- 9. Pastorino S., Bishop T., Crozier S.R., Granström C., Kordas K., Küpers L.K., O'Brien E.C., Polanska K., Sauder K.A., Zafarmand M.H., Wilson R.C., Agyemang C., Burton P.R., Cooper C., Corpeleijn E., Dabelea D., Hanke W., Inskip H.M., McAuliffe F.M., Olsen S.F., Vrijkotte T.G., Brage S., Kennedy A., O'Gorman D., Scherer P., Wijndaele K., Wareham N.J., Desoye G., Ong K.K. Associations between maternal physical activity in early and late pregnancy and offspring birth size: remote federated individual level meta-analysis from eight cohort studies. *BJOG*. 2018; 126 (4): 459–470. doi: 10.1111/1471-0528.15476
- 10. Рейтинг российских регионов по качеству жизни -2019. Режим доступа: https://ria.ru/20200217/1564483827.html

Rating of Russian regions by quality of life – 2019. Available at: https://ria.ru/20200217/1564483827.html [In Russian].

11. Удут Е.В., Сотникова Л.С., Бурмина Я.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Чайковский А.В., Ставрова Л.А. Эффективность комбинированной терапии анемии, осложняющей беременность. *Бюл. СО РАМН*. 2014; 34 (4): 115–121.

Udut E.V., Sotnikova L.S., Burmina Ya.V., Miroshnichenko L.A., Simanina E.V., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Chaykovskiy A.V., Stavrova L.A. Efficiency of combined therapy of anemia complicating pregnancy. *Byulleten'Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 34 (4): 115–121. [In Russian].

12. Аганбегян А.Г. Демографическая драма на пути перспективного развития России. *Народонаселение*. 2017; 20 (3): 4–23. doi:10.26653/1561-7785-2017-3-1

Aganbegyan A.G. Demographic drama on the path of the future development of Russia. *Narodonasele-nie = Population*. 2017; 20 (3): 4–23. [In Russian]. doi:10.26653/1561-7785-2017-3-1

13. Leshchenko Ya.A., Lisovtsov A.A. Changes in death rate in federal districts of Russia in the period of 1990–2017. Information Society: Health. Economics and Law: proc. international conf., march 11–13, 2019, Irkutsk. Irkutsk: Network Institute of Continuing Professional Education, 2019. 74–82.

Сведения об авторах:

Ярослав Александрович Лещенко, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5687-6966,

e-mail: yaleshenko@gmail.com

Александр Александрович Лисовцов, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2993-4563,

e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com

Information about the authors:

Yaroslav A. Leshchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5687-6966,

e-mail: yaleshenko@gmail.com

Alexandr A. Lisovtsov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2993-4563,

e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com

Поступила в редакцию	08.09.2020	Received	08.09.2020
После доработки	02.11.2020	Revision received	02.11.2020
Принята к публикации	26.01.2021	Accepted	26.01.2021