

ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ
ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Д КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

Том 65
3 • 2020

МАРТ

Журнал основан в январе 1955 г.

Почтовый адрес
ОАО «Издательство "Медицина"»
115088, Москва, Новоостановская ул.,
д. 5, строение 14
Телефон редакции:
8-495-430-03-63,
E-mail: clin.lab@yandex.ru
Зав. редакцией Л.А. Шанкина

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несут рекламодатели**

Художественный редактор
Е.М. Архипова

Сдано в набор 08.01.2020.
Подписано в печать 15.01.2020.
Формат 60 × 88%.
Печать офсетная.
Печ. л. 8,00
Уч.-изд. л. 9,67.

E-mail: oao-meditsina@mail.ru
WWW страница: www.medlit.ru

ЛР N 010215 от 29.04.97 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Журнал представлен в базе данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и в следующих международных информационно-справочных изданиях: Abstracts of Microbiology, Adis International Ltd Reactions Weekly, Chemical Abstracts (Print), Chemical Titles, EBCOhost Biological Abstracts (Online), Elsevier BV EMBASE, Elsevier BV Scopus, Excerpta Medica, Abstract Journals, Index Medicus, Index to Dental Literature, National Library of Medicine PubMed, OCLC Article First, OCLC MEDLINE, Reactions Weekly (Print), Thomson Reuters Biological Abstracts (Online), Thomson Reuters BIOSIS Previews, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's International Periodicals Directory.

Индекс 71442 — для подписчиков
Подписка через Интернет: www.aks.ru,
www.pressa-rf.ru
Подписка на электронную версию:
elibrary.ru

ISSN 0869-2084. Клин. лаб. диагностика.
2020. № 3. 137–200.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор А.Ю. МИРОНОВ

А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, В.В. ДОЛГОВ, Г.Н. ЗУБРИХИНА, А.А. ИВАНОВ, С.А. ЛУГОВСКАЯ, С.Г. МАРДАНЛЫ, В.Т. МОРОЗОВА, Л.М. СКУИНЬ, А.А. ТОТОЛЯН, Г.Г. ХАРСЕЕВА (ответственный секретарь), И.П. ШАБАЛОВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.Н. АРИПОВ (Ташкент), Т.В. ВАВИЛОВА (Санкт-Петербург), I. WATSON (Великобритания, Ливерпуль), А.Ж. ГИЛЬМАНОВ (Уфа), Д.А. ГРИЩЕНКО (Красноярск), В.С. ГУДУМАК (Кишинёв), Н.Г. ДАШКОВА (Москва), В.А. ДЕЕВ (Киев), Т.И. ДОЛГИХ (Омск), С.А. ЕЛЬЧАНИНОВА (Барнаул), А.В. ИНДУТНЫЙ (Омск), А. KALLNER (Швеция, Стокгольм), А.И. КАРПИЩЕНКО (Санкт-Петербург), К.П. КАШКИН (Москва), Г.И. КОЗИНЕЦ (Москва), А.В. КОЗЛОВ (Санкт-Петербург), В.Г. КОЛБ (Минск), Г.В. КОРШУНОВ (Саратов), Г.М. КОСТИН (Минск), А.Г. КОЧЕТОВ (Москва), Н.Е. КУШЛИНСКИЙ (Москва), Г.Г. ЛУНЕВА (Киев), А.Р. МАВЗЮТОВ (Уфа), В.Н. МАЛАХОВ (Москва), Д.Д. МЕНЬШИКОВ (Москва), Е.Н. ОВАНЕСОВ (Москва), Ю.В. ПЕРВУШИН (Ставрополь), И.В. ПИКАЛОВ (Новосибирск), Ю.П. РЕЗНИКОВ (Москва), Д.Б. САПРЫГИН (Москва), С.Н. СУПЛОТОВ (Тюмень), О.А. ТАРАСЕНКО (Москва), И.С. ТАРТАКОВСКИЙ (Москва), А.Б. УТЕШЕВ (Алматы), Л.А. ХОРОВСКАЯ (Санкт-Петербург), С.В. ЦВИРЕНКО (Екатеринбург), А.Н. ШИБАНОВ (Москва), В.Л. ЭМАНУЭЛЬ (Санкт-Петербург), Г.А. ЯРОВАЯ (Москва)



«Издательство "МЕДИЦИНА"»

ОАО ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"

THE ALL-RUSSIAN
ORGANIZATION
"THEORETICAL AND
PRACTICAL SOCIETY
OF SPECIALISTS
OF LABORATORY
MEDICINE"

D KLINICHESKAYA LABORATORNAYA diagnostika

Volume 65
3 • 2020

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

MARCH

The Journal is founded in 1955.

Mailing address:
Izdatelstvo "MEDITSINA"

115088, Moscow
Novoostapovskaya str., 5, building 14

Editorial office phone:

8-495-430-03-63,

E-mail: clin.lab@yandex.ru

Managing editor L.A. Shankina

The responsibility for credibility of
information contained in advertising materials
is accounted for advertisers

Art editor *E.M. Arkhipova*

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

WWW page: www.medlit.ru

LR № 010215 of 29.04.1997

All rights reserved. Any part of this edition can not
be entered computer memory nor be reproduced
with any other mode without preliminary permission
of editor in written form.

The Journal is presented in data base of the
Russian index of scientific quotation (RiNZ) and
in following I&R editions: Abstracts of Microbiology,
Adis International Ltd Reactions Weekly, Chemical
Abstracts (print), Chemical Titles, EBCOhost
Biological Abstracts (Online), Elsevier BV EM-
BASE, Elsevier BV Scopus, Excerpta Medica,
Abstract Journals, Index Medicus, Index to Dental
Literature, National Library of Medicine PubMed,
OCLC Article First, OCLC MEDLINE, Reactions
Weekly (Print), Thomson Reuters Biological Ab-
stracts (Online), Thomson Reuters BIOSIS Pre-
views, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's
International Periodicals Directory.

ISSN 0869-2084.

EDITOR BOARD:

Editor-in-Chief A.Yu MIRONOV

A.B. DOBROVOLSKYI, V.V. DOLGOV, G.N. ZUBRIKHINA,
A.A. IVANOV, S.A. LUGOVSKAYA, S.G. MARDAN-
LY, V.T. MOROZOVA, L.M. SKUIN', A.A. TOTOLYAN,
G.G. KHARSEEVA (executive editor), I.P. SHABALOVA

EDITORIAL COUNCIL:

A.N. ARIPOV (*Tashkent*), T.V. VAVILOVA (*Sankt-Peterburg*),
I. WATSON (*Great Britain, Liverpool*), A.Zh. GIL'MANOV
(*Ufa*), D.A. GRITCHENKO (*Krasnoyarsk*), V.S. GUDUMAK
(*Kishinev*), N.G. DASHKOVA (*Moscow*), V.A. DEEV (*Kiev*),
T.I. DOLGIKH (*Omsk*), S.A. ELCHANINOVA (*Barnaul*),
A.V. INDUTNY (*Omsk*), V.A. KALLNER (*Sweden, Stockholm*),
A.I. KARPITCHENKO (*Sankt-Peterburg*), K.P. KASHKIN
(*Moscow*), **G.I. KOZINEC** (*Moscow*), A.V. KOZLOV (*Sankt-
Peterburg*), V.G. KOLB (*Minsk*), G.V. KORSHUNOV (*Sara-
tov*), G.M. KOSTIN (*Minsk*), A.G. KOCHETOV (*Moscow*),
N.E. KUSHLINSKII (*Moscow*), G.G. LUNEVA (*Kiev*), A.R. MA-
VZYTOV (*Ufa*), V.N. MALACHOV (*Moscow*), D.D. MEN'SHIKOV
(*Moscow*), E.N. OVANESOV (*Moscow*), Yu.V. PERVUCHIN
(*Stavropol'*), I.V. PICALOV (*Novosibirsk*), Yu.P. REZNICOV
(*Moscow*), D.B. SAPRIGIN (*Moscow*), S.N. SUPLOTOV (*Tyu-
men'*), O.A. TARASENKO (*Moscow*), I.S. TARTAKOVSKIY
(*Moscow*), A.B. UTESHEV (*Almati*), L.A. KHOROVSKAYA
(*Sankt-Peterburg*), S.V. TSVIRENKO (*Ekaterinburg*),
A.N. SHIBANOV (*Moscow*), V.L. EMANUEL' (*Sankt-Peter-
burg*), G.A. YAROVAYA (*Moscow*)



ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА"

СОДЕРЖАНИЕ

БИОХИМИЯ

Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н.

Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (обзор литературы) 141

Бородулина Е.А., Яковлева Е.В.

Метаболизм железа в организме и показатели, отражающие его изменения при туберкулезе легких (обзор литературы) 149

Гладкова Е.В.

Биохимические предикторы нарушений метаболизма хрящевой ткани в диагностике ранних проявлений остеоартроза 155

Орлова Н.В., Подзолков В.И., Старокожева А.Я., Долдо Н.М., Миронова Е.В.

Изучение дефицита витамина D у машинистов железнодорожного транспорта 163

ГЕМАТОЛОГИЯ

Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Сытов А.В., Плужникова Н.А.

Характеристика анемического синдрома у онкологических больных с сепсисом в раннем послеоперационном периоде 169

Тепленький М.П., Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Лунева С.Н., Гасанова А.Г.

Показатели гемограммы, системы пероксидации и антиоксидантной защиты у детей с патологией тазобедренного сустава 174

ИММУНОЛОГИЯ

Потуткин Д.С., Типисова Е.В., Девятова Е.Н., Попкова В.А., Лобанов А.А., Андронов С.В., Попов А.И.

Уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы у населения Арктической зоны Российской Федерации при различном уровне дофамина в крови 179

МИКРОБИОЛОГИЯ

Каргальцева Н. М., Кочеровец В. И., Миронов А. Ю., Борисова О. Ю.

Метод получения гемокультуры при диагностике инфекции кровотока 185

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

Пушкин А. С., Лянг О. В., Ахмедов Т. А., Рукавишников С. А.

Значение диагностики *in vitro* в оказании медицинской помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля 191

Лейхтер С.Н., Малыгина О.Г., Бажукова Т.А.

Компетентностно-ориентированный экзамен по клинической лабораторной диагностике у студентов, обучающихся по специальности «Медицинская биохимия» 197

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Геннадия Ивановича Козинца

CONTENTS

BIOCHEMISTRY

Kit O.I., Gvaldin D.Yu., Omelchuk E.P., Timoshkina N.N.

Current views on predictors and biomarkers of early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer (review of literature) 141

Borodulina E.A., Yakovleva E.V.

Iron metabolism and indicators reflecting its changes in pulmonary tuberculosis (review of literature) 149

Gladkova E.V.

Biochemical predictors of cartilaginous tissue metabolic disorders for early osteoarthritis evidence diagnostics. 155

Orlova N.V., Podzolkov V.I., Starokozheva A.Ya., Doldo N.M., Mironova E.V.

Vitamin D deficiency study in railway drivers 163

HEMATOLOGY

Bлиндар V.N., Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Sytov A.V., Pluzhnikova N.A.

Characteristic of anemic syndrome in oncologic patients with sepsis in the early post-operative period 169

Teplen'kiy M.P., Matveeva E.L., Spirkina E.S., Luneva S.N., Gasanova A.G.

Hemogram indicators, peroxidation and antioxidant protection systems in children with hip joint pathology 174

IMMUNOLOGY

Potutkin D.S., Tipisova E.V., Devyatova E.N., Popkova V.A., Lobanov A.A., Andronov S.V., Popov A.I. Autoantibodies to thyroid

antigens levels in the population of the Russian Arctic at different levels of blood dopamine 179

MICROBIOLOGY

Kargaltseva N. M., Kocherovets V. I., Mironov A. Yu., Borisova O. Yu.

Method for obtaining blood culture while diagnosing bloodstream infection 18

LABORATORY SERVICE ORGANIZATION

Pushkin A.S., Lyang O.V., Ahmedov T.A., Rukavishnikova S.A.

The value of in vitro diagnostic testing in the provision of medical care to elderly patients with cardiovascular diseases 191

Leikhter S.N., Malygina O.G., Bazhukova T.A.

Competence-oriented exam in clinical laboratory diagnostics for students studying in the specialty «Medical Biochemistry» 197

OBITUARY

In memory of professor Gennadiy Ivanovich Kozinets

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕДИКТОРАХ И БИОМАРКЕРАХ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, 344037, Ростов-на-Дону, Россия

Антрациклиновые препараты эффективно применяются во многих терапевтических схемах, в том числе при раке молочной железы (РМЖ). Однако дозозависимый кардиотоксический эффект обуславливает определенные ограничения на их использование. Лабораторные тесты для прогнозирования риска и ранней диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (АОК), основанные на измерении активности и концентрации топоизомеразы 2β (Top2β), уровня тропонинов T и I (TnT и TnI), N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сохраняют свою актуальность, но осложняют стратификацию рисков низкой специфичностью. В последнее время растет число работ, посвященных исследованию новых биомаркеров АОК: галектин-3, растворимая форма ST-2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, sST-2) и миелопероксидаза (МПО). В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о классических маркерах АОК и результаты недавних исследований, посвященных новым предикторам. Проанализированы перспективы персонализированного подхода на основе комбинированного применения клинических, инструментальных методов и молекулярных предикторов/биомаркеров ранней диагностики АОК на примере пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: антрациклин-опосредованная кардиотоксичность; тропонины T и I; N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; галектин-3; растворимая форма ST-2; миелопероксидаза, рак молочной железы.

Для цитирования: Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н. Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 141-148. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-141-148>

Kit O.I., Gvaldin D.Yu., Omelchuk E.P., Timoshkina N.N.

CURRENT VIEWS ON PREDICTORS AND BIOMARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF ANTHRACYCLINE-MEDIATED CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 344037, Rostov-on-Don, Russia

Anthracyclines are effectively used in many therapeutic regimens for breast cancer (BC). However, the dose-dependent cardiotoxic effect causes certain limitations on their use. Laboratory tests for risk prediction and early diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity (ACIC) based on measuring the activity and concentration of topoisomerase 2β, the levels of troponins T and I (TnT and TnI), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, remain relevant, but complicate the risk stratification with low specificity. Recently, the number of works devoted to the study of new biomarkers ACIC has been growing: galectin-3, soluble ST-2 (sST-2), and myeloperoxidase (MPO). In this review we analyzed current understanding of the classical markers ACIC and the results of recent studies dedicated to new predictors.

Key words: anthracycline-induced cardiotoxicity; troponins T and I; N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor; galectin-3; soluble ST-2; myeloperoxidase, breast cancer.

For citation: Kit O.I., Gvaldin D.Yu., Omelchuk E.P., Timoshkina N.N. Current views on predictors and biomarkers of early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer (review of literature). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 141-148 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-141-148>

For correspondence: Gvaldin Dmitry Yuryevich, Cand. Sc. Biology, scientific researcher at the molecular oncology laboratory of RRIO; email: 89dmitry@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgments. Funding was provided as part of the state assignment «Molecular genetic predispositions for cardiovascular complications in patients with breast cancer subjected to drug therapy».

Information about authors:

Kit O.I. – orcid.org/0000-0003-3061-6108
Gvaldin D.Yu. – orcid.org/0000-0001-8633-2660
Omelchuk E.P. – orcid.org/0000-0003-0786-9684
Timoshkina N.N. – orcid.org/0000-0001-6358-7361

Received 19.11.2019
Accepted 20.12.2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время занимают второе место по эпидемиологии и смертности среди пациентов, перенесших рак, и первое среди перенесших рак молочной железы [1]. Кроме того, одним из важных факторов риска развития АОК является женский пол. Современные методы ранней диагностики, новые стратегии системной неоадьювантной и адьювантной терапии позволили снизить уровень смертности от рака молочной железы, который, тем не менее, остается ведущей онкологической патологией женского населения России (21,2% согласно статистическим данным по заболеваемости за 2017 г.) [2]. В то же время, высокая выживаемость позволила обнаружить кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии и повышение уровня смертности по причине сердечно-сосудистых осложнений [3].

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов обладает широким спектром клинических проявлений: диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка, сердечная недостаточность, гипертония, вазоспастическая и тромбозомболическая ишемия, а также аритмия [4,5]. Несмотря на разнообразие химиотерапевтических агентов, наиболее часто применяемыми в терапии РМЖ и широко изученными остаются антрациклиновые препараты и трастузумаб. Их применение сопряжено с различными механизмами развития кардиотоксичности, в связи с чем выделяют кардиотоксичность 1 типа или АОК и кардиотоксичность 2 типа или трастузумаб-опосредованную кардиотоксичность (см. таблицу) [6].

АОК может быть острой, подострой и хронической. В свою очередь хроническую кардиотоксичность подразделяют на раннюю и позднюю [7]. Острая АОК является редкой и обратимой. Она возникает в ходе антрациклиновой терапии или в течение недели после завершения последнего курса и проявляется в виде временной аритмии, наджелудочковой тахикардии, перикардального миокардита и острой недостаточности левого желудочка. Для острой формы АОК характерны неспецифический ST-сегмент или аномалия зубца Т на электрокардиограмме [8].

Подострая АОК развивается в течение нескольких дней или недель после завершения последнего курса

химиотерапии и протекает в виде острой сердечной недостаточности, миокардита и перикардита [9].

Ранняя хроническая АОК возникает в течение года после завершения антрациклиновой терапии. Для нее характерна систолическая или диастолическая желудочковая дисфункция с развитием дилатационной кардиомиопатии и уменьшением массы и стенки левого желудочка. Возможны также и другие проявления: нарушения ритма и проводимости сердца, повреждения сердечных клапанов и снижение сократимости [10].

Клинические симптомы поздней АОК обнаруживаются только спустя годы после завершения химиотерапии. Для данной формы свойственен скрытый бессимптомный характер протекания на протяжении длительного периода, после которого происходит манифестация дилатационной и рестриктивной кардиомиопатии и в конечном итоге развивается застойная сердечная недостаточность. Поздняя АОК отличается высокой смертностью пациентов – более 50% [10].

Известно, что после манифестации симптомов АОК очень трудно добиться положительного результата лечения, и прогноз у пациента ухудшается [11]. В связи с этим безусловна актуальность поиска биомаркеров, позволяющих выявить характерные патофизиологические изменения до появления первых симптомов. В настоящем обзоре рассмотрены классические маркеры АОК и результаты недавних исследований, посвященных новым предикторам, дана сравнительная характеристика их прогностической значимости.

Топоизомераза 2β. ДНК-топоизомеразы являются необходимыми ферментами для жизнеспособности клеток. Они регулируют топологическое состояние ДНК при транскрипции, репликации и рекомбинации. Топоизомеразы можно разделить на 2 типа: топоизомеразы 1 (Тор1) и топоизомеразы 2 (Тор2). Тор2 или гираза с одной стороны, контролирует целостность ДНК, не осуществляя суперскручивание при наличии хотя бы одного разрыва цепи, и наоборот, создает двухцепочечные разрывы для раскручивания петель ДНК. Тор2 в клетках млекопитающих представлена в виде двух изоформ – Тор2α и Тор2β. Тор2α экспрессируется только в пролиферирующих и опухолевых клетках и играет важную роль в событиях клеточно-

Основные различия между антрациклин-опосредованной и трастузумаб-опосредованной кардиотоксичностью

Критерий	Антрациклин-опосредованная кардиотоксичность (1 тип)	Трастузумаб-опосредованная кардиотоксичность (2 тип)
Факторы риска	Высокая однократная доза; применение лучевой терапии; комбинированное лечение; время инфузии препарата менее 30 мин; женский пол; молодой (<30 лет) или пожилой возраст (>60); наличие ССЗ	Предшествующие курсы антрациклиновой химиотерапии; комбинированное лечение; возраст более 50 лет; наличие ССЗ
Механизм	Ингибирование топоизомеразы IIβ, в сочетании с двухцепочечными разрывами ДНК, ингибирование репарационной системы ДНК, некроз и апоптоз миоцитов в результате окислительного стресса	Ингибирование системы HER2-нерейгулина, нарушение эндогенной модуляции окислительного стресса, вызывающее дисфункцию миоцитов
Эффект дозы	Кумулятивный, дозозависимый	Независимый от дозы
Заболеваемость	3-48%	7-27%
Обратимость	Необратима (за исключением острой формы)	Обратима

го цикла, таких как репликация ДНК, конденсация/деконденсация хромосом и сегрегация сестринских хроматид [12]. Доксорубин, а также другие Top2-противоопухолевые препараты такие, как этопозид, амсакрин и митоксантрон, нацелены на обе изоформы. Противоопухолевая активность доксорубина обусловлена образованием тройного комплекса топоизомеразы 2-доксорубин-ДНК, а высокая эффективность доксорубина сопряжена с повышенной экспрессией Top2 α в опухолевых клетках. Известно, что Top2 β присутствует во всех типах клеток и в отличие от Top2 α экспрессируется в сердце [13].

Top2 β является наиболее физиологически релевантной мишенью антрациклиновых препаратов в ткани сердца. Кардиомиоцит-специфическая делеция Top2 β защищает кардиомиоциты от доксорубин-индуцированных двухцепочечных разрывов ДНК и транскриптомных изменений, которые ответственны за дефектный митохондриальный биогенез и формирование активных форм кислорода [14]. На клеточных линиях кардиомиоцитов Y.L. Lu и соавт. [15] продемонстрировали, что разрывы ДНК, вызванные антрациклиновыми препаратами, и гибель клеток зависят от наличия Top2 β . В дальнейших исследованиях было показано, что дексразоксан, обладающий кардиопротекторными свойствами, снижает концентрацию Top2 β в сердце [16].

Согласно G. Kersting и соавт. [17] активность Top2 β коррелирует с апоптотическим ответом в периферических лейкоцитах при воздействии доксорубина, в связи с чем можно предположить, что его высокая активность сопряжена с высокой частотой двухцепочечных разрывов ДНК и высокой вероятностью p53-опосредованного апоптоза. Исследователи также предположили, что изменения экспрессии Top2 β в нормальных тканях могут определять тяжесть побочных эффектов [17]. В итоге, уровень экспрессии Top2 β не отличается высокой специфичностью, но может использоваться в сочетании с другими показателями для прогнозирования риска развития АОК.

Тропонины Т и I. Тропоновый комплекс является компонентом тонких филаментов скелетных и сердечных мышц. Он состоит из трех субъединиц – тропонина I, T и C и играет важную роль в мышечной деятельности. TnI – гибкий белок, который может изменять свою конформацию для взаимодействия с тропонином C, тропонином T, а также актином. У человека TnI экспрессируется в трех изоформах: быстрая и медленная скелетные изоформы, а также сердечная изоформа. Медленная скелетная изоформа экспрессируется в сердечной ткани во время эмбрионального развития, но с возрастом замещается сердечной изоформой. Последняя является единственной изоформой, которая экспрессируется во взрослом сердце в физиологических условиях. TnI функционирует как ингибитор АТФазной активности актомиозинового комплекса и препятствует сокращению сердечной мышцы при нарушении связывания ионов кальция с TnC [18].

TnT является специфичным для поперечнополосатой мускулатуры белком с молекулярной массой 31-36 кДа, который служит структурным «клеем»

для тропонинового комплекса, тропомиозина и филаментов актина. Подобно TnI, он также имеет три изоформы: быструю и медленную скелетную изоформу и сердечную изоформу. Экспрессия трех изоформ в поперечнополосатой мускулатуре взрослого регулируется строго в соответствии с типами мышечных волокон [19].

Являясь одним из ключевых регуляторов сердечного сокращения, тропониновый комплекс играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Одной из причин последней является снижение чувствительности сердечной мышцы к Ca²⁺, что приводит к снижению силы сокращения и систолической функции сердца [20]. Уровень TnT и TnI в плазме крови считается высокочувствительным показателем для ранней диагностики острой АОК. Концентрация TnT и TnI в плазме крови возрастает через 3-6 ч после повреждения миокарда и сохраняет высокий уровень на протяжении 7-10 дней [21].

Результаты большинства исследований свидетельствуют, что повышение уровней тропонинов в плазме крови предшествуют изменениям фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). D. Cardinale и соавт. [22] оценивали изменение уровня TnI у 703 пациентов, у которых преобладающими нозологиями были РМЖ или лимфома. Они установили, что стойкое повышение данного показателя в плазме крови, измеренное в течение 72 ч после применения химиотерапевтических препаратов и через 1 мес после завершения последнего курса, коррелировало с высоким риском (84%) развития АОК по сравнению с пациентами с временным повышением или отсутствием повышения концентрации TnI. Авторы диагностировали кардиотоксичность в случае внезапной смерти от остановки сердца, острого отека легких, сердечной недостаточности, бессимптомного снижения ФВЛЖ ($\geq 25\%$) или опасной для жизни аритмии [22]. Ранее M.T. Sandri и соавт. [23] обнаружили, что после применения высокодозной антрациклиновой химиотерапии у пациентов с высоким содержанием TnI наблюдалось снижение ФВЛЖ после первого месяца лечения и затем более выраженное в течение следующих месяцев (от -6,8% после 1 мес до -18,2% после 12 месяцев). В. Ку и соавт. [24] в своей работе отметили следующую закономерность: пациенты с повышением уровня TnI на величину SD имели наибольший прогнозируемый риск кардиотоксичности (34,2% через 15 мес) с небольшой разницей прогнозируемого риска при увеличении уровня в диапазоне 10 – 50 перцентилей (23,6% через 15 мес после лечения).

Известно, что уровень TnT в плазме крови повышается через 4-6 ч от начала инфаркта миокарда и достигает пика через 24 часа. В исследовании пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, принимавших антрациклиновые препараты, было обнаружено, что у 34,1% больных концентрация TnT в плазме крови значительно возросла после завершения терапии по сравнению с исходным уровнем и уровнем после первого курса терапии. После завершения терапии результаты электрокардиографии свидетельствовали о снижении отношения E/A и увеличение времени изоволюметрического расслабления

у пациентов с высоким содержанием TnT в плазме крови [25].

Позднее в работе А. Bisoc и М. Radoi [26] было показано, что повышение TnT через 3 мес после антрациклиновой терапии связано с высоким риском развития кардиомиопатии в течение 6 мес и депрессией сегмента ST.

Анализируя результаты исследований, посвященных определению концентрации тропонинов в плазме крови, можно заключить следующее: данный показатель позволяет, по крайней мере, за три месяца предсказать дисфункцию левого желудочка, оценить степень и тяжесть ДД. Положительные тропониновые тесты через месяц после завершения терапии сопряжены с 85% вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений в течение первого года наблюдения; при отрицательных тропониновых тестах 99% больных имеют наименьший риск развития АОК (по крайней мере, в течение года после лечения) [27].

Тем не менее, тропониновые тесты имеют некоторые недостатки: пиковые значения обнаруживаются через различные интервалы времени после высокодозной химиотерапии, поэтому возникает необходимость в повторных исследованиях. Также невозможно определить момент времени, когда при отрицательном результате специфичность достигнет 100% без дальнейшей секреции тропонина [6].

N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. Мозговой натрийуретический пептид или натрийуретический пептид В типа (BNP) синтезируется в миоцитах сердца в виде прогормона, состоящего из 134 аминокислот, который впоследствии подвергается протеолизу с образованием пропептида из 108 аминокислот. В ответ на соответствующий стимул про-BNP протеолитически расщепляется до биологически активного зрелого BNP и неактивного NT-proBNP, который секретируется в кровоток. Хотя BNP экспрессируется как в ткани предсердия, так и в миокарде правого желудочка, самые высокие его концентрации обнаружены в миокарде левого желудочка [28]. BNP обладает паракринным свойством и способен регулировать кровяное давление за счет подавления вазопрессин/антидиуретического ответа, расслабления гладкомышечных клеток сосудов, увеличения клубочковой фильтрации, ингибирования реабсорбции натрия [29]. Он минимизирует влияние симпатической нервной системы на сердце путем инактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30]. BNP подавляет воспалительные процессы и препятствует ремоделированию сосудов за счет: снижения активности матриксных металлопротеиназ, факторов роста; ингибирования сигнальных путей NF-κB и MAPK и уменьшения экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α). BNP и NT-proBNP секретируются в ответ на растяжение стенки желудочка [31] и поэтому используются в качестве маркеров желудочковой дисфункции [32]. Уровень NT-proBNP повышается при симптомных и бессимптомных случаях дисфункции левого желудочка. Кроме того, высокая концентрация данного маркера связана с ранним проявлением кардиомиопатии [33].

Согласно данным S.E. Lipshultz и соавт. [34], увеличение уровня NT-proBNP, обнаруженное в первые 90 дней лечения антрациклинами (доксорубицином), было достоверно связано с изменениями в толщине стенки левого желудочка. В работе E. Gimeno и соавт. [35] было показано, что при повышении концентрации NT-proBNP до 900 пг/мл и выше увеличивается риск внезапной смерти от остановки сердца у пациентов с неходжкинской лимфомой, проходивших терапию по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубин, онковин, преднизалон). Авторы предположили, что определение уровня NT-proBNP следует проводить до начала химиотерапии [35].

М.Т. Sandri и соавт. [36] сообщали, что у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP через 72 ч после окончания приема высокодозной химиотерапии наблюдалось развитие сердечной недостаточности в течение 12 мес наблюдения после начала приема. В своем исследовании F. De Iuliis и соавт. [37] также отмечали, что концентрация NT-proBNP у пациентов, получавших антрациклиновую терапию (с трастузумабом или без него), была значительно повышена через 3 мес, 6 мес и 1 год после лечения и до того, как стали очевидными эхокардиографические признаки снижения ФВЛЖ. Авторы заключили, что данный показатель может использоваться в ранней диагностике АОК и обладать большей чувствительностью по сравнению эхокардиограммой [37].

Галектин-3. Галектины представляют собой группу эволюционно консервативных белков, способных связывать β-галактозиды. Они участвуют в регуляции сплайсинга пре-mРНК, апоптоза, клеточного цикла, деления, а также реализуют антибактериальную функцию [38]. На данный момент известно о 16-ти галектинах млекопитающих. Наибольший интерес представляет галектин-3, структурно уникальный член семейства: в дополнение к домену распознавания углеводов он содержит N-концевой домен, посредством которого он способен образовывать олигомеры. В зависимости от локализации галектин-3 может оказывать как апоптотический, так и антиапоптотический эффект. Внеклеточный галектин-3 участвует в апоптозе Т-лимфоцитов через активацию каспазы-9 [39]. Внутриклеточный галектин-3 образует комплекс с фосфолипид-связывающим белком синексина, который транспортируется в митохондрии, где связывается с антиапоптотическим Bcl-2 и препятствует высвобождению цитохрома С [40]. Олигомеризация галектина-3 опосредует активацию/деактивацию клеток иммунного ответа, проникновение иммунных клеток в ткани, а также адгезию к сосудистой стенке тремя известными способами: кластеризация рецепторов, образование «решетки» и межклеточные взаимодействия [40,41].

Не так давно галектин-3 был рассмотрен в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования ранней или поздней хронической кардиотоксичности [42]. Для оценки прогностической роли галектина-3 В. Ку и соавт. [24] исследовали образцы крови пациенток с РМЖ до и после химиотерапии с доксорубицином, таксанами и/или трастузумабом с пери-

одическим наблюдением через 3, 6, 9, 12, 15 мес с первого дня лечения. Показано, что увеличение уровня галектина-3 было незначительным и не коррелировало с развитием АОК, которую диагностировали при снижении ФВЛЖ [24].

Оценивали также возможность использования данного теста в качестве прогностического маркера поздней хронической АОК в перекрестном исследовании онкопатологий у детей, перенесших антрациклиновую терапию [43]. Несмотря на то, что у пациентов, получавших антрациклиновую дозу выше 300 мг/м², наблюдались изменения толщины стенки левого желудочка, повышенное напряжение его стенки и высокий индекс производительности миокарда, корреляции между уровнем галектина-3 и эхокардиографическими изменениями обнаружено не было [43].

На данный момент сравнительно небольшое число исследований посвящено оценке прогностической значимости уровня галектина-3. Так, до сих пор неизвестно влияние различных доз антрациклиновых препаратов на его концентрацию. Однако поскольку галектин-3 является биомаркером миокардиального фиброза, возможно, более чувствительные методы визуализации, которые используются в диагностике фиброза (в частности, магнитно-резонансная томография сердца), могут продемонстрировать корреляцию с данным показателем.

Растворимый ST-2. ST-2 (suppression of tumorigenicity-2) является рецептором интерлейкина-33 (ИЛ-33) и представлен двумя изоформами – растворимый ST-2 (sST-2) и трансмембранный рецептор ST2L. Растворимый ST-2 секретируется несколькими типами клеток, в том числе фибробластами, кардиомиоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, в ответ на воспалительную реакцию, ишемию, некроз или апоптоз [44]. Недавние исследования показали, что ST2L способен повышать жизнеспособность клеток после ишемии за счет взаимодействия с ИЛ-33 и ингибирования NF-κB в фибробластах и иммунных клетках, что препятствует развитию митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, воспаления и фиброза. sST-2 может связываться с комплексом ST2L/ИЛ-33 и нивелировать кардиопротекторный эффект, описанный выше [45]. Известно, что он участвует в регуляции активности тучных клеток, Т-хелперов (CD4⁺) 2 типа, а также продукции Th2-ассоциированных цитокинов [46]. В ряде исследований показаны провоспалительные свойства sST-2 при астме, фиброзе легких, ревматоидном артрите, сепсисе и онкозаболеваниях [47-51].

В последнее время sST-2 рассматривается в качестве биомаркера острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Гипертрофия сердца, фиброз и желудочковая дисфункция связаны с изменением уровня sST-2 в плазме крови. В исследовании, включавшем 145 пациентов, при повышении концентрации sST-2 риск сердечной недостаточности возрастал в 4 раза [45]. Н. Sawaya [52] и S.H. Armenian [53] в своих работах оценивали прогностическую роль sST-2 для ранней и поздней хронической кардиотоксичности. В обоих исследованиях было показано, что концентрация sST-2 была выше в группах паци-

ентов, перенесших химиотерапию, по сравнению с контрольной группой.

В исследовании Н. Sawaya и соавт. [52] у пациентов с РМЖ, у которых впоследствии были диагностированы признаки развития АОК, исходные концентрации sST-2 (до применения антрациклиновой терапии) были в 1,6 раз выше по сравнению с референсными значениями в плазме крови контрольной группы [52]. Результаты свидетельствуют об эффективности данного теста для определения риска развития АОК, который может быть обнаружен до лечения антрациклинами [52].

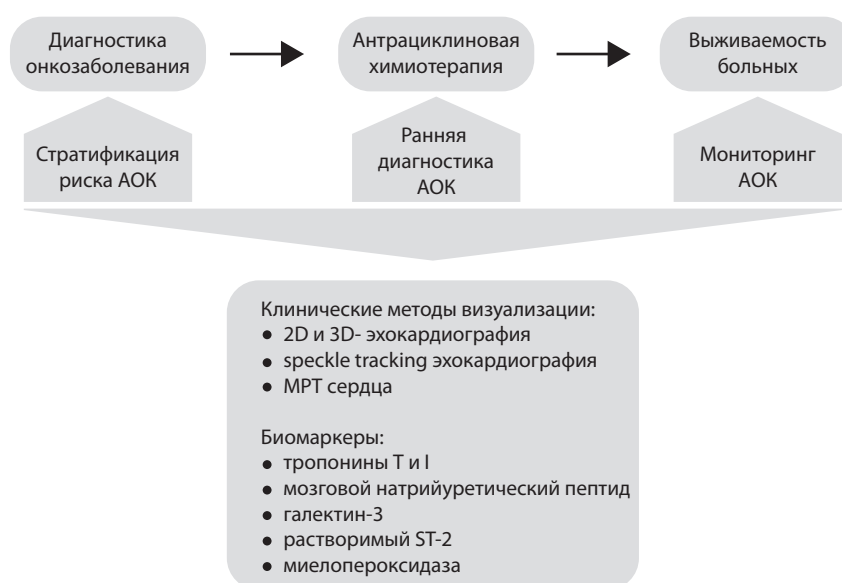
В настоящий момент аналогично тропонинам sST-2 рассматривается в качестве прогностического маркера, но для рутинного использования в лабораторной практике необходимы дальнейшие его исследования.

Миелопероксидаза. Миелопероксидаза – фермент, секретируемый во внеклеточное пространство полиморфноядерными лейкоцитами, который катализирует образование гипохлорита из хлорида и перекиси водорода. Гипохлориты, продуцируемые МПО, оказывают бактерицидное воздействие на микроорганизмы [54]. Однако при воспалительном процессе повышение активности МПО обуславливает атерогенное и прооксидантное воздействие на ткани сердца, вызывая перекисное окисление липидов, утилизацию оксида азота и ингибирование синтазы оксида азота [55].

Высокий уровень МПО в плазме крови пациентов с острым коронарным синдромом свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Также высокая концентрация данного фермента связана с риском развития тяжелой формы сердечной недостаточности [56]. Поскольку окислительный стресс является одним из ключевых механизмов АОК, вполне возможно, что повышение концентрации МПО сопряжено с приемом антрациклиновых препаратов и последующей сердечной дисфункцией, о чем свидетельствуют недавние исследования [57].

Согласно результатам В. Ку и соавт. [24], у пациентов с изменениями уровня МПО в диапазоне 10-50 процентилей статистически значимых различий в вероятности развития АОК обнаружено не было с учетом разных периодов наблюдения. Однако изменение уровня МПО на величину 90-го перцентиля было связано с повышением риска развития АОК до 36,1% через 15 мес после лечения. Авторы также сообщали о корреляционной взаимосвязи между увеличением исследуемого показателя через 3 месяца и первыми признаками развития АОК [24]. М. Putt и соавт. [57] установили, что у больных с РМЖ, принимавших трастузумаб и доксорубин, в течение 15 мес на фоне повышения уровня МПО в диапазоне 75-90-го перцентиля относительный риск АОК составлял 1,1–1,6. На сегодняшний день сведения о прогностической ценности данного показателя ограничиваются вышеупомянутыми работами.

Заключение. Несмотря на значительный объем исследований в области онкокардиологии, остаются нерешенными вопросы, связанные с прогнозированием и диагностикой антрациклин-опосредованной кардиотоксичностью. Какие биомаркеры обладают



Интегральная схема, отражающая необходимость использования биомаркеров в сочетании с клиническими методами визуализации в стратификации рисков, ранней диагностике и мониторинге АОК.

наибольшей прогностической ценностью? Воспроизводимы ли исследования данных предикторов и могут ли быть реализованы в клинико-диагностических лабораториях? Каковы оптимальные сроки и частота применения прогностических тестов?

Выделение группы риска больных до применения терапии позволит химиотерапевтам подобрать оптимальную схему лечения. Результаты современных прогностических тестов способны дополнить инструментальные методы визуализации (2D и 3D-эхокардиография, speckle tracking эхокардиография и МРТ сердца) и быть эффективными на стадии диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых изменений. Исходя из представленных результатов анализа литературы, мы предлагаем следующую концептуальную схему, определяющую роль и место определения рассмотренных биомаркеров в диагностике и предсказании возникновения АОК (см. рисунок).

Как клинические инструментальные методы, так и лабораторные прогностические тесты имеют свои ограничения, которые можно нивелировать оптимальным сочетанием подходов с учетом индивидуальных особенностей пациента. Так, в исследовании В. Ку и соавт. [24] установили, что сочетание тестов, основанных на определении уровня TnI и МПО, позволяет точнее оценить вероятность развития АОК по сравнению с анализом отдельных показателей. Необходимо помнить, что эффективность маркеров зависит от типа АОК и ее клинического проявления. Золотым стандартом для прогнозирования хронической сердечной недостаточности принято считать BNP и NT-proBNP. Однако для прогнозирования АОК, выраженной в форме острого коронарного синдрома, в качестве биомаркера лучше подходит уровень МПО в плазме крови. Определение данных показателей подразумевает использование общедоступных и методологически простых наборов для иммуноферментного анализа, что значительно повышает возможность вне-

дрения вышеупомянутых тестов в клинико-лабораторную практику. Альтернативным методом является мультиплексный анализ, основанный на технологии х-МАР. К его преимуществам следует отнести: одновременное определение широкого спектра аналитов в одном образце, снижение трудовых ресурсов и времени анализа, относительно низкая стоимость. Средняя рыночная стоимость определения 40 аналитов в расчете на одного пациента вполне сопоставима со стоимостью эхокардиографии сердца.

В интенсивно развивающейся области кардионкологии биомаркеры и клинические методы визуализации представляют собой основной инструмент для оценки риска диагностики и мониторинга АОК. Будущее персонализированной медицины определяют рандомизированные контролируемые исследования новых прогностических биомаркеров кардиотоксичности и неинвазивных методов визуализации.

Финансирование. Финансирование осуществлялось в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, подвергнутых лекарственной терапии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1,3,4,6-10,12-17,19,21-28, 31-39, 41-58 см. REFERENCES)

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Дженкова Е.А., Кательницкая О.В., Шихлярова А.И., Сагакянц А.Б. и др. Кардиотоксичность – проблема современной онкологии. *Cardiometry*. 2018;13: 8-14.
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15 (1): 50–7.
- Катруха И.А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции. *Успехи биологической химии*. 2013;53:149–94.

20. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Тропонины в диагностике инфаркта миокарда. *Поликлиника*. 2015;1-2: 15-6.
29. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1): 117-27.
30. Иванова С.В., Нестерова Е.А. Семейство натрийуретических пептидов. Возможности применения в поликлинической практике. *Медицинский совет*. 2014; 2:77-81.
40. Драпкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9): 96-102.

REFERENCES

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow:NMRRP P.A. Hertsen; 2018. (in Russian)
3. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(1): 63-75.
4. Nicolazzi M.A., Camicelli A., Fuorlo M., Scaldaferrì A., Masetti R., Landolfi R., Favuzzi A.M.R. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(7): 2175-85.
5. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dzhenskova E.A., Katel'nickaya O.V., Shikhlyarova A.I., Sagakyants A.B. et al. Cardiotoxicity is a problem of modern oncology. *Cardiometry*. 2018;13: 8-14. (in Russian)
6. Srikanthan K., Klug R., Tirona M., Thompson E., Visweshwar H., Puri N., Shapiro J., Sodhi K. Creating a Biomarker Panel for Early Detection of Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients. *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2017;8(3): pii: 507.
7. Cai F., Luis M.A.F., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C., Biskup E. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol. Clin. Oncol.* 2019;11(1):15-23.
8. Horacek J.M., Jakl M., Horackova J., Pudil R., Jebavy L., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp. Oncol.* 2009;31(2):115-7.
9. Manrique C.R., Park M., Tiwari N., Plana J.C., Garcia M.J. Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2017;11:1179546817697983.
10. Santos D.S., Goldenberg R.C. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. *IntechOpen*: Tan W.; 2018:3-24.
11. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev*. 2016;15 (1): 50-7. (in Russian)
12. Hevener K., Verstak T.A., Lutat K.E., Riggsbee D.L., Mooney J.W. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta Pharm. Sin. B*. 2018;8(6): 844-61.
13. Marinello J., Delcuratolo M., Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11): pii: E3480.
14. Vejpongsa P., Yeh E.T. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 95(1): 45-52.
15. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer. Res.* 2007;67(18): 8839-46.
16. Deng S., Yan T., Jendry C., Nemecek A., Vincetic M., Gödtel-Armbrust U. et al. Dexrazoxane may prevent doxorubicin-induced DNA damage via depleting both topoisomerase II isoforms. *BMC Cancer*. 2014;14: 842.
17. Kersting G., Tzvetkov M.V., Huse K., Kulle B., Hafner V., Brockmüller J. et al. Topoisomerase II beta expression level correlates with doxorubicin-induced apoptosis in peripheral blood cells. *Nauyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2006;374(1):21-30.
18. Katrukha I.A. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2013;53:149-94. (in Russian)
19. Cheng Y., Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;601:11-21.
20. Skvorcov V.V., Tumarenko A.V. Troponins in the diagnosis of myocardial infarction. *Poliklinika*. 2015;1-2:15-6. (in Russian)
21. Cao L., Zhu W., Wagar E.A., Meng Q.H. Biomarkers for monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017;54(2): 87-101.
22. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
23. Sandri M.T., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Martinoni A. et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin. Chem.* 2003;49(2): 248-52.
24. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L. Jr., Sebag I.A. et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(8): 809-16.
25. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoy S., Aksoy S. et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.* 2005;16(5):798-804.
26. Bisoc A., Radoi M. Hs-cTnT plasma level and depression of ST segment at exercise stress test in patients with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Romanian Journal of Cardiology*. 2014; 24(3):157-62.
27. Kelley W.E., Januzzi J.L., Christenson R.H. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin. Chem.* 2009;55(12): 2098-112.
28. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009;191: 341-66.
29. Saperova E.V., Vakhlova I.V. A clinical importance of natriuretic peptides in pediatric practice. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017;21(1):117-27. (in Russian)
30. Ivanova S.V., Nesterova E.A. The family of natriuretic peptides: application possibilities in outpatient practice. *Meditinskiy sovet*. 2014;2:77-81. (in Russian)
31. Li X., Peng H., Wu J., Xu Y. Brain Natriuretic Peptide-Regulated Expression of Inflammatory Cytokines in Lipopolysaccharide (LPS)-Activated Macrophages via NF- κ B and Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Pathways. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:3119-26.
32. Tan L.L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018;20(7): 55.
33. Wang Y., Bao L., Chu B., Gao S., Lu M., Shi L., Fu L., Fang L., Xiang Q. Progressive Elevation of NT-ProBNP During Chemotherapy Is Related to Asymptomatic Cardiovascular Events in Patients With Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(3):167-76.
34. Lipshultz S.E., Miller T.L., Scully R.E., Lipsitz S.R., Rifai N., Silverman L.B. et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(10):1042-9.
35. Gimeno E., Gómez M., González J.R., Comín J., Alvarez-Larrán A., Sánchez-González B. et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Res.* 2011;35(6):715-20.
36. Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.* 2005;51(8):1405-10.
37. De Iuliis F., Salerno G., Taglieri L., De Biase L., Lanza R., Cardelli P. et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3379-87.

38. Brinchmann M.F., Patel D.M., Iversen M.H. The Role of Galectins as Modulators of Metabolism and Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:11.
39. Johannes L., Jacob R., Leffler H. Galectins at a glance. *J. Cell. Sci.* 2018;131(9). pii: jcs208884.
40. Drapkina O.M., Deeva T.A. Galectin-3 – a biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2015;(9): 96-102. (in Russian)
41. Dings R.P.M., Miller M.C., Griffin R.J., Mayo K.H. Galectins as Molecular Targets for Therapeutic Intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3). pii: E905.
42. Moazeni S., Cadeiras M., Yang E.H., Deng M.C., Nguyen K.L. Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and “Omics” technology in the era of patient specific care. *Clin. Transl. Med.* 2017;6(1):17.
43. Feola M., Garrone O., Occelli M., Francini A., Biggi A., Visconti G., Albrile F. et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, tropo- nin I and brain natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.* 2011;148(2): 194-8.
44. Berezin A.E., Berezin A.A. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *Journal of Cardiology and Therapy* 2019; 6(1): 1-4.
45. Sobczak S., Wojtczak-Soska K., Ciusis T., Sakowicz A., Pietrucha T., Lelonek M. Single sST2 protein measurement predicts adverse outcomes at 1-year follow-up in patients with chronic heart failure. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014;124(9): 452-8.
46. Villacorta H., Maisel A.S. Soluble ST2 Testing: A Promising Bio- marker in the Management of Heart Failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;106(2):145-52.
47. Li R., Yang G., Yang R., Peng X., Li J. Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(9):14935-43.
48. Fanny M., Nascimento M., Baron L., Schricke C., Maillet I., Akbal M. et al. The IL-33 Receptor ST2 Regulates Pulmonary Inflammation and Fibrosis to Bleomycin. *Front Immunol.* 2018; 9: 1476.
49. Shi L.J., Liu C., Li J.H., Zhu X.Y., Li Y.N., Li J.T. Elevated Levels of Soluble ST2 were Associated with Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Ameliorated Inflammation in Synovial Fibroblasts. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2018;131(3): 316-22.
50. Xu H., Turnquist H.R., Hoffman R., Billiar T.R. Role of the IL-33- ST2 axis in sepsis. *Mil. Med. Res.* 2017;4: 3.
51. Larsen K.M., Minaya M.K., Vaish V., Peña M.M.O. The Role of IL-33/ST2 Pathway in Tumorigenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(9). pii: E2676.
52. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C. et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the ex- tended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthra- cyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012;5(5): 596-603.
53. Armenian S.H., Mertens L., Slorach C., Venkataraman K., Mascari- enhas K., Nathwani N. et al. Prevalence of anthracycline-related cardiac dysfunction in long-term survivors of adult-onset lympho- ma. *Cancer*. 2018;124(4): 850-7.
54. Chan C.P., Rainer T.H. Pathophysiological Roles and Clinical Im- portance of Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Advances in Clinical Chemistry*. 2013;59: 23–63.
55. Cheng D., Talib J., Stanley C.P., Rashid I., Michaëlsson E., Lind- stedt E.L. et al. Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) Attenuates Endothelial Dysfunction in Mouse Models of Vascular Inflam- mation and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(7):1448-57.
56. Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta.* 2019;493: 36-51.
57. Putt M., Hahn V.S., Januzzi J.L., Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxoru- bicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin. Chem.* 2015;61(9): 1164-72.
58. Xue K., Gu J.J., Zhang Q., Liu X., Wang J., Li X.Q. et al. Cardiotox- icity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a random- ized prospective clinical trial. *Oncotarget*. 2016;7(22): 32519-31.

Поступила 19.11.19
Принята к печати 20.12.19

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Бородулина Е.А., Яковлева Е.В.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ И ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ», 443099, Самара, Россия

Железо является незаменимым микроэлементом как для человека, так и для многих бактерий, в том числе – микобактерий туберкулеза. В работе проведен обзор литературы по проблеме обмена железа у пациентов с туберкулезом и с коморбидной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИИИ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed с использованием следующих ключевых слов: железо, ферритин, гепсидин, лактоферрин, туберкулез, пневмония, ВИЧ-инфекция. Соединения железа участвуют во многих окислительно-восстановительных реакциях: транспорт кислорода, клеточное дыхание, цикл трихлоруксусной кислоты, биосинтез ДНК и другие. Соотношение внутриклеточного и внеклеточного железа в организме регулирует низкомолекулярный гормон гепсидин, механизм действия которого заключается в блокаде функции ферропортина, экспортера железа из клеток, что приводит к накоплению внутриклеточного пула железа и предотвращению токсического действия свободного железа. Сведения о влиянии показателей обмена железа на течение туберкулеза легких немногочисленны и противоречивы: некоторыми авторами выявлена тенденция к снижению гемоглобина и трансферрина в сочетании с повышенным уровнем ферритина у пациентов с туберкулезом, согласно другим источникам, гиперферритинемия при туберкулезе не может иметь прогностического значения, а является маркером воспаления. В то же время встречаются исследования, где указано на значительное повышение ферритина у больных диссеминированным туберкулезом относительно других клинических форм. В настоящее время возрастает частота заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, при этом отмечается низкая информативность диагностических тестов. Поиск диагностических маркеров в показателях метаболизма железа может открыть новые возможности для диагностики туберкулеза легких.

Ключевые слова: железо; ферритин; гепсидин; микобактерия; туберкулез; ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Метаболизм железа в организме и показатели, отражающие его изменения при туберкулезе легких (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 149-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-149-154>

Borodulina E.A., Yakovleva E.V.

IRON METABOLISM AND INDICATORS REFLECTING ITS CHANGES IN PULMONARY TUBERCULOSIS (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

Iron is an essential element for human and bacteria, including mycobacterium tuberculosis. Over review included the literature on the problem of iron metabolism in patients with tuberculosis and with comorbid pathology HIV infection and tuberculosis. The literature was searched for when writing this review using the RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed databases using the following keywords: iron, ferritin, hepsidin, lactoferrin, tuberculosis, pneumonia, HIV infection. Iron compounds are involved in many redox reactions: oxygen transport, cellular respiration, the trichloroacetic acid cycle, DNA biosynthesis, and others. The ratio of intracellular and extracellular iron in the body is regulated by the low molecular weight hormone hepcidin, the mechanism of action of which is to block the function of ferroportin, an exporter of iron from cells, which leads to the accumulation of the intracellular iron pool and the prevention of the toxic effect of free iron. The role of iron in the interaction of the human body with ferro-dependent bacteria has been established. Iron is necessary for the growth and development of bacterial cells, and the methods for its production from the host are different. Information on the effect of iron metabolism on pulmonary tuberculosis is scarce and contradictory: some authors have identified a decrease in hemoglobin and transferrin in combination with elevated levels of ferritin in patients with tuberculosis; according to other sources, hyperferritinemia in tuberculosis cannot be predictive, but is a marker inflammation. At the same time, there are studies that indicate a significant increase in ferritin in patients with disseminated tuberculosis relative to other clinical forms. Currently, the incidence of tuberculosis in patients with HIV infection is increasing, while diagnostic tests are not very informative. The search for diagnostic markers in terms of iron metabolism may open up new possibilities for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.

Key words: iron; ferritin; hepsidin; mycobacterium; tuberculosis; HIV infection.

For citation: Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Iron metabolism and indicators reflecting its changes in pulmonary tuberculosis (literature review). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 149-154 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-149-154>

For correspondence: Borodulina E.A., professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Information about authors:

Borodulina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Yakovleva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. There is no acknowledgment.

Received 28.11.2019
Accepted 28.12.2019

Для корреспонденции: Бородулина Елена Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Незаменимым микроэлементом для большинства живых организмов, в том числе и для человека, является железо. Железосодержащие соединения участвуют во многих окислительно-восстановительных реакциях: транспорт кислорода, клеточное дыхание, цикл трихлоруксусной кислоты, биосинтез ДНК и др. Кроме того, железо имеет значение во взаимодействии организма человека с патогенными микроорганизмами, большинство из которых феррозависимы. Способы получения железа из организма хозяина у микроорганизмов различны [1-3].

Например, у микобактерии туберкулеза эволюционно сформировалось несколько механизмов: как при помощи железоокисных хелаторов-сидерофоров, так и напрямую из железосодержащих ферментов сидерофорнезависимым путем, что не характерно для большинства других микроорганизмов. При туберкулезе возникают нарушения обмена железа, чаще всего встречается сочетание анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии [4-6]. Анемия хронических заболеваний связана с чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов, снижением выработки эритропоэтина и повышением секреции гепсидина [3, 7]. Дефицит железа при анемии хронических заболеваний, в отличие от железодефицитной анемии, является относительным и связан с перераспределением микроэлемента в организме [3, 7, 8].

В настоящее время возрастает частота встречаемости коморбидной патологии ВИЧ-инфекция и туберкулез, наибольшие трудности могут возникать в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и внебольничной пневмонии [9]. Изучение механизмов обмена железа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом актуально в связи с необходимостью поиска новых маркеров дифференциальной диагностики пневмонии и туберкулеза, а также с целью возможного терапевтического воздействия на эти механизмы.

Цель работы: провести обзор современной литературы по изучению показателей, отражающих изменение метаболизма железа при туберкулезе легких.

В настоящей работе проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 20 лет.

Основным фактором поддержания гомеостаза железа в организме человека является всасывание микроэлемента в тонкой кишке. Известно более двадцати белков, участвующих в метаболизме железа и поддержании его стабильного уровня [1, 2, 10, 12]. Наибольшее значение имеют трансферрин и его рецепторы, ферритин, ферропортин и другие белки-транспортёры, ферроксидазы и гормон гепсидин. Трансферрин обеспечивает внеклеточный транспорт железа из мест всасывания или высвобождения в костный мозг; повышение уровня трансферрина возникает при тканевом дефиците железа, понижение – при перегрузке железом. Железо, связанное в данный момент с трансферрином и транспортируемое к клеткам-потребителям, определяется как сывороточное железо, а доля трансферрина, не связанного с железом, отражает общую железосвязывающую способность сыворотки. Соотношение сывороточного железа и общей железосвязывающей способности пред-

ставляет собой насыщение трансферрина железом и в норме составляет 20-40% [11-13]. При изучении обмена железа наряду с сывороточным железом и железосвязывающей способностью сыворотки обязательно определение ферритина – внутриклеточного белка, депонирующего железо. Ферритин состоит из Н- и L-субъединиц, синтез которых кодируется разными генами. Согласно последним данным, Н-ферритин участвует в регуляции клеточной пролиферации и гемопоеза. Различные количественные сочетания субъединиц обеспечивают существование органоспецифичных изоферритинов [1]. В физиологических условиях уровень ферритина сыворотки отражает запасы железа в организме, то есть его повышение указывает на перегрузку железом, но при наличии очага воспаления, деструктивных процессов и/или опухолевого роста повышение уровня ферритина позволяет расценивать его как белок острой фазы [13-15].

Железо необходимо для роста и развития многих бактериальных клеток [3, 16-18]. Аэробные микроорганизмы имеют систему специальных переносчиков железа из окружающей бактерию среды в клетку – это сидерофоры, органические соединения, образующие хелатные комплексы с трехвалентным железом. У сапрофитных микроорганизмов функционирование сидерофоров сопряжено со связыванием железа из малорастворимых минеральных соединений, а сидерофоры патогенных бактерий, в том числе микобактерии туберкулеза (МБТ), извлекают железо из металлопротеинов (ферритин, трансферрин, лактоферрин) и гемпротеинов [3, 16, 19, 20].

В патогенезе туберкулеза одним из ключевых моментов является проникновение МБТ в альвеолярные макрофаги, являющиеся резервуаром железа, связанного с ферритином, причем содержание железа в альвеолярных макрофагах в 100 раз выше, чем в моноцитах, что способствует успешному выживанию МБТ в макрофагах. Сидерофоры микобактерий представлены тремя типами: микобактин, карбоксимикобактин и экзохелин, которые обладают высоким сродством к железу, позволяющим извлекать его из железосвязывающих белков человека. Основной сидерофор – микобактин – представляет собой пентапептид, содержащий салициловую кислоту и боковую алкильную цепь различной длины, которая придает микобактину выраженные липофильные свойства и обеспечивает его нахождение в составе клеточной стенки [3, 21, 22].

Внутри клетки микобактерии железо входит в состав бактериоферритина BfrA и ферритина BfrB, участвующих в вирулентности бактерии. Для защиты от агрессивных радикалов кислорода, генерируемых макрофагами, МБТ синтезирует фермент супероксиддисмутазу, содержащий ион железа. Значение железа в патогенезе МБТ было подтверждено экспериментально: мутант с отсутствием BfrB не способен персистировать в легких мышей. В исследовании V.P.Reddy, K.C.Chinta [23] показано прямое влияние уровня сывороточного железа в организме человека на патогенность МБТ, ВИЧ и малярии.

Содержание железа у МБТ контролируется на уровне генной транскрипции, изучено приблизительно 150 генов МБТ, отвечающих за изменения доступ-

ности железа. В настоящее время продолжают попытки идентификации еще неизученных механизмов аппарата получения железа у МБТ, что в дальнейшем может открыть новые возможности в лечении туберкулеза: разрабатываются способы заставить МБТ голодать в отношении железа или, наоборот, получать его избыточно до самоотравления реактивными формами кислорода. Ведутся опыты *in vitro* по созданию препаратов, связывающих свободное железо и ограничивающих его доступность для МБТ [24, 25].

При сравнении данных по содержанию в сыворотке основных макро- и микроэлементов у больных туберкулезом и здоровых лиц выявлено повышение уровня кальция, меди, железа, цинка при туберкулезе [18]. Более выраженное повышение железа при деструктивных формах туберкулеза носит, вероятнее, компенсаторный характер для инактивации токсичных перекисных соединений, выделяющихся при деструкции, так как железо входит в состав каталазы и пероксидазы [18, 26].

Сведения о влиянии показателей обмена железа на течение туберкулеза легких немногочисленны и противоречивы. У больных туберкулезом выявлена тенденция к снижению гемоглобина и трансферрина в сочетании с повышенным уровнем ферритина [11, 21, 27, 28]. По данным ряда авторов, при туберкулезе легких ферритин не может точно отражать запасы железа в организме, а выступает только в роли острофазового показателя [29, 30]. Более 20 лет назад в работе Малышевой О.К., Андржеюк Н.И. (1995) было впервые предложено использование определения ферритина сыворотки для дифференциальной диагностики туберкулеза легких: содержание ферритина в сыворотке более 110 нг/мл рассматривалось как маркер деструктивных форм туберкулеза [31]. В исследовании Д.Н. Оськина, А.Н.Варнавского [32] также указано на высокие уровни ферритина среди пациентов с ограниченными формами туберкулеза, что может свидетельствовать об исходной тенденции к перегрузке железом у данной категории больных. При этом другие авторы, например, И.А. Кузнецов, М.М. Расулов, Ж.Т. Исакова [14] указывают на низкую информативность определения ферритина при туберкулезе легких, поскольку его концентрация при туберкулезе не имеет значительных отличий от концентрации ферритина у здоровых людей. В их же исследовании для контроля течения туберкулеза легких рекомендовано определение лактоферрина, продукта вторичных гранул нейтрофилов, железосвязывающего белка [14]. При определении уровня лактоферрина в биологических жидкостях (слюне, мокроте и сыворотке крови) наибольший уровень выявлен в мокроте при туберкулезе легких по сравнению с пневмонией и неспецифическими хроническими заболеваниями легких. Повышение уровня лактоферрина в мокроте связано с дегрануляцией нейтрофилов в очаге воспаления и усиленной секрецией лактоферрина клетками железистого эпителия. Концентрация сывороточного лактоферрина при туберкулезе легких также выше нормы, что позволяет рекомендовать его определение в клинической практике наряду с другими острофазовыми показателями [14, 21].

В исследовании M.G.Oliveira, K.N. Delogo [5] показано, что у больных туберкулезом легких уровень ферритина не может отражать запасы железа в организме: дефицит железа выявлялся и при нормальном, и при повышенном уровне ферритина.

Гиперферритинемия у больных туберкулезом легких описана в работе B.Souza, S.Sinha S. [29]; в исследовании J.Y.Wang, P.R.Hsueh [26] указано на значительное повышение ферритина у больных диссеминированным туберкулезом относительно других клинических форм; также высокая концентрация ферритина сыворотки крови при туберкулезе описана в работах ряда других авторов [11, 21, 23, 27, 28].

Опыты на мышах, проведенные V.P. Reddy, K.C. Chinta [23], продемонстрировали участие тяжелых цепей молекулы ферритина в защите от микобактерий путем восстановления митохондриальной дисфункции поврежденных макрофагов и выявили повышенное содержание ферритина в легких при туберкулезе.

Соотношение внутриклеточного и внеклеточного железа в организме регулирует открытый в 2000 г. низкомолекулярный гормон гепсидин, обладающий также антибактериальной и антифунгальной активностью [33]. В опытах *in vitro* выявлено ингибирование роста микобактерий гепсидином. Механизм действия гепсидина *in vivo* заключается в блокаде функции ферропортина (единственного экспортера железа из клеток), что приводит к накоплению внутриклеточного пула железа и предотвращению токсического действия свободного железа [33–35].

В опытах на трансгенных мышах с повышенной секрецией гепсидина показана негативная роль гепсидина в транспорте железа через плаценту: все потомство погибало от тяжелой железодефицитной анемии [7].

Установлено, что синтез гепсидина в гепатоцитах регулируется не только повышенным содержанием свободного железа, но и инфекционным процессом: липополисахаридные макромолекулы бактериальных клеток воздействуют на макрофаги, в том числе и клетки Купфера, индуцируют продукцию интерлейкина-6, который стимулирует выработку гепсидина. Далее возникает гипоферремия при достаточном запасе железа в организме, то есть функциональный дефицит железа. Это открывает возможность использовать гепсидин в качестве маркера анемии хронических заболеваний [7, 33]. Известно, что анемия хронических заболеваний наиболее часто в ряду других вариантов анемии развивается у пациентов с туберкулезом легких и требует дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией. Учитывая, что МБТ является типичным сидерофильным микроорганизмом, препараты железа, назначаемые пациентам с туберкулезом по поводу анемии, могут способствовать активной репликации возбудителя [34–36].

В исследовании Ю.Е.Никитина, Е.Н.Никитина, А.Е.Шкляева [37] оценено содержание гепсидина в крови больных внебольничной пневмонией, осложненной анемическим синдромом. Установлено, что концентрация гепсидина как медиатора воспаления резко увеличивается в крови во время разгара пневмонии. Выявлена прямая корреляция уровня гепсидина

и ферритина и обратная – гепсидина и сывороточного железа. В периоде разрешения пневмонии снижение гепсидина мобилизует железо из депо в кровь для последующего захвата клетками костного мозга и, соответственно, повышения уровня гемоглобина [37].

Действие гепсидина осуществляется через поверхностные клеточные рецепторы. Детальное изучение этого механизма может привести в дальнейшем к открытию антагонистов гепсидина для лечения анемии хронических заболеваний. Тормозным влиянием на синтез гепсидина обладает белок эритроферрон, синтезируемый клетками эритрона, но какими именно – пока не изучено [33].

В регуляции выработки гепсидина можно выделить три ведущих механизма, связанных с запасами железа в организме, уровнем эритропоэтина и активностью воспаления. При реализации первого механизма синтез гепсидина усиливается под влиянием на гепатоциты комплекса железо-трансферрин: избыток железа депонируется в печени. Низкий уровень трансферрина, связанного с железом, тормозит продукцию гепсидина, что ведет к экспорту элемента из клеток в кровь через ферропортин. Второй механизм связан с подавлением синтеза гепсидина высокими концентрациями эритропоэтина, что также вызывает увеличение экспорта железа из депо и ускорение насыщения костного мозга железом. Третий механизм реализуется в условиях воспаления и связан с усилением экспрессии гепсидина под действием провоспалительного интерлейкина-6. В литературе также указывается на прямое супрессивное действие интерлейкина-6 на пролиферацию эритроидных клеток костного мозга [2, 3].

Накопление железа в паренхиматозных органах способствует развитию фиброза и повышает риск развития инфекций. Известен большой перечень микроорганизмов, использующих в своей жизнедеятельности железо. Гепсидин, индуцируя увеличение содержания железа в макрофагах, создает благоприятные условия для внутриклеточных микроорганизмов: микобактерий, хламидий, микоплазм [3, 35].

В исследовании, проведенном A.D.Kerkhoff [4], изучены показатели обмена железа в группах пациентов: пациенты с ВИЧ-инфекцией; пациенты с туберкулезом; пациенты с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза; контрольная группа. Среди пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза выявлены более высокие концентрации гепсидина, что позволяет расценивать данный показатель как один из прогностических факторов развития туберкулеза, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом наиболее высокие показатели гепсидина выявлены у пациентов с туберкулезом почек или диссеминированным туберкулезом. Высвобождение гепсидина из макрофагов легких, альвеолоцитов и дендритных клеток стимулируется некоторыми микобактериальными компонентами; повышение уровня гепсидина способствует задержке роста и структурному повреждению клеточной стенки микобактерий. [4] Кроме того, гепсидин может усиливать транскрипцию ВИЧ, ингибируя экспрессию ферропортина и повышая внутриклеточную концентрацию железа.

У ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулеза ключевым медиатором анемии является прямое повреждающее действие ВИЧ на гемопоэтические клетки-предшественники [39–40].

При проведении обзора современной литературы по изучению обмена железа у пациентов с туберкулезом выявлено, что большинство авторов отмечают его нарушения. Установлена роль железа во взаимодействии организма человека с феррозависимыми бактериями. Железо необходимо для роста и развития бактериальных клеток, а способы его получения из организма хозяина различны. Сведения о влиянии показателей обмена железа на течение туберкулеза легких немногочисленны и противоречивы. Являясь эссенциальным микроэлементом, железо одновременно может стать токсичным в условиях воспаления. В условиях роста коморбидности ВИЧ-инфекции и туберкулеза обмен железа не изучался, поэтому изучение его при иммунодефиците представляется перспективным. Полученные данные позволяют искать новые методы лечения, основанные на механизмах получения железа микобактериями, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Финансирование. Работа не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4–6, 8, 10, 12, 15 – 17, 19, 21– 26, 28–30, 34, 40 см. REFERENCES)

1. Данилов И.П., Смирнова Л.А., Козич Ж.М., Кравчук З.И. Клиническое значение маркеров метаболизма железа: ферритин, трансферрин, гепсидин. *Здравоохранение (Минск)*. 2011; 9: 30-5.
2. Суслова А.И., Егорова И.Э., Бахтаирова В.И. Механизмы регуляции гомеостаза железа в организме. *Инновационные технологии в фармации*. 2019; 6: 114-7.
3. Лямин А.В., Халиулин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Балдина О.А. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2016; 18 (5): 320-7.
7. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа. *Сердечная недостаточность*. 2014; 4 (85): 254-9.
9. Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты. *Наука и инновации в медицине*. 2017; 2 (6): 39-43.
11. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин). *Медицинский алфавит*. 2015; 2 (8): 16-9.
13. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8 (4): 355-61.
14. Кузнецов И.А., Расулов М.М., Исакова Ж.Т. Железосодержащие белки – лактоферрин и ферритин – в биологических средах больных туберкулезом легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 154 (11): 572-6.
18. Обухова Л.М., Алиев А.В., Евдокимов И.И., Шпрыков А.С., Коробов А.А. Макро- и микроэлементы плазмы крови при туберкулезе легких. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2017; 5 (3): 370-81.
20. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Колпакова Т.А., Меньшикова Е.Б. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. *Успехи современной биологии*. 2015; 135 (6): 554-74.

27. Инякова Н.В., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Долженко Е.Н., Зуйкова Г.И. Состояние обмена железа и иммунный статус у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2005; 4 (2): 82-5.
31. Малышева О.К., Андржеев Н.И., Фокеева И.Н., Молодых А.А. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких. Патент РФ № 2027191; 1990.
32. Оськин Д.Н., Варнавский А.Н. Характер влияния туберкулеза и гепатита на некоторые гематологические показатели. *Земский врач*. 2017; 1: 31-3.
33. Эседов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Абасова А.С. Роль гепсидина в организме человека (краткий обзор современной литературы). *Вестник ДГМА*. 2017; 2 (23): 60-3.
35. Добин В.Л., Демихов В.Г., Жарикова М.П. Обмен железа у микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (7): 6-10.
36. Леонов В.В., Курлович Н.А., Леонова Л.В., Фатеева Н.М. О возможности влияния микроорганизмов на гомеостаз железа в организме хозяина (обзор литературы). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2014; 1 (95): 120-4.
37. Никитин Ю.Е., Никитин Е.Н., Шкляев А.Е. Клиническое значение гепсидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией. *Практическая медицина*. 2014; 3 (79): 162-7.
38. Горыня Л.А., Мазуров В.И., Мусатов В.Б. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014; 2: 54-65.
39. Майорова М.О., Пьянзова Т.В. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 4 (4): 49-53.
41. Бородулина Е.А., Скопцова Н.В., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Поваляева Л.В. Сложности диагностики туберкулеза. *Врач*. 2018; 29 (2): 30-2.
- tuberculosis residing within human macrophages. *Infect. Immun.* 2004; 72 (4): 2022-8.
11. Blindar' V.N., Zubrihina G.N., Matveeva I.I. Anemic syndrome and the main metabolites of ferrokinetics (ferritin, soluble transferrin receptor, prohepcidin, hepsidin-25 and endogenous erythropoietin). *Meditsinskiy alfavit*. 2015; 2 (8): 16-9. (in Russian)
12. Fang Z., Sampson S.L., Warren R.M., Geyvan Pittius N.C.. Iron acquisition strategies in mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95: 123-30. DOI:10.1016/j.tube.2015.01.004.
13. Lukina E.A., Dezhenskova A.V. Iron metabolism is normal and pathological. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8 (4): 355-61. (in Russian)
14. Kuznecov I.A., Rasulov M.M., Iskakova Zh.T. Iron-containing proteins – lactoferrin and ferritin – in biological environments of patients with pulmonary tuberculosis. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny*. 2012; 154 (11): 572-6. (in Russian)
15. Cassat J.E., Skaar E.P. Iron in infection and immunity. *Cell. Host. Microb.* 2013; 13 (5): 509-19.
16. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004; 84 (1-2): 110-30.
17. Sritharan M. Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic Insights into Siderophore-Mediated Iron Uptake. *J. Bacteriol.* 2016; 2: 18-22.
18. Obuhova L.M., Aliev A.V., Evdokimov I.I., Shprykov A.S., Korobov A.A. Macro- and microelements of blood plasma in pulmonary tuberculosis. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*. 2017; 5 (3): 370-81. (in Russian)
19. Roberts P.D., Hoffbrand A.V., Mollin D.L. Iron and folate metabolism in tuberculosis. *Br. Med. J.* 2006; 7:198-202.
20. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kolpakova T.A., Men'shchikova E.B. Macrophage and mycobacteria: war without a beginning and an end. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135 (6): 554-74. (in Russian)
21. Thom R.E., Elmore M.J., Williams A., Andrews S.C., Drobniowski F., Marsh P.D., Tree J.A. The expression of ferritin, lactoferrin, transferrin receptor and solute carrier family 11A1 in the host response to BCG-vaccination and Mycobacterium tuberculosis challenge. *Vaccine*. 2012; 30 (21): 3159-68. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.008.
22. Rodriguez G.M. Control of iron metabolism in Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2006; 14 (7): 320-7.
23. Reddy V.P., Chinta K.C., Saini V., Glasgow J.N., Hull T.D., Traylor A. et al. Ferritin H Deficiency in Myeloid Compartments Dysregulates Host Energy Metabolism and Increases Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Front. Immunol.* 2018; 3 (9): 86-89. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00860.
24. Cronje L., Bornman L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy. *J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9: 2-9.
25. Puxeddu E., Comandini A., Cavalli F., Pezzuto G., D'Ambrosio C., Senis L. Iron laden macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis: the telltale of occult alveolar hemorrhage. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (1): 35-40.
26. Wang J.Y., Hsueh P.R., Wang S.K., Jan I.S., Lee L.N., Liaw Y.S. et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (1): 39-46.
27. Inyakova N.V., Demihov V.G., Morshchakova E.F., Dolzhenko E.N., Zujkova G.I. The state of iron metabolism and immune status in children with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2005; 4 (2): 82-5. (in Russian)
28. Kotru M., Rusia U., Sikka M., Chaturvedi S., Jain A.K.. Evaluation of serum ferritin screening for iron deficiency in tuberculosis. *Ann. Hematol.* 2004; 2 (83): 95-100.
29. D'Souza B., Sinha S., Manjrekar P., D'Souza V.. Hyperferritinemia in pulmonary tuberculosis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2013; 28 (3): 309-10. doi: 10.1007/s12291-012-0289-5.
30. Visser A., van de Vyver A. Severe hyperferritinemia in Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (2): 273-4. doi: 10.1093/cid/ciq126.

REFERENCES

1. Danilov I.P., Smirnova L.A., Kozich Zh.M., Kravchuk Z.I. Clinical significance of iron metabolism markers: ferritin, transferrin, hepcidin. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2011; 9: 30-5. (in Russian)
2. Suslova A.I., Egorova I.E., Bahtairova V.I. The mechanisms of regulation of iron homeostasis in the body. *Innovatsionnye tekhnologii v farmatsii*. 2019; 6: 114-7. (in Russian)
3. Lyamin A.V., Haliulin A.V., Ismatullin D.D., Kozlov A.V., Baldina O.A. Iron as an essential growth factor for mycobacteria. *Izvestiya Samarского nauchnogo tsentra Rossijskoy akademii nauk*. 2016; 18 (5): 320-7. (in Russian)
4. Kerkhoff A.D., Meintjes G., Burton R., Vogt M., Wood R., Lawn S.D.. Relationship between blood concentrations of hepcidin and anemia severity, mycobacterial burden, and mortality among patients with HIV-associated tuberculosis. *Infect. Dis.* 2016; 213 (1): 61-70.
5. Oliveira M.G., Delogo K.N., Oliveira H.M., Ruffino-Netto A., Kritski A.L., Oliveira M.M.. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Bras. Pneumol.* 2014; 40 (4): 403-10.
6. Soares M.P., Hamza I.. Macrophages and iron metabolism. *Immunoty.* 2016; 44 (3): 492-504.
7. Solomahina N.I., Nahodnova E.S., Ershov V.I. Anemia in chronic heart failure: the role of hepcidin as a universal regulator of iron metabolism. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2014; 4 (85): 254-9. (in Russian)
8. Abreu R., Quinn F., Giri P.K. Role of the hepcidin-ferroportin axis in pathogen-mediated intracellular iron sequestration in human phagocytic cells. *Blood. Adv.* 2018; 22 (10): 1089-1100. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015255.
9. Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Disseminated pulmonary tuberculosis: current aspects. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2017; №2 (6): 39-43. (in Russian)
10. Olakanmi O., Schlesinger L.S., Ahmed A., Britigan B.E. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by Mycobacterium

31. Malysheva O.K., Andrzheyuk N.I., Fokeeva I.N., Molodyk A.A. The method of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. Patent RF; 1990. (in Russian)
32. Os'kin D.N., Varnavskij A.N. The nature of the effect of tuberculosis and hepatitis on some hematological parameters. *Zemskiy vrach*. 2017; 1: 31-3. (in Russian)
33. Esedov E.M., Ahmedova F.D., Abasova A.S. The role of hepcidin in the human body (a brief review of modern literature). *Vestnik DGMA*. 2017; 2 (23): 60-3. (in Russian)
34. Domingo-Gonzalez R., Prince O., Cooper A., Khader S.A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol. Spectr*. 2016; 4 (5): 1-7.
35. Dobin V.L., Demihov V.G., ZHarikova M.P. Iron metabolism in mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94 (7): 6-10. (in Russian)
36. Leonov V.V., Kurlovich N.A., Leonova L.V., Fateeva N.M. On the possibility of the influence of microorganisms on iron homeostasis in the host organism (literature review). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2014; 1 (95): 120-4. (in Russian)
37. Nikitin Yu.E., Nikitin E.N., Shklyayev A.E. The clinical significance of hepcidin in community-acquired pneumonia complicated by anemia. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 3 (79): 162-7. (in Russian)
38. Gorynya L.A., Mazurov V.I., Musatov V.B. Anemia in HIV-infected patients. Pathogenesis and modern therapeutic tactics. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2014; 2: 54-65. (in Russian)
39. Majorova M.O., P'yanzova T.V. Features of the hemogram in people with tuberculosis on the background of HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 4 (4): 49-53. (in Russian)
40. Banjoko S.O., Oseni F.A., Togun R.A., Onayemi O., Emma-Onkon B.O., Fakunle J.B. Iron status in HIV-1 infection: implications in disease pathology. *BMC Clin. Pathol*. 2012; 12(1): 26.
41. Borodulina E.A., Skopcova N.V., Borodulin B.E., Amosova E.A., Povalyaeva L.V. Difficulties in diagnosing tuberculosis. *Vrach*. 2018; 29 (2): 30-2. (in Russian)

Поступила 29.11.19
Принята к печати 29.12.19

© ГЛАДКОВА Е.В., 2020

Гладкова Е.В.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТЕОАРТРОЗА

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, 410002, Саратов, Россия

Проведено комплексное лабораторное и клинко-инструментальное обследование, включающее определение олигомерного матричного белка хряща COMP в сыворотке крови, суточной экскреции C-концевых телопептидов коллагена II типа Urine CartiLaps (CTX II) и выполнение T2 релаксометрии у 29 пациентов обоего пола основной группы с ранними (0-I) рентгенологическими стадиями остеоартроза, 30 человек группы сравнения без рентгенологических признаков остеоартроза в возрасте 44,7±5,9 лет и 25 здоровых лиц 26,3±2,6 лет группы контроля. Выявлено повышение ($p<0,05$) содержания COMP и Urine CartiLaps, повышение сигнала T2 релаксации при ранних проявлениях остеоартроза. Доказано наличие ($p<0,01$) связи ($R=0,8$) между концентрацией COMP и Urine CTX II, а также ($p<0,05$) результатами T2 релаксометрии ($R=0,8$). Доказано, что анизотропия коллагена и образование участков хондромалиции по данным T2 релаксометрии у пациентов с ранними проявлениями остеоартроза связаны с накоплением уровня COMP в сыворотке крови, а также повышением уровня суточной экскреции телопептидов коллагена II типа с мочой. Комплекс лабораторных и лучевых методов оценки суставного гиалинового хряща можно использовать для выявления ранних стадий остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз; ранние проявления; гиалиновый хрящ; олигомерный матричный белок хряща; коллаген II типа; T2 релаксометрия.

Для цитирования: Гладкова Е.В. Биохимические предикторы нарушений метаболизма хрящевой ткани в диагностике ранних проявлений остеоартроза. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 155-162. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-155-162>

Gladkova E.V.

BIOCHEMICAL PREDICTORS OF CARTILAGINOUS TISSUE METABOLIC DISORDERS FOR EARLY OSTEOARTHRITIS EVIDENCE DIAGNOSTICS

Head of the Fundamental, Clinical and Experimental Research Department; Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 410002, Saratov, Russia

The complete laboratory and clinical instrumental examination was conducted, it included serum COMP test, circadian excretion of type II collagen C-terminal telopeptides Urine CartiLaps (CTX II) and T2 relaxometry in 29 patients of both sexes of the main group with early (0-I) X-ray osteoarthritis stages, 30 subjects of comparison group with no X-ray osteoarthritis evidences aged 44.7±5.9 years and 25 healthy subjects aged 26.3±2.6 years of the control group. The increase ($p<0,05$) of COMP and Urine CartiLaps levels as well as the increase of T2 relaxation signal was found at early osteoarthritis evidences. It was proven that there was ($p<0,01$) a connection ($R=0,8$) between COMP and Urine CTX II levels as well as ($p<0,05$) results of T2 relaxometry ($R=0,8$). It was proven that collagen anisotropy and formation of chondromalacia areas as T2 relaxometry showed in patients with early OA evidences were connected with accumulation of serum COMP and increase of type II collagen circadian renal excretion. The combination of laboratory and radiological methods of articular hyaline cartilage assessment may be used for finding early osteoarthritis stages.

Key words: osteoarthritis; early evidences; hyaline cartilage; cartilage oligometric matrix protein; type II collagen; T2 relaxometry.

For citation: Gladkova E.V. Biochemical predictors of cartilaginous tissue metabolic disorders for early osteoarthritis evidence diagnostics. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 155-162 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-155-162>

For correspondence: Gladkova E.V., Cand. Biol. Sci, Head of the Fundamental, Clinical and Experimental Research Department; e-mail dladckowa.katya@yandex.ru

Information about author:

Gladkova E.V. <http://orcid.org/0000-0002-6207-2275>

Acknowledgments. The author thanks her colleges at Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery (Saratov) for their help with the experiments.

Conflict of interests. The author has no conflict of interests to declare.

Funding. The research is performed within the State Assignment N154018-05 for applied scientific research Designing complex technique for early detection of articular cartilage remodeling disorders in patients with higher risk of osteoarthritis in major joints (Registration No. AAAA-A18-118020290176-9).

Received 21.01.2020
Accepted 05.02.2020

Введение. Остеоартроз (ОА), являющийся полиэтиологическим заболеванием опорно-двигательного аппарата (ОДА), характеризуется глубокими метаболическими и структурными нарушениями, затрагивающими как хрящевую, так и костную ткани, что в совокупности формирует неспецифический симптомокомплекс, обусловленный наличием выраженного болевого синдрома, синовита, воспалительной активности, изменениями биомеханических соотношений в суставных структурах, ведущими к ограничению функции пораженных конечностей и стойкой утрате трудоспособности пациентами [1]. В основе прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой ткани при ОА лежит нарушение баланса конкурентных по направленности процессов: с одной стороны – компенсаторной активизации биосинтетической функции, характеризующейся клеточной активностью, направленной на восстановление утраченного внеклеточного матрикса, с другой – повышения хондроцитами экспрессии протеолитических энзимов, непосредственно участвующих в деструкции внеклеточного матрикса хряща [2, 3]. Поздние проявления заболевания характеризуются угнетением, вплоть до полной блокировки, синтеза структурных биополимеров хрящевого матрикса. Несмотря на разнонаправленный характер основных паттернов патогенетических процессов при различных формах ОА, направленных на поддержание дегенеративных изменений скелетных тканей, к основным проявлениям относят: пролиферацию и фенотипические изменения хондроцитов с выраженными нарушениями их синтетической активности, апоптоз клеточных элементов, приводящие к анатомо-морфологическим изменениям суставных тканей [4]. Возникновение боли, синовита, функциональной недостаточности суставов, т.н. «манифестные» стадии ОА как правило, обусловлены уже необратимыми процессами, характеризующимися нарушениями структурной целостности суставного гиалинового хряща, что существенно снижает эффективность хондропротекторной и противовоспалительной терапии, ухудшая общий прогноз заболевания.

Для выявления и определения степени воспалительно-деструктивных изменений суставных структур разработаны и широко внедрены диагностические протоколы, основанные на комплексе мероприятий, объединяющих в себе общеклиническое обследование со сбором анамнеза, опросом, оценкой ортопедического статуса, проведение инструментальных лучевых методов обследования (рентгенографии, УЗИ, МРТ – картирования, денситометрии), лабораторной оценки системных проявлений активности воспалительного процесса, состояния минерального обмена, а также содержания в сыворотке крови других метаболитов, характеризующих состояние внутренних органов и особенности основных обменных процессов. Однако, использование в клинической практике рутинных лабораторных тестов, имеющих низкую чувствительность, существенно ограничивает возможности объективизации состояния метаболизма суставных структур, не позволяет в полной мере реализовывать контроль за эффективностью проводи-

мых лечебных мероприятий [5, 6]. Учитывая гетерогенный характер заболевания, разработка новых диагностических подходов основывается на следующих основных направлениях: определение метаболитов, отражающих дегенеративно-дистрофические изменения скелетных соединительных тканей, а также изучение маркеров воспаления [7].

Перспективным направлением исследований, активно развивающимся в последние годы является поиск специфических диагностических показателей, позволяющих объективизировать состояние суставного гиалинового хряща, подлежащего постепенному истончению и деструкции при ОА. Основные свойства хрящевой ткани, такие как эластичность и прочность обеспечиваются адекватным составом биополимеров и их упорядоченностью в структуре экстрацеллюлярного матрикса. Однако, известно, что по мере старения организма происходит существенное снижение синтеза хондроцитами неколлагеновых белков и ПГ, что является одним из ведущих факторов деструкции суставного гиалинового хряща, что создает существенные сложности в понимании нормы и патологии, и оставляет нерешенным вопрос о том, можно ли считать данные процессы проявлениями физиологических инволютивных изменений опорно-двигательного аппарата. В этой связи научный поиск ориентирован на выявление и определение уровней содержания в биологических средах биополимеров, входящих в состав внеклеточного матрикса хрящевой ткани, которые могли бы стать высокочувствительными маркерами ее патологических изменений при ОА и соотнесение их с возрастными нормативами. Особое внимание исследователей в настоящее время обращено на продукты метаболизма коллагена II типа. Изучение особенностей синтетической активности коллагена II типа, составляющего до 95% всего объема коллагеновых белков суставного гиалинового хряща проводилось на основании определения интенсивности накопления проколлагена с карбоксильными – С (ПИСП или СРП) и аминокислотными N-терминальными группами (ПИАНР или ПИНР) как в синовиальной жидкости, так в плазме и сыворотке крови [8]. Однако, более чувствительными маркерами деструкции суставных структур были признаны белки, накапливающиеся в биологических жидкостях организма вследствие деградации данного доминирующего структурного биополимера хрящевой ткани. Известно, что у пациентов с ОА, как правило, отмечается возрастание концентрации в моче С – терминальных телопептидов (СТХ-II), что соответствует выраженности синовита и сопровождается снижением минерализации костной ткани. В то же время, согласно результатам проведенных гистологических исследований, (СТХ-II) может быть выявлен не только в суставной хрящевой ткани, но и в кальцифицированных участках субхондральной кости, что не позволяет однозначно трактовать его происхождение [9]. В то же время, имеется ряд работ, посвященный оценке эффективности различных терапевтических подходов при ОА, в которых в качестве основного показателя эффективности проводимого лечения используется данный лабораторный маркер [10, 11, 12].

С целью оценки состояния коллагена II типа рассматривалась также возможность оценки методом иммуноферментного анализа (ИФА) содержания таких продуктов деградации как (Coll 2-1 и Coll 2-1NO₂), однако, данные методы оказались практически не востребованными на сегодняшний день и не получили распространения в российской клинической практике [13].

Среди неколлагеновых белков хрящевого экстрацеллюлярного матрикса, играющего ведущую роль в осуществлении пространственной стабилизации трехмерной организации молекул коллагена II типа, выполняющих также кальций-связывающую функцию, определенным интерес вызывает олигомерный матриксный белок хряща (COMP). Являясь пентамером семейства тромбоспондинов, он является важнейшим структурным компонентом менисков, синовиальной оболочки, связочного аппарата. Диагностическая ценность данного маркера обусловлена не только участием в обеспечении структурной организации хрящевой ткани, но и значительной продолжительностью жизни в биологических жидкостях, что позволяет судить о направленности метаболических процессов. Согласно результатам многочисленных исследований, повышение его уровня в сыворотке крови коррелирует со степенью поражения суставных структур как при ревматоидном артрите, так и при ОА. Имеются лишь единичные сообщения о возможности использования COMP в качестве предиктора развития ОА [14], в том числе – в комплексе с медиаторами воспаления [15].

Однако, единого мнения относительно предикторов развития ОА в настоящее время не выработано, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель работы – изучить возможности использования маркеров метаболизма хрящевой ткани в качестве предикторов ранних проявлений ОА.

Материал и методы. Для решения поставленных задач осуществили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 29 пациентов обоего пола (основная группа) с ранними (0-I) рентгенологическими стадиями ОА согласно классификации Kellgren и Lawtence [16] и функциональным состоянием коленных суставов, соответствующим 90-96 баллам согласно опросника KOSS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score); 30 человек группы сравнения без рентгенологических признаков ОА и состоянием коленных суставов, соответствующим 97 – 99 баллам (KOSS). Средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения составил 44,7±5,9 лет. Критериями включения в исследование явилось добровольное согласие участников. В качестве группы контроля использовали результаты, полученные у 25 здоровых лиц в возрастной группе 26,3±2,6 лет. Критериями исключения из исследования явились наличие онкологической патологии, состояний после хирургических вмешательств и других заболеваний, способных оказать влияние на изучаемые показатели.

Во всех группах проводили стандартное лабораторное обследование, включающее определение СОЭ, клеточного состава крови на анализаторе МЕ-

K8222K (Nihon Kohden, Япония), биохимического изучения содержания С-реактивного протеина (СРБ), общего кальция, фосфора неорганического, активности щелочной фосфатазы с использованием наборов реактивов «Согмау» (Польша) и «ДиаС» (Россия/Германия) на анализаторе «Sapphire-400» (Япония). Кроме того, на анализаторе электролитов и газового состава крови «RapidLab-348» (США) проводили измерение ионизированного кальция в сыворотке крови.

Для оценки состояния метаболизма хрящевой ткани методом твердофазного ИФА изучали содержание основного олигомерного белка хряща (COMP) в сыворотке крови, полученной из срединной локтевой вены и подвергшейся, согласно протоколу выполнения исследования предварительному разведению х 50 Dilution Buffer, используя коммерческие наборы COMP (Elisa), определяя оптическую плотность реакционной смеси при длинах волн 620 нм и 540 нм на фотометре «Anthos 2020» (Австрия). Взятие крови для исследования проводили в утреннее время (8.00-10.00) натощак. Для получения сыворотки крови использовали пробирки вакуумные с сухим мелкодисперсным активатором образования сгустка (SiO₂). Образцы сыворотки для проведения иммуноферментного анализа хранили при t = -20°С. С целью получения плазмы крови для проведения общеклинического исследования применяли вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА КЗ.

Об особенностях воспалительно-деструктивных изменений в соединительнотканых структурах опорно-двигательного аппарата (ОДА) судили на основании изучения суточного уровня экскреции С-концевых телопептидов коллагена II типа Urine CartiLaps эпителий (CTX II), в моче при помощи наборов производства EIA, определяемых также методом ИФА.

Полученные результаты измерений уровней содержания в биологических средах биохимических маркеров, отражающих состояние метаболизма хрящевой ткани были сопоставлены с результатами инструментальных методов визуализации анатомо-морфологических изменений тканей коленных суставов, осуществляемых на основании проведения МРТ – исследований на высокопольном 1,5 Т томографе Hitachi Eshelon (Япония). В качестве дополнительного инструмента оценки суставного галинового хряща использовали Т2 релаксометрию, позволяющую реконструировать цветное морфометрическое изображение. Картирование RelaxMap проводилось на основании изменения сигнала Т2-релаксации, результаты измерения которого оценивались в зависимости от степени гидратации в участках хондромалиции. С целью объективизации полученных данных на полученном изображении были осуществлены количественные измерения хрящевой ткани в наиболее нагружаемых участках (области медиального и латерального мыщелков, а также пателлофemorального сочленения). В каждой из зон интереса (ROI) проводили измерения в 6 точках, расположенных на равном расстоянии друг от друга, выражая полученные результаты в условных единицах (у.е). Выполнение T1, T2 и Pdc-импульсных

последовательностей, выполненных с сатурацией жировой ткани, позволяет объективизировать особенности распределения коллагена в суставной хрящевой ткани. Данный метод основан на изменении времени T2-релаксации, находящимся в прямой зависимости от степени гидрофильности тканей и анизотропии распределения коллагена [17].

С целью получения дополнительных характеристик состояния компонентов коленных суставов (мягких тканей, синовиальной оболочки, менисков, толщины и оценки поверхности суставного гиалинового хряща, наличие выпота в суставе) проводили УЗИ – исследование на аппарате «Siemens-2000», оснащенном линейным датчиком (9 МГц).

Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Учитывая то, что большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, что подтверждено на основании определения критерия Шапиро-Уилка, в работе использовали непараметрические методы статистического анализа, в частности – U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25% и 75% процентиля). Направление и сила связи между изучаемыми параметрами оценивалась на основании вычисления коэффициента ранговой корреляции

Спирмена (R). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Следует отметить, что все пациенты, отобранные в основную группу, не отмечали какой-либо выраженной симптоматики, указывающей на наличие суставной патологии и были выявлены из группы потенциального риска возникновения ОА (высокий индекс массы тела (ИМТ), возраст, особенности трудовой деятельности, наличие вредных привычек и т.д.) при проведении комплексного обследования состояния суставных структур данной группы обследуемых на базе клинко-диагностического отделения НИИТОН СГМУ в 2017-2019 гг. Оценивая результаты анкетирования, полученные при оценке самими обследуемыми функциональных возможностей коленных суставов с применением опросника (KOSS), обращало на себя внимание наличие лишь незначительных затруднений и дискомфорта в области коленных суставов, возникающих при занятиях спортом и выполнении ряда действий, связанных с увеличением нагрузки на ОДА. Следует отметить, что сложность ранней диагностики ОА вызвана преимущественно поздней обращаемостью пациентов в специализированные медицинские учреждения, что обусловлено отсутствием значительного болевого синдрома, синовита и признаков функциональной недостаточности суставных структур, что не оказывает

Таблица 1

Результаты общеклинических исследований крови пациентов с ранними проявлениями остеоартроза (M±m)

Показатели	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=28)	Группа контроля (n=25)
Нейтрофилы, %	73,9 (64,3; 81,0)	66,4 (56,4; 73,6)	56,8 (48,7; 69,9)
Лимфоциты, %	34,7 (28,5; 39,3)	36,10 (31,3; 40,1)	29,6 (27,3; 35,2)
Моноциты, %	1,72 (1,13; 2,19)	1,16 (0,98; 2,04)	1,05 (0,86; 1,19)
Эозинофилы, %	0,34 (0,11; 0,38)	0,49 (0,27; 0,88)	1,09 (0,81; 1,23)
Базофилы, %	0,68 (0,29; 0,96)	0,94 (0,44; 1,02)	0,53 (0,12; 0,61)
Эритроциты, 10^{12} /л	4,57 (4,39; 4,86)	4,71 (4,60; 5,01)	5,12 (4,65; 5,49)
Гемоглобин, г/л	123,0 (110,7; 135,8)	126,3 (113,6; 139,1)	135,2 (117,4; 144,9)
Тромбоциты, 10×9 /л	282,9 (191,3; 305,4)	279,9 (216,8; 322,4)	315,5 (265; 360,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2,3 – (Me) медиана, (25%) нижний и (75%) верхний квартили.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с ранними проявлениями ОА

Показатели	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=29)	Группа контроля (n=25)
Общий белок, ммоль/л	74,3 (65,2; 79,1)	70,2 (62,4; 73,2)	78,5 (66,9; 82,3)
Глюкоза, ммоль/л	4,1 (3,3; 5,2)	4,6 (3,9; 5,0)	3,5 (2,83; 7,11)
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,3; 7,1)	5,5 (4,0; 6,4)	4,8 (3,9; 5,4)
Креатинин, ммоль/л	54,9 (48,6; 69,2)	56,8 (52,1; 77,2)	60,3 (52,4; 71,2)
Билирубин общий, ммоль/л	14,6 (10,2; 19,1)	16,7 (15,8; 19,3)	13,0 (9,1; 18,2)
АЛТ, ед/л	17,3 (10,2; 22,4)	18,6 (16,0; 23,3)	19,4 (11,2; 28,1)
АСТ, ед/л	30,2 (17,9; 33,9)	24,8 (19,3; 29,5)	17,4 (10,3; 26,1)
ГГТ, ед/л	25,6 (17,3; 31,5)	20,8 (19,6; 27,2)	23,9 (19,0; 28,4)
Щелочная фосфатаза, ед/л	118,9 (96,3; 171,4)	165,1 (114,2; 205,4)	137,4 (92,2; 166,3)
КФК, ед/л	63,1 (40,9; 72,6)	78,8 (56,0; 99,4)	58,9 (22,4; 86,2)
СРБ, мг/л	4,2 (2,0; 4,8)	5,5 (3,2; 5,9)	3,8 (2,7; 4,0)
Кальций общий, ммоль/л	2,33 (2,09; 2,61)	2,40 (2,11; 2,51)	2,44 (2,12; 2,50)
Фосфор неорг., ммоль/л	0,88 (0,85; 1,17)	0,89 (0,84; 1,08)	0,97 (0,86; 1,00)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,28 (1,18; 1,30)	1,22 (1,16; 1,23)	1,19 (1,17; 1,26)

Таблица 3

Содержание маркеров метаболизма хрящевой ткани у пациентов с ранними проявлениями остеоартроза с преимущественным поражением коленных суставов

Группы	COMP, пг/мл	Urine CartiLaps (CTX II), мкг/сут
Группа контроля (n=25)	5,5 (3,5;8,0)	1,6805 (1,200; 2,050;)
Группа сравнения (n=26)	14,39 (8,03; 18,73) $p<0,01^*$	3,241 (2,480; 4,476) $p<0,05^*$
Основная группа (n=24)	21,68 (16,26; 29,72) $p<0,001^{**}$ $p<0,05^{***}$	10,22 (6,413; 11,02) $p<0,001^{**}$ $p<0,001^{***}$

Примечание. p — показатель значимости различий исследуемых показателей. * — между группой сравнения и группой контроля; ** — между основной группой и группой контроля; *** — между основной группой и группой сравнения.

Таблица 4

Оценка корреляционных взаимосвязей между показателями метаболизма хрящевой ткани и данными лучевых методов исследования при ранних проявлениях остеоартроза

Показатели метаболизма хрящевой ткани	T2 релаксометрия коленных суставов, у.е.	Толщина суставного гиалинового хряща по данным УЗИ-исследования коленных суставов, мм
COMP, пг/мл	$R=0,83^*$	$R=-0,63^*$
Urine CartiLaps (CTX II), мкг/сут	$R=0,79^*$	$R=-0,59^*$

Примечание. R — величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена; * — уровень значимости ($p<0,05$);

влияния на качество жизни пациентов и не побуждает данную категорию лиц объективизировать состояние суставных структур.

Стандартное лабораторное обследование, применяющееся в рутинной практике травматолого-ортопедических стационаров, включающее общеклиническое исследование крови не позволило выявить каких-либо статистически значимых различий показателей между группами (табл. 1).

Проведение биохимического исследования основных метаболитов сыворотки крови, отражающих функции основных органов и направленность обменных процессов, включающее также определение ряда показателей минерального обмена не позволило выявить значимых различий между группами (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с ранними проявлениями ОА основные биохимические метаболиты, определяемые в сыворотке крови, включая ряд показателей минерального обмена, не позволили с достаточной степенью достоверности доказать наличие существенных отличий от значений, полученных у лиц группы сравнения и лиц группы контроля, что является предпосылкой для пересмотра имеющихся протоколов обследования данной категории лиц.

При изучении биохимических маркеров у пациентов основной группы обнаруживали существенное повышение содержания COMP в сыворотке крови по сравнению с лицами групп сравнения и контрольной группы (табл. 3), что косвенно подтвердило наличие у них дегенеративно-дистрофических процессов в суставном гиалиновом хряще.

При оценке полученных результатов отмечали существенную ($p<0,01$) разницу концентраций в сыворотке крови олигомерного матриксного белка хряща

между группой сравнения и контрольной группой, что могло указывать на возрастные особенности ремоделирования гиалинового хряща или стать основанием для предположения о наличии латентных признаков заболевания и не выявлялось при проведении других исследований.

Нами было выявлено существенное увеличение интенсивности суточной экскреции с мочой телопептидов коллагена II типа как у пациентов основной группы, так и у лиц группы сравнения в отличие от результатов, полученных у пациентов контрольной группы. При этом, следует отметить, что в условиях ранних стадий ОА потери данного метаболита с мочой достигали более существенных значений ($p<0,001$), чем у лиц группы сравнения.

При оценке результатов исследования, обращал на себя внимание тот факт, что у трех пациентов основной группы, наличие рентгенологических признаков, соответствующих 0-I ст. ОА не сопровождалось повышением содержания COMP и Urine CTX II, что возможно было обусловлено низкой интенсивностью патологического процесса. В то же время, у двух пациентов группы сравнения без признаков суставной патологии по данным рентгенографии, МРТ и УЗИ — исследования показатели Urine CTX II оказались существенно ($p<0,05$) выше средних показателей в данной группе при сопоставлении со средне-групповыми значениями концентраций COMP, что, возможно было ассоциировано с потерями коллагена II типа структурами ОДА за пределами коленных суставов.

Результаты T2 релаксометрии подтверждали повышение суммарной интенсивности сигнала ($p<0,05$) у пациентов основной группы на 13,4 % по сравнению с данными, имевшимися в контрольной группе.

Полученные сведения явились подтверждением потери хрящевой ткани коллагена и ПГ, результатом чего стало нарушение иммобилизации водных протонов. Следует отметить, что морфологические изменения у лиц основной группы носили более выраженный характер в проекции медиальных мыщелков бедренных костей. В группе сравнения в отличие от пациентов с ранними проявлениями ОА значения уровня сигнала были ниже, что соответствовало наличию относительно стабильных комплексов, состоящих из высокомолекулярных белков экстрацеллюлярного матрикса, однако данная тенденция не достигала уровня статистической значимости.

Наличие взаимосвязей между рядом биохимических параметров метаболизма хрящевой ткани и результатами морфометрии суставного гиалинового хряща, выполненных с использованием лучевых методов исследования, подтверждено при проведении корреляционного анализа (табл. 4).

Согласно данным, приведенным в табл. 4, зависимость между COMP и результатами T2 релаксометрии в основной группе характеризовалась ($p < 0,05$) как положительная сильная ($R = 0,83$), между COMP и толщиной суставного гиалинового хряща по данным УЗИ-исследования – как отрицательная связь средней силы ($R = -0,63$). Взаимосвязи той же направленности, но с меньшей степенью выраженности выявлены между уровнем суточной экскреции коллагена II типа с мочой (Urine CartiLaps (CTX II)) и результатами морфометрии суставного гиалинового хряща по данным лучевых методов обследования: ($R = 0,79$) и ($R = -0,59$) соответственно. Следует отметить, что у большинства пациентов с ранними проявлениями ОА выявлена зависимость ($p < 0,05$) между суммарной толщиной суставного гиалинового хряща, измеренной при проведении УЗИ-исследования и результатами оценки зон ROI при осуществлении T2 релаксометрии ($R = 0,7$). Кроме того, доказано наличие ($p < 0,01$) положительной сильной корреляционной связи ($R = 0,8$) между COMP и Urine CTX II у пациентов основной группы, а также менее выраженной связи ($p < 0,05$) между данными показателями ($R = 0,6$) в группе сравнения.

Результаты корреляционного анализа подтвердили с высокой степенью достоверности, что анизотропия коллагена и образование участков хондромалиции, подтвержденных на основании данных МРТ – исследования у пациентов с ранними проявлениями ОА связаны с накоплением уровня COMP в сыворотке крови, а также повышением уровня суточной экскреции телопептидов коллагена II типа с мочой.

Обсуждение. Сбалансированность клеточных и метаболических процессов регуляции ремоделирования соединительнотканых структур, в том числе – суставного гиалинового хряща, обеспечивает функциональную состоятельность скелетных соединительных тканей в составе единой системы опорно-двигательного аппарата. Неспособность суставного гиалинового хряща в силу изменения его резистентности противостоять механической нагрузке способствует высвобождению в синовиальную среду и системный кровоток продуктов его деградации (про-теогликанов (ПГ), коллагена), обладающих выражен-

ными антигенными свойствами, что приводит к прогрессированию ОА [18].

Низкий регенераторный потенциал хрящевой ткани при ОА обусловлен возникновением комплекса патологических мультифакторных изменений, характеризующихся существенным снижением синтетической активности хондроцитов вследствие их ультраструктурных фенотипических изменений. Результатом локальных дегенеративно-дистрофических изменений при ОА становится синтез неполноценных ПГ с низкой молекулярной массой и короткого коллагена, не обладающих способностью формировать стабильные структурные компоненты и выраженная деструкция экстрацеллюлярного матрикса, что способствует наступлению необратимых изменений суставного гиалинового хряща [19]. Согласно данным литературы, распространенность ОА коррелирует с возрастными характеристиками популяции, частота его в 30–39 лет составляет 42,1 на 1 000 человек, 40–49 лет – 191,9 на 1000 человек, 50–59 лет – 297,2 на 1 000 человек [20], что побудило нас включить в исследование в качестве группы контроля лиц более молодого, чем пациенты основной группы возраста с целью объективизации физиологических возраст-ассоциированных изменений в ОДА.

О наличии дисбаланса катаболических и анаболических процессов в суставном гиалиновом хряще при ОА судят на основании активизации пространственной дезорганизации и поступления в биологические среды высокомолекулярных метаболитов, составляющих суставной гиалиновый хрящ. Полученные результаты позволили выявить существенное увеличение концентрации COMP в сыворотке крови и нарастание уровня суточной экскреции Urine CartiLaps (CTX II) уже на этапе ранних проявлений ОА.

Высокоспециализированный белок COMP, являясь основным стабилизирующим компонентом хрящевой ткани и чувствительным маркером суставной деструкции, демонстрирует активизацию поступления макромолекул в кровь задолго до наступления анатомо-морфологических изменений в суставных тканях [21]. Учитывая ведущую роль данного белка в пространственной организации коллагеновой сети в условиях физиологической нормы, можно предположить, что повышение его значения в сыворотке крови может быть ассоциировано с дезорганизацией других структурных компонентов суставного хряща. В связи с вышеизложенным, определенный интерес исследователей вызывает изучение особенностей метаболизма фибриллярного коллагена II типа, образующего до 50% экстрацеллюлярного матрикса хрящевой ткани суставов [22].

Известно, что на изменения содержания большинства специфических белков, являющихся биомаркерами ОА существенное влияние оказывают циркадные ритмы [23], что послужило основанием для изучения нами суточной экскреции коллагена II типа и позволило нивелировать эффект от суточных колебаний потерь фрагментов коллагена. Выявленные нами параметры величин суточной экскреции фрагментов молекул коллагена II типа позволяют объективизировать интенсивность де-

организации соединительнотканых компонентов патологически измененных суставных структур, что подтверждается результатами высокочувствительных лучевых методов обследования. Так, согласно данным литературы ранние проявления ОА характеризуются повышением временем T2 релаксации до 38-39 мс. по сравнению с нормой – 33-34 мс. [24]. Полученные нами результаты, представленные в виде условных единиц (у.е.), являющиеся производными обобщенных данных при обработке цветowych изображений T2 релаксометрии подтверждали анизотропию распределения коллагена в экстрацеллюлярном матриксе коленных суставов в условиях ранних проявлений дегенеративно-дистрофических изменений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ранние стадии ОА характеризуются дегенеративно-деструктивными изменениями экстрацеллюлярного матрикса суставного гиалинового хряща, что сопровождается потерей значимых структурных биополимеров и может быть определено до проявления первых клинических симптомов заболевания на основании повышения содержания в сыворотке крови СОМР, а также увеличения экскреции с мочой тепопептидов коллагена II типа CartiLaps Urine(CTX II). Наличие участков хондромалиции и анизотропии коллагена в суставном гиалиновом хряще может быть визуализировано при помощи проведения МРТ исследования с использованием T2 релаксометрии.

Выявление пациентов с ранними стадиями ОА до появления клинической симптоматики и рентгенологических признаков заболевания возможно на основании проведения комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего в себя как лабораторные, так и инструментальные методы объективизации состояния суставных структур.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания на осуществление прикладных научных исследований и разработок Минздрава РФ №154018-05 «Разработка комплексной методики раннего выявления нарушений ремоделирования суставного хряща у лиц с повышенным риском развития остеоартроза крупных суставов» (регистрационный номер АААА-А18-118020290176-9).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-4, 6-7, 9-11, 17-20, 22-24 см. REFERENCES)

2. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты. *Российский медицинский журнал*. 2016; 24(7): 464-8.
3. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016; 8(2):116-25.
4. Забелло Т.В., Миromanov А.М., Миromanova Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1(9): 1970-6.
6. Филиппенко В.А., Леонтьева Ф.С., Морозенко Д.В., Корж В.И.. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния

- больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2013; 2: 122-6.
7. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. (Аналитический обзор). *Гений ортопедии*. 2016; 1: 96-103.
9. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 1: 37-41.
10. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Яковенчук Н.М. Вітамін D та остеоартроз. *Боль, суставы, позвоночник*. 2018; 8(1): 7-16.
11. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные. *Медицинский совет*. 2017; 17:138-45.
17. Мазуров В.И., Трофимова А.С. Применение методики цветового картирования хрящевой ткани для оценки эффективности терапии остеоартрита. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2016; 6(97): 44-8.
18. Казюлин А.Н. Воздействие современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 21: 26-33.
19. Мозговая Е.Э., Зборовская И.А. Остеоартроз-самое частое заболевание суставов. *Лекарственный вестник*. 2012; 6 (7): 34-9.
20. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Эффективность препарата ТерафлексАванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоровье Украины*. 2007; 21(1): 74-5.
22. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: «Известия»; 2010.
23. Стародубцева И. А. Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом: обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19 (2): 391-2.
24. Морозов С.П., Терновой С.К., Насникова И.Ю., Королев А.В., Филистеев П.А., Ильин Д.О. Диагностические возможности и перспективы МРТ коленного сустава: результаты многоцентрового исследования. *Медицинская визуализация*. 2010; 1: 58-65.

REFERENCES

1. Franz A., Joseph L., Mayer C., Harmsen J.F., Schrupf H., Fröbel J. et al. The role of oxidative and nitrosative stress in the pathology of osteoarthritis: Novel candidate biomarkers for quantification of degenerative changes in the knee joint. *Orthop Rev (Pavia)*. 2018;10(2):7460. Published 2018 Jun 14. doi:10.4081/or.2018.7460]
2. Pilipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24(7): 464-8. (in Russian)
3. Mazurov V.I., Trofimova A.S., Trofimov E.A. Risk factors and some osteoarthritis pathogenesis aspects. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2016; 8(2):116-125. (in Russian)
4. Zabello T.V., Miromanov A.M., Miromanova N.A. *Genetic aspects of osteoarthritis development Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 1(9): 1970-6. (in Russian)
5. Silvestri E., Corazza A., Molfetta L., Garlaschi G. Metabolic bone changes in osteoarthritis: the role of imaging and pathogenetic interpretation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2015; 29(3): 737-43.
6. Filippenko V.A., Leont'eva F.S., Morozenko D.V., Korzh V.I. Laboratory diagnostic markers at assessment of condition of osteoarthritis patients requiring large joint replacements (literature review). *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2013; 2: 122-6. (in Russian)
7. Stogov M.V., Ovchinnikov E.N. Laboratory tests for preclinical osteoarthritis diagnosis. An analytical review. *Geniy ortopedii*. 2016; 1: 96-103. (in Russian)
8. Ourradi K., Sharif M. Opportunities and challenges for the discovery and validation of biomarkers for common arthritic diseases.

- Biomarkers in Medicine*. 2017. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0374>
9. Kabalyk M.A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 1: 37-41. (in Russian)
10. Povoroznyuk V.V., Dedukh N.V., Yakovenchuk N.M. Vitamin D and osteoarthritis. *Bol', sustavy, pozvonochnik*. 2018; 8(1): 7-16.
11. Chichasova N.V. Modern osteoarthritis therapy: Alflutop in clinical practice, experimental and clinical data. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 17:138-45. (in Russian)
12. Bai Z., Guo X.H., Tang C., Yue S.T., Shi L., Qiang B. Effects of artesunate on the expressions of insulin-like growth Factor-1, osteopontin and C-Telopeptides of type II collagen in a rat model of osteoarthritis. *Pharmacology*. 2018; 101(1-2): 1-8.
13. Mobasheri A., Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers*. 2015; (20:8): 513-518, DOI: 10.3109/1354750X.2016.1140930.
14. Styrkarsdottir U., Sigurdsson A., Helgason H., Norddahl G. Whole-genome sequencing identifies rare genotypes in COMP and CHADL associated with high risk of hip osteoarthritis. *Nature genetics*. 2017; 49(5): 801.
15. Gupta E.D., Ng W.R., Wong S.F., Bhurhanudeen A.K., Yeap S.S. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: a pilot study in a Malaysian population. *PloS one*. 2017; 12 (9): e0184802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184802>.
16. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec; 16(4): 494-502.
17. Mazurov V.I., Trofimova A.S. Using the color mapping of cartilage to assess the effectiveness of osteoarthritis treatment. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016; 6(97): 44-8. (in Russian)
18. Kazyulin A.N. Influence of modern cartilage protectors on various components of osteoarthritis pathogenesis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 21: 26-33. (in Russian)
19. Mozgovaya E.E., Zborovskaya I.A. Osteoarthritis – the most common joint disease. *Lekarstvennyy vestnik*. 2012; 6 (7): 34-9. (in Russian)
20. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I. Theraflex® Advance efficiency for pain management at knee osteoarthritis. *Zdorov'e Ukrainy*. 2007; 21(1): 74-5.
22. Omel'yanenko N.P., Slutskiy L.I. Connective tissue (histophysiology and biochemistry). Moscow: Izvestiya; 2010. (in Russian)
23. Starodubtseva I.A. The problems of diagnosis and therapy of patients with osteoarthritis: review of the literature. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; 19 (2): 391-2. (in Russian)
24. Morozov S.P., Ternovoy S.K., Nasnikova I.Yu., Korolev A.V., Filisteev P.A., Il'in D.O. Diagnostic capabilities and perspectives of knee MRI: results of the multicenter trial. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2010; 1: 58-65. (in Russian)

Поступила 21.01.20
Принята к печати 05.02.20

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Орлова Н.В.¹, Подзолков В.И.², Старокожева А.Я.¹, Долдо Н.М.³, Миронова Е.В.³

ИЗУЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У МАШИНИСТОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, 127994, Москва, Россия;

³ НУЗ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», 125367, Москва, Россия

Нарушения ритма сердца являются значимой патологией, следствием которой возможна внезапная сердечно-сосудистая смерть. Машинисты локомотивных бригад входят в группу высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая нарушения ритма сердца. Это обусловлено профессиональным стрессом, сменным графиком работы с частыми ночными сменами, снижением инсоляции, нарушением режима питания, гиподинамией, воздействием вибрации и шума, неблагоприятным производственным микроклиматом. В ходе проведенного исследования было выявлено, что работа машиниста предрасполагает к дефициту витамина D, что в свою очередь снижает устойчивость к воздействию стресса и способствует повышению риска развития прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца.

Ключевые слова: витамин D; стресс; нарушения ритма и проводимости; машинисты локомотивов.

Для цитирования: Орлова Н.В., Подзолков В.И., Старокожева А.Я., Долдо Н.М., Миронова Е.В. Изучение дефицита витамина D у машинистов железнодорожного транспорта. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 163-168. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-163-168>

Orlova N.V.¹, Podzolkov V.I.², Starokozheva A.Ya.¹, Doldo N.M.³, Mironova E.V.³

VITAMIN D DEFICIENCY STUDY IN RAILWAY DRIVERS

¹ Federal state Autonomous educational institution of higher professional education Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russia;

² Federal state Autonomous educational institution of higher professional education First Moscow state medical University named after I.M. Sechenov of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 127994, Moscow, Russia;

³ Research Clinical Center of the Russian Railways 125367, Moscow Russia

Heart rhythm disturbances are significant pathology and one of the reason of sudden cardiac arrest. Locomotive crew drivers are at high risk for cardiovascular diseases, including heart rhythm disturbances. Multiple factors as a professional stress, frequent night shifts, lack of insolation, diet disbalance, low physical activity, exposure to vibration and noise, and an unfavorable industrial climate. In this study it was found that railway-men are predisposed to vitamin D deficiency. This condition reduces resistance to stress and increases risk of unfavorable heart rhythm disturbances.

Key words: Vitamin D; professional stress; cardiac conduction disorder; railway drivers.

For citation: Orlova N.V., Podzolkov V.I., Starokozheva A.Ya., Doldo N.M., Mironova E.V. Vitamin D deficiency study in railway drivers. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (3): 163-168 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-163-168>

For correspondence: Orlova N.V., Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy Department, Pediatric Faculty ; e-mail: vrach315@yandex.ru

Information about authors:

Orlova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Podzolkov V.I., <https://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Starokozheva A.Ya., <https://orcid.org/0000-0001-9942-8725>

Doldo N.M., <https://orcid.org/0000-0003-2546-1340>

Mironova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-2425-0528>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 27.12.2019
Accepted 27.01.2020

Одним из распространенных видов нарушений сердечной деятельности являются нарушения ритма сердца. Нарушения ритма сердца могут быть самостоятельным заболеванием, следствием заболеваний сердечно-со-

судистой системы (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, миокардита), а также других заболеваний (заболевания щитовидной железы, нервной системы, хронической обструктивной

Для корреспонденции: Орлова Наталья Васильевна, д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии педиатрического факультета; e-mail: vrach315@yandex.ru

болезни легких сахарный диабет и др.) Клинические проявления нарушений ритма сердца могут снижать толерантность к физической нагрузке, ухудшать качество жизни, приводить к развитию сердечной недостаточности. Нарушения ритма сердца могут являться причиной внезапной смерти, развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Согласно исследованиям до 50% сердечно-сосудистых исходов приходится на внезапную сердечно-сосудистую смерть (ВСС).

У работников железнодорожного транспорта уровень внезапной сердечно-сосудистой смерти за последние 12 лет составил 0,01 случая на 1000 работников или около 20 человек в год [3]. Работников железнодорожного транспорта относят к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1,2], что обусловлено в первую очередь работой, связанной с воздействием стрессорных факторов. При этом среди машинистов локомотивов имеет место высокая распространенность нарушений ритма сердца.

Здоровье машинистов локомотивов находится под пристальным вниманием врачей и включает предварительный медицинский осмотр при приеме на работу, обязательные предрейсовые и периодические медицинские осмотры. Обследования, которые проходят работники железнодорожного транспорта, позволяют выявить нарушения сердечного ритма, сформировать группы риска сердечно-сосудистых событий, определить дальнейшую тактику, в т.ч. профессиональную пригодность.

По характеру влияния на трудовой прогноз аритмии подразделяют: на нарушения ритма сердца низких и высоких градаций риска (табл. 1). При выявлении нарушений ритма сердца высоких градаций сотрудник, как правило, не допускается к дальнейшей работе в качестве машиниста локомотива.

Распространенность нарушений ритма и риски внезапной сердечно-сосудистой смерти среди машинистов локомотивов, диктует необходимость поиска значимых факторов риска развития нарушений ритма и оптимальных лечебно-диагностических мероприятий. Решение данной задачи позволит сохранить здоровье работникам железной дороги, продолжить их трудовой стаж в занимаемой должности и тем самым способствовать обеспечению безопасности движения поездов.

Несмотря на современные тенденции оптимизации технологического процесса и улучшения условий работы, работа машинистов локомотивов сопровождается многими негативными факторами: воздействие профес-

сионального стресса, ночные смены, вибрация, шум, переохлаждение, вероятность внештатных ситуаций. Все это приводит к таким нарушениям психо-физиологического характера, как изменение структуры сон-бодрствование, режиму питания, появлению вредных привычек, как курение и переедание, что, в свою очередь, провоцирует развитие и/или обострение заболеваний различных органов и систем.

Одной из актуальных проблем среди населения, оказывающих влияние на развитие патологии, является дефицит витамина D. В ряде исследований [4-15] выявлена связь дефицита витамина D с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с риском развития внезапной сердечной смерти и фибрилляции предсердий. Низкий уровень витамина D увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 44% (ОШ = 1,44, 95% ДИ: 1,24–1,69) [15]. Основные механизмы влияния: участие витамина D в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в кальциевом обмене, способности увеличивать выработку интерлейкина -10 (ИЛ) и уменьшать выработку ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли, интерферона- γ , тем самым обеспечивая противовоспалительный эффект [16-20].

При дефиците витамина D происходит гиперактивация РААС, которая способствует ремоделированию миокарда и развитию его морфологических изменений (дилатации полостей сердца и фиброзу). Фиброз – основной субстрат развития фибрилляции предсердий, который и создает благоприятные условия для инициации и поддержания механизма re-entry. Так же в патогенезе фиброза предсердий участвуют окислительный стресс и воспаление [24].

Дефицит витамина D повышает внутриклеточное содержания кальция с изменением времени потенциала действия и рефрактерного периода кардиомиоцитов.

В исследовании National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) показано увеличение ЧСС при низком уровне витамина D. При дефиците витамина D увеличивается частота сердечных сокращений [21]. В то же время доказано, что частота сердечных сокращений выше 70 ударов в мин в покое, является предиктором развития наджелудочковых нарушений ритма, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [21].

Еще одним из эффектом воздействия витамина D – нейропротекторный эффект [24-26]. Он происходит за счет ингибирования кальцитриолом уровня кальция в мозге, который в высоких концентрациях вызывает ней-

Таблица 1

Нарушения ритма высоких градаций риска

Градация риска	Нарушения ритма сердца
Нарушения ритма сердца высоких градаций риска	Синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром WPW, синдром LGL) с пароксизмальными нарушениями ритма Все формы пароксизмальной суправентрикулярной и желудочковой тахикардии Фибрилляция и трепетание предсердий пароксизмальной и постоянной формы Фибрилляция и трепетание желудочков Парные, групповые, полиморфные желудочковые экстрасистолы; частые одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы (более 720 за сут)
Нарушения ритма сердца низких градаций риска	Частые и/или групповые суправентрикулярные экстрасистолы Частые мономорфные желудочковые экстрасистолы при отсутствии органической патологии сердца Синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром WPW, синдром LGL) без пароксизмальных нарушений ритма Миграция суправентрикулярного водителя ритма Эктопические замещающие суправентрикулярные ритмы при отсутствии органической патологии сердца

ротоксичность, а так же за счет повышения глутатиона, тем самым усиливая антиоксидантную защиту мозга. При дефиците витамина D нарушаются эти эффекты, что может привести к развитию эмоциональных расстройств, таких как стресс, тревога, депрессия [27-31]. Большое перекрестное исследование показало, что более высокий уровень витамина D может значительно снизить риск депрессии у здоровых людей [30].

Целью нашей работы явилась оценка роли дефицита витамина D в развитии нарушений ритма у машинистов и изучение его роли в дальнейшем профессиональном прогнозе.

Материал и методы. В исследование были включены 50 работников локомотивных бригад, госпитализированных в НУЗ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги» с января 2019 г. по июнь 2019 г. с зарегистрированными нарушениями ритма, средний возраст $42,7 \pm 10$ лет, стаж работы в профессии $16,7 \pm 9$ лет. Обследования и анкетирование пациентов проводились при условии подписанного добровольного согласия на участие, обработку и использование данных, полученных в ходе исследования, использования данных в научных целях и публикациях с условием соблюдения правил конфиденциальности, в соответствии с требованиями локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Критерием исключения были пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании, с органическими заболеваниями миокарда: ишемическая болезнь сердца, миокардит, врожденные и приобретенные пороки сердца, с острыми соматическими заболеваниями и декомпенсацией хронических заболеваний. Нами были изучены особенности трудовой деятельности и индивидуальный анамнез каждого пациента. Оценены такие факторы риска развития нарушений ритма, как возраст, наследственность, стаж работы, количество ночных смен, АГ, стаж АГ, курение, гиперлипидемия, нарушение углеводного обмена, уровень витамина D, ИМТ (ожирение), малоподвижный образ жизни, для оценки уровня стресса были использованы следующие тесты: «Шкала психологического стресса» (PSM-25) Л. Лемура, Р. Тесье, Л. Филлиона; Опросник «Дифференцированная оценка состояний сниженной работоспособности» (ДОРС).

Для определения уровня тревожности использовался тест Спилберга и тест «Внутренняя минута», собственная модификация теста «Индивидуальная минута», предложенного Ф. Халбергом, у людей, с высоким уровнем тревоги «внутренняя минута» короткая. Были

проведены общеклинические, лабораторные (липидный профиль, определение уровня глюкозы крови) и функциональные методы обследования (ЭКГ, ЭХО КГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ). Все пациентам оценивали уровень витамина D с использованием автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Liaison фирмы DiSorin (Германия/Италия).

Пациенты были разделены на две группы по дальнейшему трудовому прогнозу. Исследуемая группа – пациенты с перспективой сохранения должности в профессии машинист тепловоза ($n=26$). В исследуемую группу включены пациенты с нарушениями ритма высоких градаций, неблагоприятных для дальнейшего трудового прогноза и рассматриваемые по приказу об отстранения от занимаемой должности ($n=24$).

Контрольная группа включила пациентов с прогностически благоприятными нарушениями ритма низких градаций риска ($n=26$).

Результаты и обсуждение. В контрольной и исследуемой группах не получено статистически достоверных различий по возрасту, стажу работы в профессии, количеству ночных смен и часов сна, месяцам забора крови на анализ и уровню тревоги и стресса ($p > 0,05$).

В результате обработки данных у 30 (60%) машинистов по шкале PSM-25 зафиксирован низкий уровень стресса, у 20 (40%) обследуемых выявлен средний уровень стресса. В тесте «Внутренняя минута» – тяжелая степень тревожности выявлена у 12 (24%) машинистов, средняя степень тревожности у 10 (20%) обследуемых; легкая степень у 25 (50%) из них, нормальный уровень тревожности у 3 (6%). При этом тяжелая степень тревожности в большей степени коррелировала с монотонностью и пресыщением работой.

Из нарушений ритма и проводимости, влияющих на трудовой прогноз, у 9 машинистов (37,5%) диагностирована фибрилляция предсердий, преимущественно пароксизмальная форма, у 5 машинистов (20,8%) зарегистрированы пробежки наджелудочковой тахикардии, частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 10 человек (41,7%).

На сегодняшний день Российской ассоциацией эндокринологов принята следующая классификация уровня витамина D, которая требует медикаментозной коррекции: выраженный дефицит витамина D (менее 10 нг/мл); дефицит витамина D (менее 20 нг/мл); недостаточность витамина D ($\geq 20, \leq 30$). При оценке уровня витамина 25(ОН) D в этих группах медиана в контрольной и исследуемой группах составила $Me=21$ нг/мл и $Me=18,1$ нг/мл соответственно. Общая распространенность уровнем 25 (ОН) D в сыворотке <20 нг / мл составила 30,8% ($n=8$) и 16,7% ($n=4$) для контрольной и исследуемой

Таблица 2

Характеристика обследуемых машинистов

Характеристика группы	Контрольная		Исследуемая		p
	абс.	%	абс.	%	
Число пациентов	26	52	24	48	
Возраст	$40 \pm 10,6$		$43,4 \pm 7,2$		$>0,05$
Стаж работы	$19,3 \pm 11$		$17,5 \pm 7,2$		$>0,05$
Количество ночных смен	6,8		6,7		$>0,05$

Примечание. При $p > 0,05$ статистические различия между группами незначимы (n).

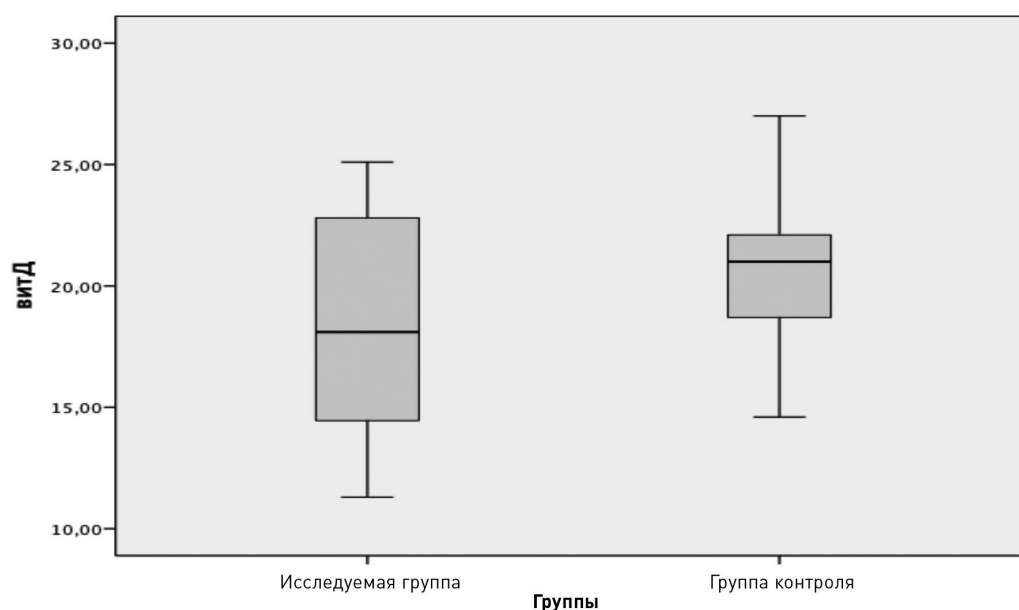


Рис. 1. Уровень витамина D в контрольной и исследуемой группах.

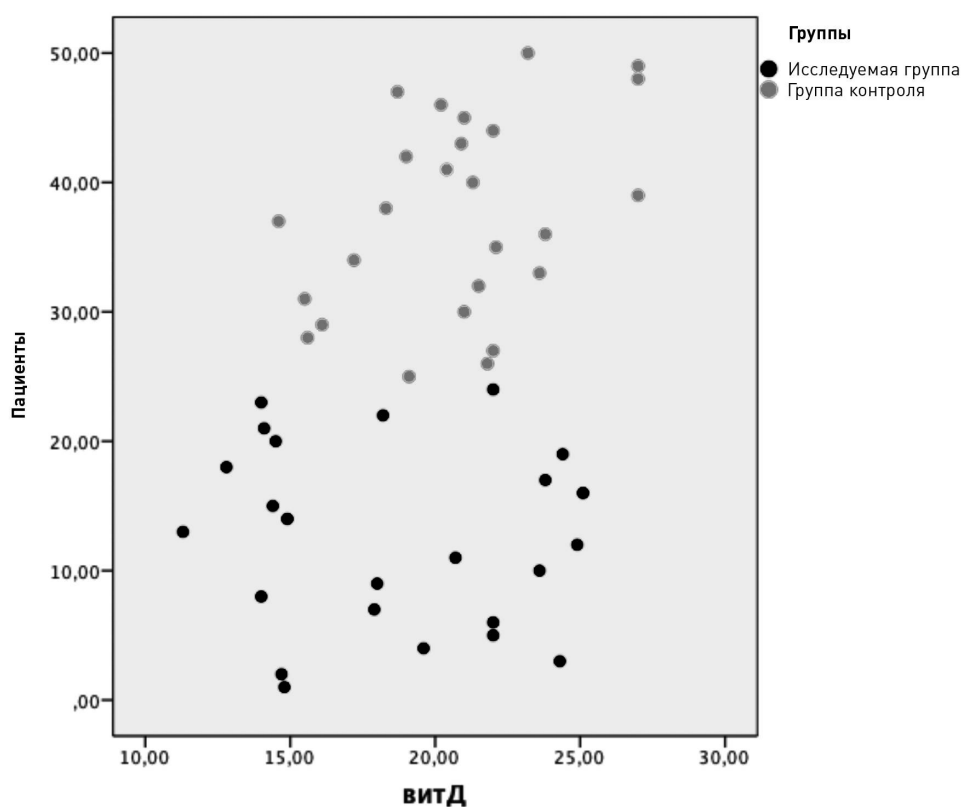


Рис. 2. Уровень витамина 25(OH) D у обследуемых машинистов.

группы. Общая распространенность уровней 25 (ОН) D в сыворотке <15 нг / мл составила 3,8% ($n=1$) и 41,7% ($n=10$) (рис. 1, 2, табл. 3).

При оценке диаграммы рассеивания по скоплению точек в исследуемой группе можно выделить подгруппу с уровнем витамина D ниже 15 нг/мл ($n=10$) (41,7%) (рис. 3).

Среднее значение витамина D 25 (ОН) в этой подгруппе: $M=13,9$ нг/мл, $Me=14,25$ нг/мл, $Q1 = 14$ нг/мл, $Q3 = 14,6$ нг/мл. При сравнении с контрольной группой получены статистически достоверные различия ($p=0,000$).

При статистической обработке не выявлены различия между исследуемой подгруппой и контрольной

Уровень витамина 25(ОН) D у обследуемых машинистов

Характеристика группы	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Число пациентов	26	24	
Медиана	21	18,1	
Среднее значение	20,8	18,5	$p=0,103(p>0,05)$
Процентиль 25% (Q1)	18,7	14,4	
Процентиль 75% (Q3)	22,0	22,4	

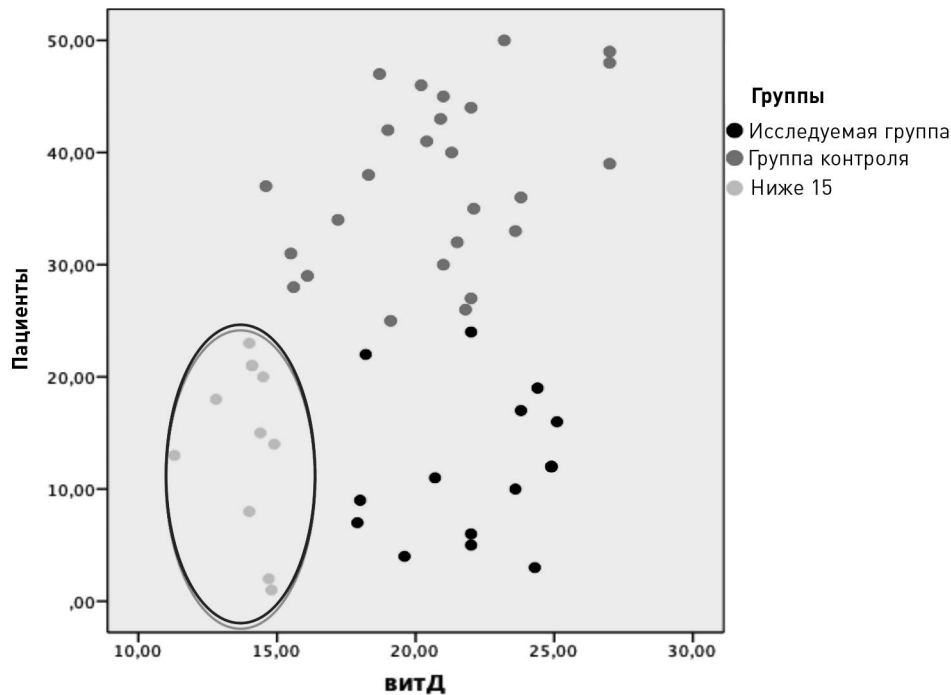


Рис. 3. Уровень витамина 25(ОН) D у обследуемых машинистов.

группой относительно таких факторов риска как курение, ИМТ, степень АД и уровень тревоги.

Анализируя полученные данные, у большинства работников имеется недостаточность витамина 25 (ОН) D. Выявлено, что прогностически значимым для развития потенциально злокачественных нарушений ритма, является уровень витамина 25(ОН) D ниже 15 нг/мл. При дальнейшем анализе получено, что машинисты с повышенным уровнем тревоги и стресса по шкале Спилберга, PSM-25 и внутренней минуты имеют статистически достоверный дефицит витамина 25(ОН) D ($p=0,031$, $p=0,027$, $p=0,048$).

Заключение. Все вышесказанное позволяет нам сделать вывод: в связи с тем, что дефицит витамина D достоверно влияет на уровень тревожности, а при значении витамина 25(ОН) D менее 15 нг/мл имеется высокий риск развития нарушений ритма, на первом этапе диспансерного обследования машинистов рационально проведение психологического тестирования для определения уровня тревожности. Итоги тестирования позволят выявить группу лиц, требующих определения уровня витамина D и дальнейшего функционального обследования и коррекции его уровня. Это экономически выгодно, доступно в применении и

возможно в условиях различных регионов Российской Федерации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5-20, 24, 27-31 см. REFERENCES)

1. Габерман О.Е., Крюков Н.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. *Медицинский альманах*. 2011; 2: 185-8.
2. Гайнуллин Р.А. Индивидуальная предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы работников железнодорожного транспорта. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2005; 4 (44): 242-3.
3. Сериков В.В., Закревская А.А., Богданова В.Е. Проблема внезапной смерти работников локомотивных бригад ОАО «РЖД». *Евразийский союз ученых*. 2016; 29(2); 57-64.
21. Подзолков В.И., Покровская А.Е., Панасенко О.И. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология. *Терапевтический архив*. 2018; (9): 144-50.
22. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогене-

- зе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015; 2(50): 6-14.
23. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2014; 54(4):60-7.
25. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). *Российский медицинский журнал*. 2017; 1: 53-6.
26. Калугев А.В., Еремин К.О., Туохима П. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3. *Биохимия*. 2004; 69 (7): 907–11.
- REFERENCES
1. Gaberman O.E., Krukov N.N. The cardiovascular risk factors in railway workers with arterial hypertension. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011;2:185-8. (in Russian)
2. Gainullin P.A. Individual predisposition to diseases of the cardiovascular system of railway workers. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura*. 2005; 4 (44): 242-3. (in Russian)
3. Serikov V.V., Zakrevskaya A.A., Bogdanov V.E. The sudden cardiac death problem of the railway workers in OAO RZD. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh*. 2016; 29(2); 57-64. (in Russian)
4. Perna L., Schöttker B., Holleczeck B., Brenner H. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Incidence of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events: A Prospective Study With Repeated Measurements. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(12): 4908–15.
5. Amer M., Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am. J. Med*. 2013; 126: 509–14.
6. Deo R., Katz R., Shlipak M.G., Sotoodehnia N., Psaty B.M., Sarnak M.J., et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 2011; 58: 1021–8.
7. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med*. 2008; 168: 1340–9.
8. Fiscella K., Franks P. Vitamin D, Race, and Cardiovascular Mortality: Findings From a National US Sample *Ann. Fam. Med*. 2010; (8): 11-8.
9. Ginde A., Scragg R., Schwartz R. Camargo C. Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level, Cardiovascular Disease Mortality, and All-Cause Mortality in Older U.S. Adults – JAGS. 2009; 57: 1595-1603.
10. Kilkkinen A., Knekt P., Aro A., Rissanen H., Marniemi J., Heliövaara M. et al. Vitamin D Status and the Risk of Cardiovascular Disease Death. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 170: 1032–9.
11. Liu L., Chen M., Hankins S., Núñez A., Watson R. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality from Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All-Cause in United States. *Adults American Journal of Cardiology*. 2012; 110: 834 – 9.
12. Michaëlsson K., Baron J., Snellman G., Gedeberg R., Byberg L., Sundström J. et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am. J. Nutr*. 2010 Oct; 92(4): 841-8.
13. Rohrmann S., Braun J., Bopp M., Faeh D. Inverse association between circulating vitamin D and mortality – Dependent on sex and cause of death. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2013; 23: 960–6.
14. Schottker B., Haug U., Schomburg L., Kohrle J., Perna L., Muller H. et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013; 97(4): 782-93.
15. Brenner H., Jansen L., Saum K.U., Holleczeck B., Schottker B. Vitamin D Supplementation Trials Aimed at Reducing Mortality Have Much Higher Power When Focusing on People with Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J. Nutr*. 2017 Jul; 147(7): 1325-33.
16. Demir M., Uyan U., Melek M. The Effects of Vitamin D Deficiency on Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014; 20(1): 98–103.
17. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest*. 2002 Jul 15; 110(2): 229–38.
18. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H., Stehle P., Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin Nutr*. 2006; 83(4): 754–9.
19. Bie L. The Status and Research Progress on Vitamin D Deficiency and Atrial Fibrillation *Braz J. Cardiovasc Surg*. 2019 Dec 1; 34(5): 605-9.
20. Turin A., Bax J.J., Doukas D., Joyce C., Lopez J.J., Mathew V. et al. Interactions Among Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Am. J. Cardiol*. 2018 Sep 1; 122(5): 780-4.
21. Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Panasenkov O.I. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;(9): 144-50. (in Russian)
22. Povoroznyuk V.V., Snezhitsky V.A., Yankovskaya L.V., Mailian E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. The importance of vitamin D in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 2(50): 6-14.
23. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2014;54(4):60-7. (in Russian)
24. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408:239-47.
25. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Экстраosseous effects of vitamin D (a review). *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 1: 53–6. (in Russian)
26. Калугев А.В. Еремин К.О., Туохима П. Механизм действия витамина D на нейропротекторный эффект. *Биохимия*. 2004;69(7): 907-11. (in Russian)
27. Höglberg G., Gustafsson S.A., Hällström T., Gustafsson T., Klawitter B., Petersson M. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation *Acta Paediatr*. 2012 Jul; 101(7): 779-83.
28. May H.T., Bair T.L., Lappe D.L., Anderson J.L., Home B.D., Carlquist J.F. et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am. Heart J*. 2010; 159: 1037–43.
29. Hoang M.T., Defina L.F., Willis B.L., Leonard D.S., Weiner M.F., Brown E.S. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin. Proc*. 2011; 86: 11.
30. Kjaergaard M., Joakimsen R., Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res*. 2011; 190: 2–3.
31. Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws *Nutrients*. 2014; 6(4): 1501-18.

Поступила 27.12.19
Принята к печати 27.01.20

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Сытов А.В., Плужникова Н.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия

Проведено исследование основных показателей красной крови (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH) и концентрации ЭПО, sTfR у 9 онкологических больных с анемическим синдромом (АС) на фоне сепсиса. Среди них преобладали больные с анемией хронического заболевания (АХЗ), с нормоцитарными, нормохромными характеристиками эритроцитов и низким гематокритом. У 2-х больных отмечался микроцитоз и гипохромия эритроцитов, концентрация sTfR была значительно выше нормы ($0,9 \pm 0,07$ мкг/мл), составила 2,7 мкг/мл у одного из них и 1,9 мкг/мл у другого, что свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе (ЖДЭ) на фоне АХЗ. У 7 больных с АХЗ без ЖДЭ показатели sTfR были в пределах нормальных колебаний (0,1-1,2) мкг/мл, медиана составила 0,5 мкг/мл. У всех пациентов с сепсисом продукция ЭПО оказалась неадекватной степени тяжести АС, в меньшей степени у больных с ЖДЭ. В среднем по группе продукция ЭПО составила $19,4 \pm 5,1$ (7,7-52,8) мЕ/мл, медиана = 12,1 мЕ/мл. Планируются дальнейшие исследования ЭПО, sTfR с целью определения их роли в терапевтической тактике при коррекции АС онкологических больных с сепсисом.

Ключевые слова: онкологические больные; сепсис; анемический синдром; растворимые рецепторы трансферрина; эритропоэтин.

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Сытов А.В., Плужникова Н.А. Характеристика анемического синдрома у онкологических больных с сепсисом в раннем послеоперационном периоде. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 169-173. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-169-173>
Blindar V.N., Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Sytov A.V., Pluzhnikova N.A.

CHARACTERISTIC OF ANEMIC SYNDROME IN ONCOLOGIC PATIENTS WITH SEPSIS IN THE EARLY POST-OPERATIVE PERIOD

«Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin", under the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

A study of the main indicators of red blood (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH) and the concentration of EPO, sTfR in 9 cancer patients with anemic syndrome (AS) against sepsis was carried out. Among them, patients with chronic disease anemia (ACh), with normocytic, normochromic characteristics of red blood cells and low hematocrit predominated. In 2 patients, microcytosis and erythrocyte hypochromia were noted, the concentration of sTfR was significantly higher than normal ($0.9 \pm 0.07 \mu\text{g} / \text{ml}$), amounted to $2.7 \mu\text{g} / \text{ml}$ in one of them and $1.9 \mu\text{g} / \text{ml}$ in the other, which testified to iron deficiency erythropoiesis (IDE) on the background of the ACh. In 7 patients with ACh without IDE, sTfR values were within the normal range (0.1-1.2) $\mu\text{g} / \text{ml}$, the median was 0.5 $\mu\text{g} / \text{ml}$. In all patients with sepsis, the production of EPO was inadequate for the severity of the AS, to a lesser extent in patients with IDE. The average EPO production in the group was 19.4 ± 5.1 (7.7-52.8) mU / ml, median = 12.1 mE / ml. Further studies of EPO, sTfR are planned in order to determine their role in therapeutic tactics in the correction of AS in cancer patients with sepsis.

Key words: cancer patients; sepsis; anemic syndrome; soluble transferrin receptors; erythropoietin.

For citation: Blindar V.N., Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Sytov A.V., Pluzhnikova N.A. Characterization of anemic syndrome in cancer patients with sepsis in the early postoperative period. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3):169-173 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-169-173>

For correspondence: Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. biol. sciences, leading scientific staff; e-mail: bld51@list.ru

Information about authors:

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>
Dobrovolskaya M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>
Zubrikhina G.N., <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>
Davydova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>
Sytov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>
Pluzhnikova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-4658-952>

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 25.12.2019
Accepted 10.01.2020

Введение. Сепсис является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии. Сепсис, как правило, сопровождается быстро нарастающей анемией [1,2]. Известно, что АС выявляется у онкологических больных еще до начала лечения, а на фоне проводимой терапии он становится более выраженным и выявляется у большинства из них [3,4]. На первом месте стоит железодефицитная анемия (ЖДА), на втором – (АХЗ). Считают, что развитие АС у онкологических больных является значительным фактором развития системных воспалительных реакций, в частности, сепсиса [5,6]. Способствуют развитию сепсиса также сопутствующие хронические заболевания, в том числе хронические анемии. АХЗ независимо связана с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями и смертностью [7]. Имунная система у таких больных ослаблена. В свою очередь, снижение иммунитета приводит к тому, что инфекционные заболевания приобретают хронический характер, и, это одна из главных опасностей нарушения метаболизма железа у онкологических больных [8-10]. Ухудшение качества жизни онкологических больных и прогноз выживаемости может приводить как недостаток, так и избыток железа. Гиперферремия может способствовать активации провоспалительных цитокинов, поддержанию эндотоксикоза и развитию органных дисфункций. Железо в организме является составной частью многих ферментов и белков, которые необходимы для обменных процессов, в частности, для разрушения и утилизации токсинов, реализации иммунитета, а так же для роста и размножения бактерий [7].

Основной целью работы явилось изучение количественных и качественных показателей периферической крови для оценки и дифференциальной диагностики АС. Это необходимо для улучшения сопроводительной терапии онкологических больных с сепсисом.

Материал и методы. Показатели красной крови оценивались, помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания в них гемоглобина (HGB), расчетными показателями: отражающими среднее содержание HGB в эритроците (MCH); средний объем эритроцита (MCV); гематокрит (HCT). Для дифференциальной диагностики АС измеряли содержание растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), объективно выявляющие дефицит железа и уровень эритропоэтина (ЭПО), отражающий адекватность гормонального ответа на степень гипоксии. Исследование проведено у 9 онкологических больных (рак желудка-3; рак поджелудочной железы-3; рак почки-1 и рак легкого-2). Больные госпитализированы в отделение реанимации после повторной экстренной операции (7-11 сут.) с сепсисом. Исследование проведено на 1-3-и сутки установления сепсиса. Диагноз соответствовал международным критериям тяжелого сепсиса. Возраст 46-75 лет (медиана 70 лет), из них 3 женщины и 6 мужчин. 4 больных получали неоадьювантную химиотерапию. У больных выявлена 2, 3 и 4-я стадии заболевания, в каждой группе по 3 человека. В качестве контрольной группы исследование аналогичных показателей крови проведено у 27 здоровых лиц (сотрудники, доноры). Для сравнения адекватности продукции ЭПО на степень тяжести АС у больных с сепсисом были взяты результаты исследования ЭПО у 9 пациентов без онкопатологии, с ЖДА (Архив). Исследовали периферическую кровь на гематологическом анализаторе ABX PENTRA XL80. Подсчитывали лейкоцитарную

формулу и детально изучали морфологию эритроцитов. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ЭПО с помощью наборов фирмы «Biomerica» (США) и sTfR — с помощью наборов фирмы «BioVendor» (Чехия). Результаты измерялись с помощью спектрофотометра «Multiskan Spectrum» (Финляндия), при длине волны 450 нм. Концентрация ЭПО, или sTfR в образцах и контролях вычислялась по стандартной кривой. Стандарты наборов калиброваны по 1-му Международному стандарту ВОЗ, представляющие собой ЭПО, или sTfR, синтезированные на основе рекомбинантной ДНК.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов «MS-EXCEL» «BIOSTAT», Version 4.03. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Результаты и обсуждение. За основу лабораторной диагностики АС были взяты критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным ВОЗ считаются:

1. У мужчин гемоглобин менее 130 г/л, гематокрит менее 39 %.
2. У женщин – гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36%

По степени тяжести различают анемии:

- легкие (гемоглобин более 95 г/л) (I степень)
- умеренные (гемоглобин 80-94 г/л) (II степень)
- выраженные (гемоглобин 79-65 г/л) (III степень)
- тяжелые (гемоглобин менее 65 г/л) (IV степень)

АС выявлен у всех онкологических больных с сепсисом. Детальный анализ лабораторных данных показал, что анемия у них была в основном легкой (I) и умеренной (II) степени. АС первой степени выявлен у 6 пациентов, 2-й—у 1 и 3-й—у 2 человек. Среднее значение гемоглобина в группе составило $99 \pm 4,0$ г/л с колебаниями показателей от 78 до 118 г/л. Самые низкие значения HGB были выявлены у больных, получавших неоадьювантную химиотерапию.

Общепризнанной единой классификации анемий не существует. Анемии делят по морфологическому признаку в зависимости от MCV и MCH. Среди пациентов с сепсисом преобладали больные АХЗ с нормоцитарными, нормохромными характеристиками эритроцитов (см. таблицу) и низким гематокритом. Выявлены единичные случаи ЖДЭ, у 2-х больных был отмечен значительный микроцитоз и гипохромия эритроцитов, что не исключало функционального дефицита на фоне АХЗ. Выраженный макроцитоз и гиперхромия, т. Жолли в эритроцитах и единичные гигантские, гиперсегментированные нейтрофилы у одного пациента, оперированного по поводу рака желудка, могли свидетельствовать о дефиците витаминов В-12 или фолиевой кислоты на фоне АХЗ.

АХЗ – это собирательное понятие. Она формируется у больных с хроническими инфекциями, воспалением, злокачественными новообразованиями и продолжающаяся более 1-2 месяцев. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции, злокачественных новообразований, аутоиммунной

Показатели красной крови онкологических больных с сепсисом ($X \pm m$)

Группы	RBC ($\times 10^{12}$ /л)	HGB (г/л)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)
КОНТРОЛЬ ($n=27$)	4,93 $\pm$ 0,3	149 $\pm$ 7,1	43,4 $\pm$ 0,6	87,3 $\pm$ 0,6	29,4 $\pm$ 0,2
СЕПСИС ($n=9$)	3,4 $\pm$ 0,2*	99 $\pm$ 4,0*	30,3 $\pm$ 0,6*	88,5 $\pm$ 2,4	28,4 $\pm$ 0,9

Примечание. * – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

дизрегуляции Т-клеток и моноцитов. В ходе иммунной реакции продуцируются цитокины, в частности фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерферон- γ (ИТФ- γ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку ЭПО—ключевого гормона для эритропоэза. Медиаторы воспаления повинны в укорочении жизни эритроцитов со 120 до 90-60 дней [10].

В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркулирующей крови, накоплению железа в макрофагах и ограничивают доступное использование его предшественниками эритроцитов. В результате развивается функциональный дефицит железа, т. е. при достаточном его количестве в организме оно не может быть использовано для построения HGB, т.е. важным патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушенная мобилизация железа из депо [11].

Таким образом, в патогенезе АХЗ основное значение имеют:

- нарушение метаболизма железа;
- действие гуморальных ингибиторов эритропоэза;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
- относительная недостаточность эритропоэтина.

В настоящее время, для объективной оценки метаболизма железа, наряду с ферритином, раннего выявления недостатка железа в организме, его функционального дефицита, предлагают альтернативный лабораторный тест — определение sTfR. sTfR, в отличие от ферритина, не относится к «белкам острой фазы», а, следовательно, он более информативен [12, 13]. Обмен железа в организме состоит из нескольких этапов: всасывание в желудочно-кишечном тракте, транспорт, внутриклеточный метаболизм и депонирование, утилизация и реутилизация, экскреция из организма. Основным источником сыровоточного пула железа является поступление его в РЭС (печень, селезенка), где происходит распад старых эритроцитов и утилизация освобождающегося железа. Небольшое количество поступает в плазму при адсорбции его в тонком кишечнике. Железо в сосудистом русле соединяется с транспортным белком — трансферрином. Большинство клеток, в том числе эритрокариоты костного мозга и гепатоциты, содержат на мембране рецепторы к трансферрину, необходимые для поступления железа в клетку. Железо трансферрина прочно связано и не входит в клетку пассивно. Транспорт железа в клетку происходит при взаимодействии комплекса железо—трансферрин со специфичным для трансферрина рецептором плазматической мембраны (sTfR, CD71). Он является одним из ключевых белков обмена железа в организме человека [12].

По данным литературы и результатам, полученными нами ранее, известно, что концентрация sTfR при АХЗ в норме или даже снижена в противоположность ЖДА, при которой она резко повышена [12-14]. Как показало наше исследование, у 2-х больных с ЖДЭ, на фоне сепсиса, концентрация sTfR была значительно выше нормы

(0,9 $\pm$ 0,07 мкг/мл), составила 2,7 мкг/мл у одного из них и 1,9 мкг/мл у другого, что свидетельствовало о дефиците железа. У больных с АХЗ без ЖДЭ показатели sTfR были в пределах нормальных колебаний (0,1-1,2) мкг/мл, медиана составила 0,5 мкг/мл

Как было сказано выше, регуляция эритропоэза — сложный процесс, в котором участвуют различные ростовые цитокины. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим ЭПО. Еще в самом начале XX столетия в опытах на лабораторных животных было показано, что введение сыворотки крови от анемичных животных здоровым повышает у последних показатели эритропоэза. Французские ученые Carnot и De Flandre в 1906 г. высказали предположение о возможном существовании в организме гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и назвали его гемопозетином (эритропоэтином). В чистом виде гормон был выделен лишь в 1977 г., а в 1985 г. ген клонирован и экспрессирован на клетках яичника китайского хомячка. Предполагаемый гуморальный активатор впервые был назван эритропоэтином в 1948 г. Bonsdorff и E. Jalavisto. В 1950 г. была установлена взаимосвязь между продукцией эритропоэтина и гипоксией. ЭПО — гликопротеиновый гормон, который вырабатывается главным образом в почках и в меньшей степени в печени. ЭПО является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме человека и животных. Основная особенность ЭПО — контроль пролиферации и дифференцировки клеток — предшественников эритроидного ряда. Наиболее выраженное действие ЭПО оказывает на самые начальные эритроидные клетки — предшественники (БОЕ-Э и КОЕ-Э). На этих клетках выявлен рецептор к ЭПО. На зрелые эритроциты ЭПО не действует, так как они не содержат к нему рецептора. Другой важной особенностью ЭПО является свойство предотвращать апоптоз клеток — предшественников на поздних стадиях развития за счет подавления фагоцитоза макрофагами [15].

Уровень продукции новых эритроцитов в костном мозге соответствует уровню эндогенного ЭПО в плазме. У здоровых людей уровень ЭПО в плазме варьирует в пределах 4,3-32,9 мЕ/мл. Запасов ЭПО в организме не обнаружено. Уровень гормона в сыворотке низкий, но относительно стабильный. Образование ЭПО не индуцируется посредством нервной или гуморальной регуляции. Процесс выработки ЭПО является кислородозависимым. Сигналом для увеличения синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия: в ответ на гипоксию тканей ниже порогового уровня в почках и печени активизируется большее число эпоцитов, находившихся до этого в покое, вследствие чего продуцируется дополнительное количество гормона. Рост числа эритроцитов снижает образование ЭПО. Уровень ЭПО не зависит от пола и возраста, т.е. так же стабилен, как, например, число эритроцитов. Поэтому количество ЭПО, находящегося в сыворотке крови, соответствует количеству вырабатываемого в организме гормона [16].

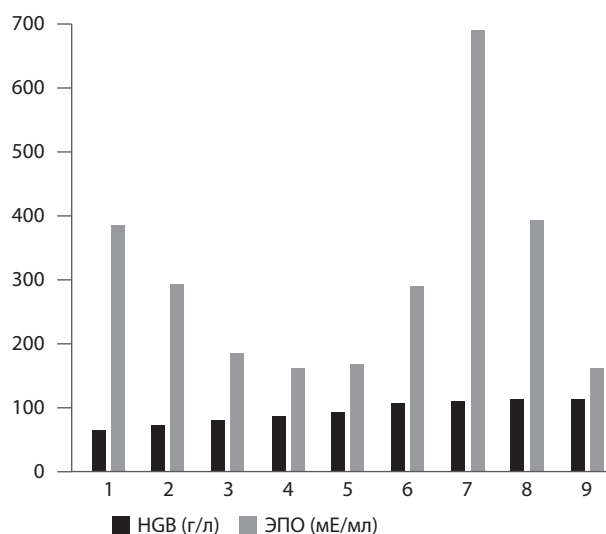


Рис.1. Пример адекватной продукции эритропоэтина (показатели ЭПО и HGB – по оси ординат) в зависимости от степени тяжести анемии у пациентов с ЖДА, без онкопатологии. Темные столбики — индивидуальные показатели HGB, светлые — уровень ЭПО. По оси абсцисс – номера пациентов.

Учитывая, что гормон представляет собой мощный фактор роста, активность которого проявляется в достаточно низких концентрациях, его продукция в организме строго и постоянно регулируется. Лишь при уменьшении уровня гемоглобина в крови ниже 105 г/л уровень ЭПО в сыворотке крови адекватно повышается.

У больных с хронической почечной недостаточностью происходит уменьшение популяции эритропоэтин-продуцирующих клеток, и синтез ЭПО не может поддерживаться в пределах приемлемых значений, независимо от уровня доставки кислорода. Поддерживать адекватный уровень гормона в течение длительного времени пациенты с патологией почек не способны, развивается эритропоэтин-дефицитная анемия. Число случаев с этим видом анемии в настоящее время прогрессивно растет в связи с увеличением числа хронических, в том числе онкологических, заболеваний и применением более жестких схем лечения, в том числе высокодозной химиотерапии. Неадекватная гипоксии выработка эндогенного ЭПО может привести к развитию анемии [15, 16].

Определение уровня сывороточного ЭПО используется в качестве дополнительного теста для выявления причин анемии или эритроцитоза. ЖДА, гемолитическая и апластическая анемии протекают с адекватным повышением уровня ЭПО [15,17]. Как показало наше исследование, проведенное ранее у пациентов с ЖДА, но без онкопатологии, продукция ЭПО была адекватна степени тяжести АС и представлена на рис.1, тогда как АХЗ у онкологических больных с сепсисом сопровождается низкими уровнями ЭПО (рис.2).

У пациентов с сепсисом развивается почечная и печеночная недостаточность, что усугубляет течение АХЗ, так как ЭПО вырабатывается в почках и, частично, в печени. У всех пациентов с сепсисом продукция ЭПО оказалась неадекватной степени тяжести АС (рис.2), в меньшей степени у больных с ЖДЭ (4 и 7 номер на

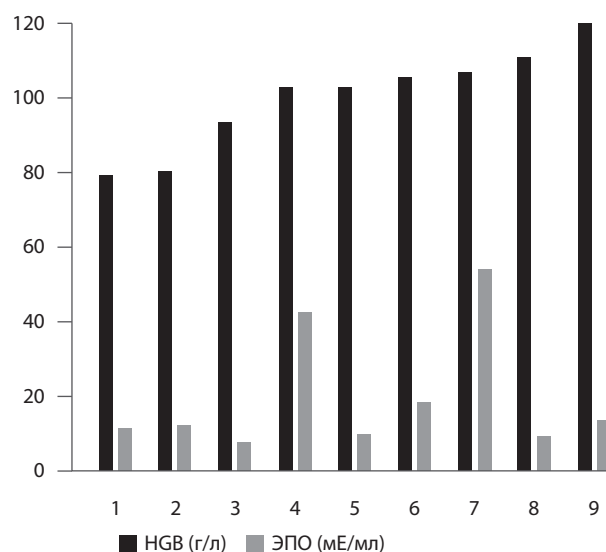


Рис.2. Пример неадекватной продукции эритропоэтина в зависимости от степени тяжести анемии у онкологических больных с сепсисом. Темные столбики — индивидуальные показатели HGB больных с сепсисом, светлые — уровень ЭПО. По оси абсцисс – номера пациентов, по оси ординат – показатели ЭПО и HGB.

рис.2). В среднем по группе продукция ЭПО составила $19,4 \pm 5,1$ (7,7-52,8) мЕ/мл, медиана=12,3 мЕ/мл. При этом у пациентов без онкопатологии и с ЖДА этот показатель оказался более чем в 10 раз выше, чем у больных с сепсисом, среднее значение составило $298,7 \pm 53,4$ мЕ/мл, медиана=284,2 мЕ/мл ($p < 0,001$).

Следует подчеркнуть, что для профилактики развития гнойно-септических инфекций в раннем послеоперационном периоде необходима адекватная коррекция АС онкологических больных еще в процессе неоадьювантной химиотерапии, перед операцией. В настоящее время, лечение АХЗ проводится рекомбинантными ЕРО, которые, широко используются в клинической практике. При этом может увеличиваться потребность в железе, истощаться запасы железа на фоне активного восстановления эритропоэза. Следовательно, необходимо учитывать возможность развития недостаточности железа у пациентов. Как показал наш многолетний опыт и ряда других авторов, самыми информативными показателями оценки эффективности проводимой терапии АС является число ретикулоцитов и средняя концентрация HGB в ретикулоците. Ретикулоциты – это молодые эритроциты, они первыми информируют о состоянии эритропоэза в костном мозге. Возможность использования в гематологических анализаторах показателя RET-HE (содержание гемоглобина в ретикулоците) позволяет четко проследить за восстановлением HGB. Значительное увеличение числа ретикулоцитов и содержания в них HGB служит достоверным показателем хорошей ответной реакции и на лечение препаратами гЕРО. Увеличение концентрации HGB через 2-4 нед после начала эритропоэтин-терапии является достоверным подтверждением чувствительности к ЭПО. Содержа-

ние RET-HE коррелирует с процентом гипохромных эритроцитов. Уже в первые две недели на фоне лечения препаратами железа больных ЖДЭ отмечается повышение гемоглобинизации ретикулоцитов и снижение процента гипохромных эритроцитов [10,11,16-19]. В случае адекватного лечения B_{12} дефицитной анемии, отмечается так называемый «ретикулоцитарный криз» на 7-9 сут, когда число ретикулоцитов повышается в несколько раз, а гиперхромные показатели RET-HE постепенно приходят к норме.

Заключение. На фоне сепсиса у онкологических больных чаще выявлялась АХЗ с нормоцитарными нормохромными характеристиками эритроцитов и низкой продукцией ЭПО. Встречались единичные случаи ЖДЭ и, возможно, начальной стадии B_{12} дефицитной анемии на фоне АХЗ у пациента, оперированного по поводу рака желудка. Необходим индивидуальный подход к терапии АС и дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли предоперационное лечение анемии изменить риск развития гнойно-септических инфекций у онкологических больных в раннем послеоперационном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 3, 5-9, 16, 19 см. REFERENCES)

1. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. под ред. Н.В. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Громова Е.Г., ред. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018.
2. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технология живых систем*. 2013; 10(5): 3–12.
3. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Матвеева И.И. Новая концепция диагностики анемии с нарушением метаболизма железа. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2015–2016; 26 (4–1): 77–85.
4. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. *Практическая онкология*. 2009; 3(10):10–7.
5. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2016; 6: 61–7.
6. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Матвеева И.И. Растворимый рецептор трансферрина: новый лабораторный тест объективной оценки метаболизма железа онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009; 20 (4): 4–7.
7. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007; 18: 10–15.
8. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, Эритропоэтин. Железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
9. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: возможности поддерживающей терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016; 3(9): 326–35.
10. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. Dmitrieva N.V. Petukhova I.N. Gromova E.G., eds. Moscow: ID «ABV-press»; 2018. (in Russian)
11. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185(10): 1049–57.
12. Barrett-Lee P.J., Ludwig H, Birgegard G. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia. *Survey.Oncology*. 2006; 5 (1): 34–48.
13. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. Features of an iron metabolism in oncologic patients. *Tekhnologiya zhivyykh system*. 2013; 10 (5) 3–12. (in Russian)
14. Bullen J., Griffiths E., Rogers H., Ward G. Sepsis: the critical role of iron. *Microbes Infect*. 2000; 2(4): 409–15.
15. Lu M., Sing D.C., Kuo A.C., Hansen E.N. Preoperative. Anemia Independently Predicts 30-Day Complications After Aseptic and Septic Revision Total Joint Arthroplasty. Abstract. *J. Arthroplasty*. 2017 Sep; 32(9S): 197–201.
16. Weinberg E. D. Iron availability and infection. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1790: 600–5.
17. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009; 46: 387–93.
18. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of immune system. *Hematol. J*. 2005; 56: 579–83.
19. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. Matveeva I.I. A new concept for diagnosing anemia with impaired iron metabolism. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina*. 2015–2016; 26 (4–1): 77–85. (in Russian)
20. Novik A.V. Anemia and metabolic disorders in cancer patients. *Prakticheskaya onkologiya*. 2009; 3(10):10–7. (in Russian)
21. Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. Differential diagnosis of anemic syndrome with true iron deficiency and functional iron deficiency in patients with chronic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 6: 61–7. (in Russian)
22. Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. Soluble transferrin receptor: a new laboratory test for an objective assessment of the iron metabolism of cancer patients. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2009; 20 (4): 4–7. (in Russian)
23. Speeckaert M.M., Speeckaert R., Delanghe J.R. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010, December; 47 (5-6): 213–28.
24. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. The diagnostic significance of determining the level of erythropoietin in clinical practice (literature review). *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2007; 18: 10–5. (in Russian)
25. Rizzo J.D, Brouwers M., Hurley P. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010; 116 (20): 4045–59.
26. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, Erythropoietin, Iron. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
27. Snegovoy A.V., Larionova V.B., Manzuk L.V., Kononenko I.B. Anemia in oncology: the possibilities of maintenance therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 3(9): 326–35. (in Russian)
28. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2018; 29 (4): 96–110.

Поступила 25.12.19
Принята к печати 10.01.20

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ, СИСТЕМЫ ПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова», Минздрава России, 640014, Курган, Россия

Патология тазобедренных суставов у детей является объектом повышенного внимания специалистов как в нашей стране, так и за рубежом. Несмотря на широкое освещение данной проблемы, большинство исследований посвящено анализу преимуществ тех или иных технологий оперативного вмешательства. Цель – определить достоверность различий в показателях гемограммы, системы перекисного окисления и антиоксидантной защиты у детей с разными нозологическими формами патологии тазобедренного сустава и показателями здоровых детей. Определяли показатели гемограммы, концентрации продуктов перекисидации и активность антиоксидантных ферментов у 10 здоровых детей и 47 детей с патологией тазобедренного сустава. Были оценены достоверность различий показателей в сравнении с нормой и между разными нозологическими группами пациентов. Наибольшие отклонения от нормальных показателей гемограммы обнаружены в группе детей с дисплазией тазобедренного сустава, осложненной асептическим некрозом головки бедренной кости. Изменяются реакции перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует снижение количества продуктов перекисидации, в первую очередь – диеновых конъюгатов. Вместе с этим, изменяется активность отдельных антиоксидантных ферментов – снижается активность каталазы и повышается активность супероксиддисмутазы. Наиболее экстремальные значения отмечены в группе детей с эпифизарной дисплазией. У детей с дисплазией тазобедренного сустава, осложненной асептическим некрозом головки бедренной кости до проведения оперативного лечения наблюдается статистически значимое повышение количества лейкоцитов и тромбоцитов в сыворотке крови. У пациентов с эпифизарной дисплазией, остеохондропатией как в ранней, так и в поздней стадии изменения в показателях гемограммы касаются показателей эритроцитов и гемоглобина. У детей с АНГБК показатели гемограммы не имели статистически значимых отличий от нормы. Во всех группах больных отмечена дестабилизация систем перекисидации и антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: гемограмма; клетки крови; патология тазобедренного сустава.

Для цитирования: Тепленький М.П., Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Лунева С.Н., Гасанова А.Г. Показатели гемограммы, системы перекисидации и антиоксидантной защиты у детей с патологией тазобедренного сустава. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 174-178. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-174-178>

Teplen'kiy M.P., Matveeva E.L., Spirkina E.S., Luneva S.N., Gasanova A.G.

HEMOGRAM INDICATORS, PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEMS IN CHILDREN WITH HIP JOINT PATHOLOGY

FSBI Russian Ilizarov Scientific Centre «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Health, 640014, Kurgan, Russian Federation

The pathology of the hip joints in children is the object of increased attention of specialists both in our country and abroad. Despite the wide coverage of this problem, most studies are devoted to analysis of the advantages of various surgical intervention technologies. To determine the significance of differences in hemogram indices in children with different nosological forms of hip joint pathology and indicators of healthy children. Hemogram and leukoformula parameters were determined in 10 healthy children and 47 children with hip joint pathology. The significance of differences in indicators compared with the norm and between different nosological groups of patients was evaluated. The dynamics of hemogram changes was evaluated at a long time after surgery. The largest deviations from normal hemogram values were found in a group of children with hip dysplasia complicated by aseptic necrosis of the femoral head. Two months after surgery, the main hemogram parameters in all groups of patients are normalized. The reactions of lipid peroxidation are changing, as evidenced by a decrease in the number of peroxidation products, primarily diene conjugates. Along with this, the activity of individual antioxidant enzymes changes – the activity of catalase decreases and the activity of superoxide dismutase increases. The most extreme values were noted in the group of children with epiphyseal dysplasia. In children with hip dysplasia complicated by aseptic necrosis of the femoral head, prior to surgical treatment, a statistically significant increase in the number of leukocytes and platelets in the blood serum is observed. In patients with epiphyseal dysplasia, osteochondropathy, both in the early and late stages, changes in the hemogram indices relate to the indicators of red blood cells and hemoglobin. In children with aseptic necrosis of the femoral head, hemogram values did not have statistically significant differences from the norm. In all groups of patients, destabilization of the peroxidation and antioxidant defense systems was noted.

Key words: hemogram; blood cells; pathology of the hip joint.

For citation: Teplen'kiy M.P., Matveeva E.L., Spirkina E.S., Luneva S.N., Gasanova A.G. Dynamics of hemogram indicators in children with pathology of the hip joint before and after treatment by the Ilizarov method. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 174-178 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-174-178>

For correspondence: Spirkina E.S.; e-mail: spirkina.82@mail.ru

Information about authors:

Teplenkiy M.P., ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-1973-5192>
Matveeva E.L., ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7444-2077>
Spirkina E.S., ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-2506-2657>
Luneva S.N., ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-0578-1964>
Gasanova A.G., ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-7734-2808>

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 13.12.2019
Accepted 27.12.2019

Введение. Патология тазобедренных суставов у детей является объектом повышенного внимания специалистов как в нашей стране [1, 2], так и за рубежом [3, 4]. Однако, несмотря на значительные успехи современной медицины, эта патология в настоящее время продолжает оставаться одной из актуальных проблем ортопедии детского возраста.

Основную роль в диагностике и оценке тяжести поражения костно-суставной системы у детей играют лучевые методы исследований. Наиболее распространенным, доступным и широко используемым в клинической практике методом является рентгенография. Рентгеносемиотика изменений костно-суставной системы у пациентов с патологией тазобедренного сустава была подробно изучена и описана отечественными исследователями [5, 6]. Лучевые методы дают возможность оценить эффективность хирургического вмешательства, устранения необратимых изменений и ортопедических дефектов, а лабораторные методы, в частности гемограмма, являются лучшим способом контроля за патогенетической терапией и восстановлением организма, позволяя провести адекватную коррекцию лечения и предупредить развитие осложнений [15].

Несмотря на широкое освещение данной проблемы, большинство исследований посвящено анализу преимуществ тех или иных технологий оперативного вмешательства. Информации о динамике оцениваемых показателей гемограммы при конкретных формах патологии, которая имела бы научное и практическое значение, в доступной нам литературе не представлена. В связи с отсутствием такого рода сведений нами была поставлена цель – определить особенности показателей гемограммы у детей с разными нозологическими формами патологии тазобедренного сустава.

Материал и методы. Нами были обследованы больные в возрасте 8-14 лет (средний возраст 11,3 лет), $n=47$: 15 мальчиков, 10 девочек. Все пациенты проходили предоперационное обследование в клинике ФГБУ «РНЦ» ВТО».

С учетом нозологической формы больные были распределены на 5 групп:

1 группу составили 8 пациентов остеохондропатией 2 степени (средний возраст 8,75±1,63, 8 мальчиков);

2 группу составили 16 пациентов остеохондропатией 3-4 степени (средний возраст 13,80±0,89, 8 мальчиков, 7 девочек);

3 группу составили 12 пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости (средний возраст 15,7±2,35, 6 мальчиков, 6 девочек);

4 группу составили 4 пациента с эпифизарной дисплазией (средний возраст 11,25±1,36, 1 мальчик, 3 девочки);

5 группу составили 7 пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости в сочетании с дисплазией тазобедренного сустава (средний возраст 8,33±2,11, 7 девочек).

За нормальные значения были взяты данные, полученные в результате исследования 10 подростков мужского пола в возрасте 13-14-ти лет и 5 подростков женского пола в возрасте 8-14 лет. Из анамнеза все обследованные подростки не состояли на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний. Также в данном исследовании исключались лица с носительством HCV, HIV, HBsAg и отягощенным аллергологическим статусом.

Гематологические показатели крови определяли на полуавтоматическом гематологическом анализаторе ABX PENTRA 60 (Horiba ABX, Франция-Япония) на дооперационном этапе лечения.

Общее количество белка (ОБ) измеряли методом количественного определения белков с помощью биуретовой реакции. Метод определения окислительной модификации белков в сыворотке крови основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином, путем осаждения белка с последующим растворением осадка. Концентрацию альдегидов (ОМБ270 первичные продукты) и кетонов (ОМБ363+370 вторичные продукты) выражали в единицах оптической плотности на мг белка. Среди первичных механизмов повреждения клеток при окислительном стрессе исследованы промежуточные вещества продуктов липопероксидации – первичные продукты – диеновые конъюгаты (ДК). Расчет содержания первичных продуктов ПОЛ проводили спектрофотометрическим методом, который представлен разностью оптической плотности между опытной и контрольной пробами. Определение концентрации вторичных продуктов липопероксидации – малоновый диальдегид (МДА) основан на реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре образует окрашенный триметиповый комплекс и имеет максимум поглощения при 532 нм. Концентрацию первичных и вторичных продуктов перекисного окисления рассчитывали на мг общих липидов, которые определяли колориметрическим методом с использованием ортофосфорной кислоты. Основной функцией фермента каталазы является освобождение клетки от избытка перекиси водорода, которая образуется при многих окислительно-восстановительных процессах. Активность фермента каталазы определяли по скорости разрушения перекиси водорода. Определение активности фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы (СОД) проводилось в супернатантах гемолизатов эритроцитов, приготовленных по методу N. Nishikimi et al. Данный метод определения активности

СОД основан на способности фермента, тормозить автоокисление адреналина. Результаты определения липопероксидации и окислительной модификации белков были представлены в виде расчетного коэффициента суммы и отклонений.

В группах исследования проводили проверку на нормальность распределения выборки, рассчитывали значения средней, стандартное отклонение среднего результата. Достоверность различий в сравниваемых группах оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, пользуясь при этом лицензионными программами. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У детей с разными нозологическими формами патологии суставов были изучены показатели гемограммы и оценена достоверность различий с группой здоровых детей (табл.1). Показатели гемограммы, полученные нами в группе здоровых детей, соответствуют приводимым в литературе данным [7, 14].

Согласно полученным нами данным, у детей с дисплазией тазобедренного сустава, осложненной асептическим некрозом (5-я группа) количество лейкоцитов статистически значимо выше нормальных значений. Известно, что лейкоцитоз отмечается при ишемических поражениях внутренних органов. Однако в анализируемых группах у пациентов с АНГБК и осложненной дисплазией тазобедренного сустава данный показатель был выше нормы в пределах допустимости. В 5-й группе отмечено статистически значимое повышение показателей уровня тромбоцитов. Российский регистр ENDORCE вносит тромбоцитоз в ряд факторов риска развития осложнений при эндопротезировании крупных суставов [8, 9]. Возможно, изменения в значениях показателя тромбоцитов в 5-й группе больных является следствием застойных явлений венозного характера, которые признаются важным этиопатогенетическим моментом развития некроза головки бедра. Однако эти особенности гемограммы отмечены только тогда, когда асептический некроз осложняет врожденную дисплазию тазобедренного сустава у детей. Показатели периферической крови в третьей группе практически не отличались от соответствующих в группе контроля.

Анализ гематологических показателей в группе детей с эпифизарной дисплазией (4-я группа) выявил ряд особенностей. Так, уровень гемоглобина и гематокрита статистически значимо отличались от соответствующих величин у детей контрольной группы. Зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня гемоглобина до $110,50 \pm 13,44$ г/л при $145,33 \pm 2,68$ г/л у детей контрольной группы и гематокрита до $31,82 \pm 3,72$

% при $40,79 \pm 0,76$ % в контроле. Указанная патология считается вариантом дисплазии соединительной ткани, обусловленным нарушением синтеза коллагена IX типа. Известно, что значительно чаще у детей с дисплазией соединительной ткани встречаются обратимо измененные (переходные), необратимо измененные и дегенеративные формы эритроцитов [10]. Клетки крови эмбриогенетически имеют мезенхимальное происхождение и являются разновидностью соединительной ткани [11]. Измененное состояние периферического звена эритрона у детей с дисплазией соединительной ткани в настоящее время можно считать доказанным [12]. Известно, что одним из ключевых механизмов развития мембранно-деструктивных процессов в клеточных мембранах является избыточная интенсификация свободно-радикального окисления. Степень выраженности клинических проявлений соединительно-тканной недостаточности у детей сопоставима с нарушениями структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, что позволяет считать наличие анемического синдрома дополнительным критерием тяжести течения соединительно-тканной дисплазии [13, 16].

Кроме того, статистически значимые отличия в системе красной крови отмечены нами и у детей с остеохондропатиями ранних и поздних стадий. В группе ОХП 2 стадии (1 группа) отмечено статистически значимое снижение содержания гемоглобина, а у детей с 3 стадией (2 группа) статистически значимо повышение значения гематокрита.

Резюмируя данные табл. 2 и 3, следует заключить, что сумма продуктов перекисного окисления липидов во всех группах ниже нормы, главным образом за счет первичных продуктов – диеновых конъюгатов; активность супероксиддисмутазы во всех группах кроме группы начальных стадий остеохондропатии (1-я группа) выше нормы, а активность каталазы во всех группах ниже нормы. Следует заметить, что в 1-й группе пациентов показатели процессов липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов не имеют отличий от нормальных значений. В группе пациентов с эпифизарной дисплазией (4-я группа) отмечаются наиболее экстремальные значения в системах ПОЛ-АОС. Кроме того, отмечено, что нет достоверных различий в концентрациях продуктов окислительной модификации белков, за исключением 5-й группы с АНГБК в которой повышена концентрация кетонов. Таким образом, независимо от специфики доминирующих факторов патогенеза в развитии патологии тазобедренного сустава присоединя-

Таблица 1

Гематологические показатели крови (дооперационные исследования)

Группы	Лейкоциты (WBC), $10 \times 9 / \text{л}$	Эритроциты (RBC), $10 \times 12 / \text{л}$	Гемоглобин (HGB), г/л	Гематокрит (HCT), %	Тромбоциты (PLT), $10 \times 9 / \text{л}$
Норма	$6,38 \pm 0,50$	$4,90 \pm 0,09$	$145,33 \pm 2,68$	$40,79 \pm 0,76$	$273,50 \pm 21,79$
1-я группа	$6,18 \pm 0,24$	$4,19 \pm 0,32$	$114,13 \pm 10,88^*$	$32,94 \pm 3,04$	$286,88 \pm 31,95$
2-я группа	$6,43 \pm 0,47$	$4,37 \pm 0,23$	$126,47 \pm 6,46$	$59,04 \pm 24,17^*$	$252,67 \pm 20,33$
3-я группа	$7,31 \pm 0,80$	$4,34 \pm 0,41$	$134,33 \pm 5,51$	$38,71 \pm 1,48$	$277,67 \pm 36,31$
4-я группа	$8,07 \pm 1,49$	$3,94 \pm 0,60$	$110,50 \pm 13,44^{**}$	$31,82 \pm 3,72^*$	$266,50 \pm 50,92$
5-я группа	$9,91 \pm 1,32^*$	$4,00 \pm 0,69$	$123,57 \pm 5,28$	$35,94 \pm 1,32$	$342,86 \pm 47,20^*$

Примечание. * – различия достоверны между указанным значением и показателем в норме с уровнем значимости $p < 0,01$; ** – различия достоверны между указанным значением и показателем в норме с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

Биохимические показатели крови (дооперационные значения)

Группы	О/Л, г/л	ДК, нмоль/мг л	МДА, нмоль/мг л	СОД, мкМ100	Каталаза, мкатал/л	ДК+МДА	ДК/МДА
Норма	7,7±0,5	5,7 ±0,6	3,4±0,5	31,0±1,5	6,8±1,0	9,1±0,7	1,9±0,3
1-я	6,2±0,6	6,2±1,5	2,6±0,3	26,5±2,8	4,3±0,9	8,7±1,5	2,5±0,5
2-я	7,8±0,8	2,8±0,7*	2,2±0,3*	44,0±3,5*	4,6±0,8	5,7±1,3	1,9±0,5
3-я	8,9±0,9	2,9±0,8*	2,3 ±0,6*	49,0±4,2*	4,4±0,6	3,9±0,9*	1,9±0,5
4-я	5,2±0,8*	1,6±1,0*	2,8±0,7	50,8±1,3*	3,9±1,3	3,6±0,4*	0,3±0,2*
5-я	8,1±1,1	2,3±0,6*	2,2±0,6*	36,3±10,5	2,2±0,7*	5,5±1,2*	1,9±0,7

Примечание. * – различия достоверны между указанным значением и показателем в норме с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 3

Окислительная модификация белков сыворотки крови (дооперационные значения)

Группы	ОБ, г/л	Альдегиды	Кетоны	Альдегиды+ Кетоны	Альдегиды/Кетоны
Норма	73,49±1,85	0,21±0,01	0,014±0,001	0,22±0,011	16,13±1,43
1-я	67,89±1,87	0,19±0,02	0,018±0,004	0,21±0,021	7,07±1,85*
2-я	69,48±1,25	0,20±0,01	0,012±0,002	0,20±0,014	11,26±2,24
3-я	69,16±1,24	0,20±0,01	0,022±0,003*	0,22±0,011	6,32±1,94*
4-я	71,9±2,75	0,21±0,03	0,014±0,005	0,22±0,035	12,51±6,37*
5-я	70,75±2,19	0,20±0,01	0,015±0,005	0,21±0,021	12,51±4,68

Примечание. * – различия достоверны между указанным значением и показателем в норме с уровнем значимости $p < 0,05$.

ются неспецифические механизмы дезинтеграции субклеточных фракций, ведущие к нарушению структуры и функции составляющих сустава тканей за счет индукции процессов свободнорадикального окисления.

Обсуждение. Оценка состояния систем пероксидации липидов и антиоксидантной системы показало отличия от нормальных значений как в содержании продуктов липопероксидации, так и в активности антиоксидантных ферментов во всех группах больных с патологией тазобедренных суставов. У больных с остеохондропатией и эпифизарной дисплазией эти изменения ассоциированы с показателями эритроцитов и гемоглобина. У детей с асептическим некрозом головки бедренной кости показатели гемограммы не имеют статистически значимых отличий от нормы. У детей с дисплазией тазобедренного сустава, осложненной асептическим некрозом статистически значимо возрастает количество лейкоцитов и тромбоцитов сыворотки крови.

Заключение. У детей с патологией тазобедренного сустава до проведения оперативного лечения отмечаются изменения в показателях гемограммы и изменения в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты. Пациенты с эпифизарной дисплазией и остеохондропатией имели изменения в показателях гемоглобина, которые снижены по сравнению с нормальными значениями. В группе пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости отклонений от нормальных значений в показателях гемограммы не выявлено. В свою очередь, в группе детей с дисплазией тазобедренного сустава, осложненной асептическим некрозом головки бедренной кости лейкоцитоз и тромбоцитоз являются наиболее информативными показателями в комплексе исследований для дифференциальной диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена на базе и при поддержке ФГБУ «Российский научный центр «Вос-

становительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 4 см. REFERENCES)

- Белова Ю. С. Оценка метаболического статуса детей с врожденной патологией тазобедренного сустава. *Педиатр.* 2017;8: 57-8.
- Крестяшин В.М., Тарасов Н.И., Трусова Н.Г. Использование современных технологий при хирургическом лечении детей с патологией тазобедренного сустава. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2013;3(4):134-5.
- Иванов Ю.Н., Рассказов Л.В., Румянцев Г.Н., Крестяшин В.М., Мурга В.В., Марасанов Н.С. Комплексный подход к диагностике и хирургическому лечению заболеваний и травм костно-мышечной системы у детей с дисплазией соединительной ткани. *Детская хирургия.* 2019;23(1): 30.
- Жила Н.Г., Леванович В.В., Комиссаров И.А. Диагностика заболеваний и повреждений костно-суставного аппарата у детей. М.: Учебное пособие; 2015.
- Розенберг В.Я., Бутыльский А.Н., Кузник Б.И. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста. *Медицинская иммунология.* 2011;13(2-3): 261-6.
- Зиятдинов Б.Г., Ахтямов И.Ф. Факторы риска развития венозных тромбозов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2016;4: 22-7.
- Тихилов Р.М., Божкова С.А., Несенюк Е.Л., Ярмилко А.В., Стоянов А.В., Сементковский А.В. Факторы риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, нуждающихся в плановом эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава. *Гений ортопедии.* 2011;2:122-6.
- Пономарева Д. А. Клиническое значение нарушений периферического звена эритрона при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2009.
- Погорелов В.М., Козинец Г.И. Диагностическая значимость морфологических особенностей эритроцитов в мазках периферической крови. *Гематология и трансфузиология.* 2005;50(5): 13-7.
- Пономарева Д.А. Состояние периферического звена эритрона при дисплазии соединительной ткани у детей. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2008;1: 56-9.

13. Бочарников Е.С., Курило В.А. Остеохондропатия у детей. *Омский научный вестник*. 2003;1(22): 166-8.
14. Тепленький М.П., Матвеева Е.Л., Кузнецова Е.И., Чепелева М.В., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г. Интенсивность процессов перекисидации и кислородзависимых механизмов фагоцитарной активности нейтрофилов у здоровых подростков *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4): 259-63.
15. Тепленький М.П., Лулева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Возможности лабораторной диагностики болезни Пертеса. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(1): 103-7.
16. Лулева С.Н., Матвеева Е.Л., Тропин В.И., Тепленький М.П., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С. Биохимические маркеры поражения соединительной ткани у детей с дисплазией тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2014;4: 34-8.
7. Rosenberg V.Ya., Butylsky AN, Kuznik B.I. Age-related dynamics of hemogram and immune status indicators in children of different ages. *Meditinskaya immunologiya*. 2011;13(2-3): 261-6. (in Russian)
8. Ziatdinov B.G., Akhtyamov I.F. Risk factors for the development of venous thrombosis during primary hip replacement. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2016;4: 22-7. (in Russian)
9. Tikhilov R.M., Bozhkova S.A., Nesenjuk E.L., Yarmilko A.V., Stoyanov A.V., Sementkovsky A.V. Risk factors for the development of thromboembolic complications in patients in need of elective hip or knee replacement. *Geniy ortopedii*. 2011;2:122-6. (in Russian)
10. Ponomareva D. A. Clinical significance of disorders of the peripheral unit of erythron in undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Dis. Tomsk; 2009. (in Russian)
11. Pogorelov V.M., Kozinets G.I. Diagnostic significance of morphological features of red blood cells in smears of peripheral blood. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2005;50(5):13-7. (in Russian)
12. Ponomareva D.A. The condition of the peripheral unit of erythron in connective tissue dysplasia in children. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2008;1: 56-9. (in Russian)
13. Bocharnikov E.S., Kurilo V.A. Osteochondropathy in children. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2003;1(22): 166-8. (in Russian)
14. Teplenky M.P., Matveeva E.L., Kuznetsova E.I., Chepeleva M.V., Spirkin E.S., Gasanova A.G. The intensity of the processes of peroxidation and oxygen-dependent mechanisms of the phagocytic activity of neutrophils in healthy adolescents *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(4): 259-63. (in Russian)
15. Teplenky M.P., Luneva S.N., Matveeva E.L., Gasanova A.G. Possibilities of laboratory diagnosis of Perthes disease. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(1): 103-7. (in Russian)
16. Luneva S.N., Matveeva E.L., Tropin V.I., Teplenky M.P., Gasanova A.G., Spirkin E.S. Biochemical markers of connective tissue damage in children with hip dysplasia. *Geniy ortopedii*. 2014;4: 34-8. (in Russian)

REFERENCES

Поступила 13.12.19
Принята к печати 27.12.19

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Потуткин Д.С.¹, Типисова Е.В.¹, Девятова Е.Н.¹, Попкова В.А.¹, Лобанов А.А.², Андронов С.В.², Попов А.И.²

УРОВНИ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ ДОФАМИНА В КРОВИ

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова
РАН, 163000, Архангельск, Россия;

²ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики», 629730, Салехард, Россия

Нейроиммуноэндокринная регуляция деятельности щитовидной железы предполагает использование аутоантител как регуляторных молекул для стимуляции или снижения активности тканей самого органа. Огромное количество регулирующих сигнальных молекул и факторов, действующих прямо или косвенно, играет зачастую куда более весомую роль, как в обеспечении нормальной деятельности, так и в паталогических процессах. В связи с этим, для нас было интересным определить возможное влияние дофамина при различных его концентрациях в крови на уровни тиреоглобулина и антител к антигенам щитовидной железы. Проведено обследование 110 мужчин и 206 женщин от 22 до 75 лет, родившихся и проживавших в Арктической зоне Российской Федерации и не имевших заболеваний эндокринной и иммунной системы. Концентрации дофамина определяли в плазме крови, тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ) – в сыворотке крови. При нарастании уровней дофамина от недетектируемых значений до нормативных и сверхнормативных уровней были показаны более высокие концентрации тиреотропина и тиреоглобулина и более низкие концентрации АТ-ТГ и АТ-ТПО. Мы объясняем это влиянием дофамина на α-адренорецепторы антителопродуцирующих клеток и изменением секреции иммуноглобулинов класса G, к подклассам которых относятся АТ-ТГ и АТ-ТПО. Появление отличных от нулевых значений концентраций аутоантител самих по себе мы связываем с негативным воздействием условий Севера и донозологическим состоянием организма. Более высокие их значения у женщин с низким уровнем дофамина можно объяснить отсутствием его иммуномодулирующей активности.

Ключевые слова: антитела; АТ-ТПО; АТ-ТГ; щитовидная железа; дофамин; Север.

Для цитирования: Потуткин Д.С., Типисова Е.В., Девятова Е.Н., Попкова В.А., Лобанов А.А., Андронов С.В., Попов А.И. Уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы у населения Арктической зоны Российской Федерации при различном уровне дофамина в крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 179-184. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>

Potutkin D.S.¹, Tipisova E.V.¹, Devyatova E.N.¹, Popkova V.A.¹, Lobanov A.A.², Andronov S.V.², Popov A.I.²

AUTOANTIBODIES TO THYROID ANTIGENS LEVELS IN THE POPULATION OF THE RUSSIAN ARCTIC AT DIFFERENT LEVELS OF BLOOD DOPAMINE

¹ N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research (FCIARctic), 163000, Arkhangelsk, Russia;

² State institution YNAO «Scientific center of Arctic research», 629730, Nadym, Russia

Neuroimmunoendocrine regulation of the thyroid gland involves the use of autoantibodies as regulatory molecules to stimulate or reduce the activity of the tissues of the organ itself. A huge number of regulatory signal molecules and factors, acting directly or indirectly, often plays a much more significant role, both in ensuring normal activity and in pathological processes. In this regard, it was interesting for us to determine the possible effect of dopamine at its various concentrations in the blood on the levels of thyroglobulin and antibodies to thyroid antigens. A survey of 110 men and 206 women aged 22 to 75 years who were born and lived in the Arctic zone of the Russian Federation and had no diseases of the endocrine and immune system was conducted. Dopamine concentrations were determined in blood plasma, thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin (TG), antibodies to thyroperoxidase (at-TPO) and thyroglobulin (at-TG) in serum. Higher concentrations of thyrotropin and thyroglobulin and lower concentrations of at-TG and at-TPO were shown with increasing dopamine levels from undetectable values to normative and excess levels. We explain this by the influence of dopamine on α-adrenoreceptors of antibody-producing cells and changes in the secretion of immunoglobulins class G, subclasses of which include at-TG and at-TPO. The appearance of different from zero values of autoantibodies concentrations in themselves, we associate with the negative impact of the conditions of the North and the prenosological state of the organism. Their higher values in women with low levels of dopamine can be explained by the lack of its immunomodulatory activity.

Key words: antibodies; at-TPO; at-TG; thyroid; dopamine; North.

For citation: Potutkin D.S., Tipisova E.V., Devyatova E.N., Popkova V.A., Lobanov A.A., Andronov S.V., Popov A.I. Autoantibodies to thyroid antigens levels in the population of the Russian Arctic at different levels of blood dopamine. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 179-184 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>

Для корреспонденции: Типисова Елена Васильевна, д-р биол. наук, зав. лаб. эндокринологии им. проф. А.В. Ткачева Института физиологии природных адаптаций; e-mail: tipisova@rambler.ru

For correspondence: Tipisova E. V., Sc.D., head of laboratory of endocrinology named after professor A. V. Tkachev, of the Institute of physiology of natural adaptations; e-mail: tipisova@rambler.ru

Information about authors:

Potutkin D.S., <https://orcid.org/0000-0002-9738-7517>
Tipisova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2097-3806>
Devyatova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-6827-6631>
Popkova V.A., <http://orcid.org/0000-0002-0818-7274>
Lobanov A.A., <http://orcid.org/0000-0002-6615-733X>
Popov A.I., <http://orcid.org/0000-0002-0614-8116>
Andronov S.V., <http://orcid.org/0000-0002-5616-5897>

Acknowledgment. *The study was carried out in accordance with the R&D financing plan of the FCIARctic on the topic "Determination of the modulating effect of the blood content of catecholamines on the hormonal profile in humans and hydrobiotics of the European North" (state number AAAA-A15-115122810188-4).*

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 05.12.2019
Accepted 20.12.2019

Индикатором начала развития заболеваний щитовидной железы может служить появление в крови антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Так, заболевания щитовидной железы чаще всего наблюдаются у жителей северных территорий [1], где внешние природные условия вызывают повышенное напряжение функциональной активности щитовидной железы [2 – 4]. При этом интересно отметить общее повышение количества аутоантител к другим собственным антигенам, даже у здоровых жителей Севера [5].

Обычно в клинических исследованиях указывается, что появление данных антител в крови связано с патологическими процессами в щитовидной железе [6 – 8], но часто они являются лишь маркерами или предикторами, и их появление не всегда сопровождается развитием заболевания [6].

Есть данные о причинно-следственной связи развития болезни Грейвса и сродства иммуноглобулинов (Ig) класса G (тиреоцитстимулирующих) к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) тиреоцитов, конкуренции за рецепторы с собственным ТТГ организма и невозможности в полной мере воспроизвести гипертиреоз введением этих антител здоровым объектам исследования [9].

С.П.Топалян и соавт. [6], ссылаясь на исследования зарубежных коллег, говорят о развитии дисфункции щитовидной железы аутоиммунного характера после родов лишь у тех женщин, у кого в период беременности были зарегистрированы антитиреоидные антитела. Здесь повышение уровня АТ-ТПО является следствием повышения синтеза общего IgG и субклассов IgG1, IgG2 и IgG3, к которым относится АТ-ТПО и которые способны активировать каскад комплемента. Кроме того, приводятся данные о частоте развития данной патологии в зависимости от близости проживания женщин относительно полюса. Так, для женщин Канады послеродовые дисфункции ЩЖ характерны в 21% случаев, а для женщин Тайланда лишь в 1% [6]. Схожие сведения о распространенности аутоиммунной патологии можно найти в обзоре М.М.Агапова и соавт.[10], но, это может быть связано с избытком потребления йода в регионах с «йододефицитом».

У существенной части здоровых людей также может быть выявлено повышение уровня АТ-ТГ и/или АТ-ТПО [11], при этом чаще это наблюдается у представительниц женского пола. Это может быть объяснено влиянием более высокого содержания Т-хелперных

и меньшего Т-супрессорных клеток, большей выраженностью активации В-системы иммунитета и, как следствие, большими значениями иммуноглобулинов классов М и А при одинаковых с мужчинами уровнях Ig G [12].

В обзоре D.Muzzio и соавт. [13] приводятся данные по влиянию концентраций эстрадиола, прогестерона и хорионического гонадотропина на активность регуляторных В-клеток, продуцирующих интерлейкин-10 (IL-10). Они же указывают, что прогестерон влияет на возможность блокировать представляющую способность дендритных клеток, моноцитов и макрофагов [13]. Также известно, что эстрогены модулируют все подмножества Т-клеток, которые включают CD4+ (Th1, Th2, Th17 и Tregs) и CD8+ клетки [14], но все защитные эффекты теряются при отсутствии В-клеток [13].

Многообразие действий на организм аутоантител заключается в дополнении функций гормонов или угнетения их активности в функционировании системы гипотиз-щитовидная железа [15]. По данным Г.Т.Лютфалиевой и соавт. [15], более высокие значения АТ-рТТГ у мужского населения Севера отмечаются при значимо более низких уровнях ТТГ гипотиза и повышенных тироксине и трийодтиронине. Они объясняют это так: «Предполагается, что именно продукция антител к лигандсвязывающему сайту рецептора тиреотропина, функционально «мимикрирующих» под ТТГ, активирует рецептор и, таким образом, стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов клетками железы» [15].

Ранее в работах нашего института было показано влияние различных концентраций катехоламинов в крови на иммунный статус жителей Севера [16,17]. Так, В.П.Репина указывала на обратную связь между содержанием IL-10 и концентрацией дофамина. В отношении же интерлейкина-6 (IL-6), стимулирующего пролиферацию, созревание антителообразующих клеток и синтез иммуноглобулинов, была выявлена прямая связь с уровнями дофамина и норадреналина, что по данным О.А. Ставинской [17], является следствием близкого сродства дофамина и норадреналина во влиянии на α-адренорецепторы и активизации системы фермента фосфолипазы С. Кроме того, ими было показано отсутствие влияния дофамина, адреналина и норадреналина на процессы апоптоза лимфоцитов. Они же показали, что при повышенных концентрациях дофамина и нора-

дреналина снижен синтез иммуноглобулинов классов А и G, при одновременном увеличении синтеза Ig E и Ig M, и наоборот.

Также есть данные об иммуномодулирующей активности дофамина посредством пролактина [18], который является выраженным системным и аутокринным стимулятором аутоиммунитета [10]. Доказано, что гиперпролактинемия при аутоиммунном тиреоидите способствует прогрессированию заболевания, а терапия тиреоидными гормонами, не являющимися иммуносупрессорами и не имеющими опосредованного действия через кортизол, обеспечивает лечебный эффект благодаря нормализации уровня ТТГ [10].

Существует гипотеза [7], обуславливающая развитие аутоиммунного тиреоидита, в ней говорится о дефиците Т-лимфоцитов-супрессоров, снижении иммунологического контроля и появлении мутантных клонов органоспецифических Т-лимфоцитов. Эти клоны, взаимодействуя с антигенами, вызывают повреждение клеток-мишеней, запуская процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Происходит стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней и запускается реакция бласт-трансформации с последующим делением клеток и выделением цитотоксических медиаторов. Т-хелперы воздействуют на В-лимфоциты, которые, превращаясь в плазмочиты образуют аутоантитела, а они, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на клетки щитовидной железы, уменьшают их массу и снижают функцию щитовидной железы. [7].

Учитывая всё вышесказанное, само по себе появление тиреоидных аутоантител, это не причина развития заболеваний. Нейроиммуноэндокринная регуляция деятельности щитовидной железы предполагает использование аутоантител как регуляторных молекул для стимуляции или снижения активности тканей самого органа. Огромное количество регулирующих сигнальных молекул и факторов, действующих прямо или косвенно, играет зачастую куда более весомую роль, как в обеспечении нормальной деятельности, так и в паталогических процессах. В связи с этим, для нас было интересным определить возможное влияние дофамина при различных его концентрациях в крови на уровни тиреоглобулина и антител к антигенам щитовидной железы.

Материал и методы. В работе приведены данные по экспедициям 2009 – 2016 гг., все они проводились в весенний период, в марте и апреле. Было обследовано 110 мужчин и 206 женщин от 22 до 75 лет, родившихся и постоянно проживавших на территории АЗРФ и не имеющих заболеваний эндокринной и иммунной системы в анамнезе. Обследование проводили с письменного согласия добровольцев, в соответствии с нормами биоэтической этики. Проводили анкетирование, взятие крови из локтевой вены и врачебный осмотр. Образцы крови центрифугировали через час, сыворотку и плазму подвергали заморозке при температуре -20°C. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе Elisys Uno фирмы «Human» (Германия). Концентрации дофамина в плазме крови определяли наборами фирмы «Labor Diagnostika Nord» (Германия), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови – наборами фирмы «АлкорБио» (Россия). За физиологически оптимальные значения принимали

предлагаемые нормативы для соответствующих коммерческих тест-наборов.

В зависимости от концентрации дофамина в крови обследованных лиц, они были разделены на следующие группы: с недетектируемым уровнем дофамина, с нормальным уровнем, со сверхнормативными уровнями дофамина, соответственно. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10.0. Выполнена проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка, по результатам которого принято решение об использовании методов непараметрической статистики. Различия между исследуемыми группами определяли по U-критерию Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при величине вероятности ошибочного принятия нулевой гипотезы о равенстве медиан $p \leq 0,05$. Значения p от 0,05 и до 0,1 включительно – рассматривались как тенденция.

Результаты. Концентрации ТТГ оказались минимальными в группах с наименьшим уровнем дофамина и увеличились при его возрастании (см.таблицу). У женщин из группы с нулевыми значениями дофамина содержание ТГ было вдвое ниже, чем у группы с нормальным дофамином. Значения ТГ у группы с нормальным и сверхнормативным дофамином статистически не отличались. Но интересно, что значения ТГ в группе женщин с высоким уровнем дофамина у 12% респондентов были ниже, а у 17% выше границ установленной нормы. Для женщин из группы с нормальным уровнем дофамина, эти цифры, соответственно, 11% и 5%.

У мужчин уровень ТГ практически не отличался у групп с нормальными и нулевыми концентрациями дофамина. В то же время, у группы с высоким уровнем дофамина значения ТГ были более чем в два раза выше по отношению к двум другим группам ($p=0,001$; $p=0,003$). Следовательно, высокий уровень дофамина совпадает с самыми высокими значениями ТГ у обоих полов.

Значения антител к ТГ в группах со сверхнормативным уровнем дофамина и у мужчин и у женщин оказались минимальными, а в аналогичных группах с не детектируемым уровнем дофамина, наоборот, количество АТ-ТГ было выше, чем в остальных случаях. Концентрации АТ-ТГ в крови женщин в группах с нормальным и субнормальным дофамином оказалось выше, чем в аналогичных группах мужчин. Превышение нормативных значений АТ-ТГ были отмечены только у 6% женщин и 4% мужчин из групп с нормальным уровнем дофамина.

Антитела к тиреопероксидазе не показали статистически значимых различий между группами по уровням дофамина как у женщин, так и у мужчин, но были выявлены различия между мужчинами и женщинами в группах с не детектируемым и нормальным уровнями дофамина. В обоих случаях значения концентраций АТ-ТПО в группах женского пола были выше по отношению к мужчинам и превышения нормативных показателей отмечены у 38,5% женщин из группы с нулевым дофамином, 29% женщин из группы с нормальным дофамином и 21% женщин из группы с высоким уровнем дофамина, в то время как у мужчин этого не выявлено.

Обсуждение. В группах обоих полов с недетектируемыми значениями дофамина уровень ТГ был минимальным, а уровень АТ-ТГ – максимальным, и, наоборот, при значениях дофамина выше нормы, концентрации ТГ были максимальны, а АТ-ТГ – минимальны. Возможно,

Значения антитиреоидных антител, тиреотропина и тиреоглобулина с учетом пола и уровня дофамина (DA) в крови

Параметр Норма	Мужчины			Женщины			Статистическая значимость, <i>p</i>
	DA < нормы	DA = норме	DA > нормы	DA < нормы	DA = норме	DA > нормы	
	1	2	3	4	5	6	
	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%	
Дофамин	11	70	29	45	128	33	
< 0,653 нмоль/л	0,0 (0; 0)	0,425 (0,251; 0,616)	0,774 (0,699; 1,01)	0,0 (0; 0)	0,363 (0,126; 0,573)	0,776 (0,686; 1,060)	
	0; 0	0,373; 0,455	0,743; 0,858	0; 0	0,326; 0,406	0,746; 0,869	
ТТГ	10	63	24	31	90	23	$p_{1-3} = 0,041$
0,23-3,4 мкМЕ/л	1,25 (0,85; 3,07)	2,0 (1; 4,4)	2,17 (1,35; 3,27)	1,64 (0,8; 3,34)	2,51 (1,17; 4,56)	2,32 (0,94; 2,9)	$p_{4-5} = 0,006$
	0,95; 2,04	1,7; 2,25	1,56; 2,57	1,35; 2,09	2,05; 2,82	1,51; 2,5	
ТГ	9	51	19	13	72	17	$p_{1-3} = 0,001$
< 55 нг/мл	10,5 (3; 24,2)	12,5 (4,1; 36,9)	29,5 (8,3; 43,0)	5,9 (2,0; 12)	11,6 (1,8; 43,4)	12,0 (1,8; 80,6)	$p_{2-3} = 0,003$ $p_{4-5} = 0,021$
	5,22; 13,67	8,07; 15,23	26,54; 33,74	3,38; 8,7	7,48; 16,07	3,87; 27,79	
АТ-ТГ	8	25	16	13	47	14	$p_{1-2} = 0,002$
< 100 МЕ/л	8,0 (0,8; 20,5)	1,4 (0; 4,3)	1,1 (0; 3,4)	23,8 (9,1; 90,0)	6,2 (0,7; 96,8)	3,6 (0; 48,1)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{4-5} = 0,006$ $p_{4-6} = 0,004$ $p_{1-4} = 0,006$ $p_{2-5} < 0,001$
	1,95; 9,47	0,55; 1,37	0,24; 1,95	9,3; 39,4	2,05; 9,76	0,79; 8,49	
АТ-ТПО	8	25	17	13	48	14	$p_{1-4} = 0,009$
< 50 МЕ/мл	2,7 (0,7; 4,8)	3,3 (0,9; 12,0)	4,0 (0,8; 30,1)	22,6 (2,9; 190,9)	9,7 (1,8; 279,5)	8,5 (0,7; 68,4)	$p_{2-5} = 0,002$
	1,33; 4,55	1,99; 6,68	1,81; 7,32	3,74; 71,1	4,81; 22,96	1,57; 20,0	

Примечание. Жирным шрифтом выделено значение медианы внутри группы.

при больших объемах выборок, мы могли бы отметить также достоверно изменяющиеся подобным образом концентрации антител к ТПО, но нами была выявлена только обратная связь между АТ-ТПО и нормальными уровнями дофамина у женщин ($r = -0,35$; $p = 0,014$), что также подтверждает сказанное выше.

В.П. Репина указывала на то, что «повышенные концентрации дофамина связаны с повышением содержания в периферической крови CD4⁺. Данное влияние, возможно, является опосредованным за счёт активизации реактивного пути дифференцировки Т-хелперов, что приводит к формированию Т-хелперов 2 типа». Последние секретируют провоспалительный цитокин IL-6, повышение продукции которого, при возрастании уровня дофамина, проявляется в повышении созревания антителообразующих клеток и содержания IgM [16].

В то же время, согласно данным О.А. Ставиной и В.П. Репиной [16,17], повышение концентраций дофамина совпадает со снижением активности синтеза иммуноглобулинов класса IgG, что в группе с содержанием дофамина выше 20 нг/мл, концентрации IgG оказывались ниже по отношению к группе с уровнем дофамина ниже 20 нг/мл. Дофамин при повышенных его концентрациях стимулирует снижение уровней IgG, за счёт связывания его с α -адренорецепторами и усиления

лимфопротиферации [17]. Это отчасти подтверждает и объясняет полученные нами данные (см. таблицу), т.к. АТ-ТГ и АТ-ТПО относятся к семейству иммуноглобулинов класса G [6].

Интересно, что дофамин положительно коррелирует со сроком пребывания на Севере у вахтовиков. Вне зависимости от стажа и возраста, к концу вахтовой смены уровень этого катехоламина статистически значимо повышался при одновременном увеличении в кровотоке числа мелкоядерных эритроцитов [19]. Возможно, повышающиеся концентрации дофамина – это последствия собственно тяжелой работы и больших энергетических затрат (физических и психоэмоциональных нагрузок), возникающих при работе вахтовым способом. Однако, учитывая иммуномодулирующую активность дофамина, как прямую, так и косвенную, например, через пролактин [18], можно предположить, что это один из компенсаторных механизмов повышения уровня супрессии лимфоцитов, снижения синтеза иммуноглобулинов и предотвращения развития аутоиммунных реакций.

Также, дофамин может напрямую оказывать стимулирующий эффект на синтез и секрецию тиреоидных гормонов [20]. Ранее нами также было показано изменение уровней йодтиронинов, ТТГ и ИПК при различном значении дофамина у жителей Севера, которое выявило

нарастание активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, а именно, уровней T_4 , ТТГ, ИПК при увеличении уровня дофамина в крови в представленных диапазонах [21].

Заключение. Таким образом, одним из возможных механизмов влияния дофамина на активность щитовидной железы является его воздействие на иммунную систему.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН ФИЦКИА РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А15-115122810188-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 13, 14, 20, 21 см. REFERENCES)

- Кузнецова И.Ю. Патогенетические аспекты взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы и соматической патологии у жителей Севера в условиях природного йоддефицита: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2004.
- Горенко И.Н., Киприянова К.Е., Типисова Е.В. Тиреоидные гормоны и уровень антител у здоровых жителей Архангельской области. *Экология человека*. 2018; 9: 36-41.
- Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Анализ изменений гормонального профиля мужчин г. Архангельска в зависимости от факторов погоды. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. Серия: Медико-биологические науки. 2014; 3: 5-15.
- Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6 (2): 115-27.
- Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза. *Экология человека*. 2007; 8: 38-42.
- Топалян С.П., Лесникова С.В., Фадеев В.В. Послеродовые аутоиммунные тиреопатии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2006; 2 (4): 31-7.
- Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинко-психопатологических и иммунноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 1. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 20 (4): 117-24.
- Андреева А.В., Сучкова Е.Н., Гаджиева С.И., Мкртумян А.М., Гришина Т.И., Сучков С.В. и др. Популяция антитиреоидных аутоантител как источник антител различных уровней специфичности и функциональности: клиническая значимость феномена комбинаторики при мониторинге пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011; 7 (2): 19-27.
- Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2008; 4 (1): 26-34.
- Агапов М.М., Артамонова И.Н., Ахметгареева А.Р., Баранов Д.З., Каминова О.М., Кононова Ю.А. и др. 125 лет после «физиологического воспаления» по И. И. Мечникову и наши 15 лет изучения парадоксов антитиреоидного аутоиммунитета. *Клиническая патофизиология*. 2016; 22 (4): 53-72.
- Рымар О.Д., Мустафина С.В., Рагино Ю.И., Щербак Л.В. Уровни антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от пола и возраста в подборке мужчин и женщин 25-69 лет Новосибирска (эпидемиологическое исследование). *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009; 29 (3): 70-5.
- Татарчук Т.Ф., Чернышов В.П., Исламова А.О. Половые стероидные гормоны и иммунная система. В кн: Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть 1. Киев: Заповит; 2003: 181-99.
- Лютфалиева Г.Т., Чуркина Т.С. Роль аутоантител в адаптивных механизмах регуляции функциональной активности тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза у жителей севера. *Экология человека*. 2010; 10: 33-6.
- Репина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток. *Экология человека*. 2008; 2: 30-3.
- Ставинская О.А., Репина В.П. Взаимосвязь процессов апоптоза, пролиферации лимфоцитов и уровней гормонов у практически здоровых мужчин. *Экология человека*. 2009; 7: 47-50.
- Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А., Попова Ю.В., Караулов А.В. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; 1: 14-9.
- Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н., Янковская А.Е. Цитогенетические последствия возрастания содержания дофамина в крови вахтовых рабочих нефтепромыслов севера Сибири. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 65.

REFERENCES

- Kuznetsova I.Yu. Pathogenetic aspects of the relationship between the functional state of the thyroid gland and somatic pathology in the North in the conditions of natural iodine deficiency. Diss. Novosibirsk; 2004. (in Russian)
- Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Thyroid hormones and antibody levels in healthy residents of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 9: 36-41. (in Russian)
- Alenikova A.E., Tipisova E.V. Analysis of changes in the hormonal profile of men in Arkhangelsk, depending on weather factors. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta*. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki. 2014; 3: 5-15. (in Russian)
- Demin D.B. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (2): 115-27. (in Russian)
- Lyutfaliev G.T., Dobrodeeva L.K. Autoantibodies: physiological significance in the regulation of homeostasis. *Ekologiya cheloveka*. 2007; 8: 38-42. (in Russian)
- Topalyan S.P., Lesnikova S.V., Fadeev V.V. Postpartum autoimmune thyropathies. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2006; 2 (4): 31-7. (in Russian)
- Ivanova G.P., Gorobets L.N. Modern ideas about the features of clinical and psychopathological and immunoendocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part 1. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2010; 20 (4): 117-24. (in Russian)
- Andreeva A.V., Suchkova E.N., Gadzhieva S.I., Mkrumyan A.M., Grishina T.I., Suchkov S.V. et al. Population of antithyroid autoantibodies as a source of antibodies of different levels of specificity and functionality: clinical significance of combinatorics phenomenon in monitoring patients with autoimmune thyroid diseases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2011; 7 (2): 19-27. (in Russian)
- Kandror V.I. Mechanisms of development of graves ' disease and the action of thyroid hormones. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2008; 4 (1): 26-34. (in Russian)
- Agapov M.M., Artamonova I.N., Akhmetgarееva A.R., Baranov D.Z., Kaminova O.M., Kononova Yu.A. et al. 125 years after "physiological inflammation" by I. I. Mechnikov and our 15 years of study of antithyroid autoimmunity paradoxes. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2016; 22 (4): 53-72. (in Russian)
- Rymar O.D., Mustafina S.V., Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V. Levels of antibodies to thyroid peroxidase depending on sex and age in a selection of men and women 25-69 years of Novosibirsk (epidemiological study). *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 29 (3): 70-5. (in Russian)
- Tatarchuk T.F., Chernyshov V.P., Islamova A.O. Sex steroid hormones and the immune system. In: Tatarchuk T.F., Sol'skiy Ya.P. Endocrine gynecology (clinical essays) Part 1. Kiev: Zapovit; 2003: 181-99.
- Muzzio D., Zygmunt M., F. Jense F. The role of pregnancy-associated hormones in the development and function of regulatory B cells. *Frontiers in Endocrinology. Cellular Endocrinology*. April

IMMUNOLOGY

- 2014; 5: Article 39. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00039> (Accessed 10 July 2019).
14. Khan D., Ansar Ahmed S. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. January 2016; 6: Article 635. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00635> (Accessed 10 July 2019).
15. Lyutfalieva G.T., Churkina T.S. The role of autoantibodies in adaptive mechanisms of regulation of functional activity of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland in the North. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 10: 33-6. (in Russian)
16. Repina V.P. Influence of different catecholamine concentrations on the functioning of immunocompetent cells. *Ekologiya cheloveka*. 2008; 2: 30-3. (in Russian)
17. Stavinskaya O.A., Repina V.P. The relationship between apoptosis, lymphocyte proliferation and hormone levels in healthy men. *Ekologiya cheloveka*. 2009; 7: 47-50. (in Russian)
18. Popova E.V., Tin'kov A.A., Nikonorov A.A., Popova Yu.V., Karaulov A.V. The effect of prolactin on the immune system under stress. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016; 1: 14-9. (in Russian)
19. Il'inskikh N.N., Il'inskikh E.N., Yankovskaya A.E. Cytogenetic effects of increasing dopamine content in the blood of shift workers of oil fields of Northern Siberia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 65. (in Russian)
20. Melander A., Westgren U., Ericson L.E., Sundler F. Influence of the Sympathetic Nervous System on the Secretion and Metabolism of Thyroid Hormone. *Endocrinology*. 1977; 101 (4): 1228-37.
21. Tipisova E.V., Gorenko I.N., Popkova V.A., Elfimova A.E., Potutkin D.S., Andronov S.V. et al. The Relationship between blood thyroid hormone and dopamine levels in residents of the Arctic Regions of Russia. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9 (1): 43-7.

Поступила 05.12.19
Принята к печати 20.12.19

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Каргальцева Н. М.¹, Кочеровец В. И.², Миронов А. Ю.¹, Борисова О. Ю.¹

МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ», 119991, Москва, Россия

Диагностика инфекции кровотока (ИК) актуальна для амбулаторных пациентов. Для получения положительной гемокультуры необходим большой объем крови (CLSI): 2 сета, 40 мл крови для диагностики 95% бактериемий. Молекулярно-генетический метод не может заменить культуральный, хотя ускоряет идентификацию патогена. Культуромика – методология, состоящая из разных условий для выделения микробов из пробы и их молекулярно-генетической идентификации. Использован запатентованный метод прямого посева лейкоцитарного слоя из 4,5 мл пробы венозной крови и метод идентификации MALDI-ToF MS. Из 382 обследованных амбулаторных пациентов гемокультура получена от 183 (48,0%), чаще у женщин (65,6%), у молодых людей (74,9%). Возбудители внебольничной ИК относятся к аэробам (73,4%), анаэробам (24,2%), грибам (2,4%). Преобладают грамположительные кокки (51,4%), редко выделяются грамотрицательные палочки (9,6%). ИК – моноинфекция в 66,5% и смешанная в 33,5%. Ассоциации состоят из 2, 3, 4 патогенов в одной пробе крови (75,4%, 18,8%, 5,8%, соответственно), ассоциация разных видов аэробов составляет 47,8%, ассоциация аэробов и анаэробов – 42,0%. ИК вызывает осложнения основного заболевания органов дыхания, мочеполовой системы, в 100% случаев развивается после пластической хирургии. Для посева лейкоцитарного слоя требуется малый объем крови, прямой посев на агар сокращает срок выдачи ответа до 2-х дней, позволяет проводить генетическую идентификацию патогена на 2-й день от момента взятия крови.

Ключевые слова: инфекция кровотока; амбулаторные больные; лейкоцитарный слой.

Для цитирования: Каргальцева Н. М., Кочеровец В. И., Миронов А. Ю., Борисова О. Ю. Метод получения гемокультуры при диагностике инфекции кровотока. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 185-190.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-185-190>

Kargaltseva N. M.¹, Kocherovets V. I.², Mironov A. Yu.¹, Borisova O. Yu.¹

METHOD FOR OBTAINING BLOOD CULTURE WHILE DIAGNOSING BLOODSTREAM INFECTION

¹G. N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology for Rosпотребнадзор, 125212, Moscow, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Diagnosing of bloodstream infection (BSI) in outpatients is essential. A large blood volume is required to obtain blood culture (CLSI): 2 sets, 40ml of blood for diagnosing in 95% cases of bacteremia. Molecular-genetic methods can not replace blood culture method, but they accelerate the identification of any pathogen. Culturomics gives a combination of different conditions for isolating microorganisms from a sample and along with their genetic identification.

We used the patent method for direct inoculation of buffy-coat from 4,5ml of a venous blood sample and MALDI-ToF identification method. In 382 outpatients examined there were received 183 blood cultures (48,0%), more often among women (65,6%) and young people (74,9%). The causative agents of community-acquired bloodstream infection were aerobes (73,4%), anaerobes (24,2%), fungi (2,4%). The gram-positive cocci were prevailing (51,4%) and the gram-negative rods were isolated rather seldom (9,6%). BSI was monomicrobial (66,5%) and polymicrobial (33,5%). Polymicrobial blood cultures had 2, 3, 4 agents in one blood sample (75,4%, 18,8%, 5,8%, respectively). There were also found combinations of different species of aerobes (47,8%), aerobes with anaerobes (42%). BSI caused complications of the primary disease of the respiratory system, urogenital system and in 100% of cases after plastic surgery. A small blood volume is required for buffy-coat inoculation, the direct agar culture reduces the response time to 2 days, so it makes genetic identification possible on the 2nd day from the moment of blood collection.

Key words: bloodstream infection; outpatients; buffy-coat.

For citation: Kargaltseva N.M., Kocherovets V.I., Mironov A.Yu., Borisova O.Yu. Method for obtaining blood culture while diagnosing bloodstream infection. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 185-190. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-185-190>

For correspondence: Kargaltseva N. M.; e-mail: kargaltseva@mail.ru

Information about authors:

Kargaltseva N. M., <http://orcid.org/0000-0002-3245-5486>

Kocherovets V. I., <http://orcid.org/0000-0001-7720-670X>

Mironov A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-8544-523>

Borisova O. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-6316-5046>

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 11.12.2019

Accepted 15.12.2019

Для корреспонденции: Каргальцева Наталья Михайловна, канд.мед.наук, доц.; e-mail: kargaltseva@mail.ru

Введение. Выделение гемокультуры при диагностике инфекции кровотока (ИК) не потеряло своей актуальности [1]. Эта проблема остро стоит у амбулаторных пациентов. Внебольничная ИК возникает у амбулаторных пациентов по причине хронических коморбидных состояний, коинфекций, экономических факторов. Всё это является факторами риска развития внебольничной ИК. Инфекционные осложнения у амбулаторных пациентов играют ключевую роль при различных заболеваниях, этиологическая диагностика ИК активно проводится за рубежом [2-6]. Выделение и идентификация циркулирующих в кровотоке микроорганизмов при ИК является одним из важнейших направлений работы лаборатории клинической микробиологии [7].

Для получения гемокультуры отбирают определённое количество проб крови до начала антимикробной терапии, используют культуральную систему (ручная или автоматизированная), соответствующую атмосферу, время инкубации, субкультивирование, тесты для идентификации [8]. В данном алгоритме важным принципом является объём исследуемой крови [9-14]. При расчёте оптимального объёма крови учитывают низкий уровень циркулирующих микроорганизмов у взрослых при ИК, который меньше 10 КОЕ/мл, иногда меньше 1 КОЕ/мл и в 20% случаев – менее 0,1 КОЕ/мл [15]. Рост микроорганизмов увеличивается на 3% с каждым добавленным 1 мл крови [9]. Описано получение роста в первом посеве в 80%, во втором – 88%, в третьем – 99% случаев при посеве в три флакона по 20 мл крови [16]. Аналогичные результаты получены при посеве по 15 мл крови в два аэробных и один анаэробный флаконы с питательной средой [17]. В первых трёх посевах получен рост в 95,7% случаев [11]. Эти данные положены в основу рекомендаций, предлагающие исследовать 2-3 последовательных образца крови в течение 24 часов [18]. С увеличение объёма исследуемой крови увеличивается и количество положительных гемокультур [9,19]. Это справедливо и для автоматизированных систем, увеличение количества флаконов [10]. Уровень выявления патогенов при использовании автоматизированных гемокультуральных систем вынуждает моделировать систему. Руководство CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) предписывает использовать 2 сета, т.е. 4 флакона по 10 мл крови в каждый для определения 90-95% бактериемий. При использовании дополнительного 3-го сета эффективность диагностики должна повыситься до 95-99% случаев [5,18].

С приходом в микробиологическую лабораторию автоматизации, интеграции геномики и протеомики положительный результат стал более зависеть от качества взятого образца [20]. Это положение относится и к автоматизированным системам.

Выделение чистой культуры микроорганизмов требует большого объёма работы и времени, поэтому совершенствование лабораторной диагностики привело к внедрению молекулярно-генетических методов. Метагеномные исследования показали возможность замены культурального метода, но многочисленные работы опровергли это положение, поскольку выделение чистой культуры и определение её чувствительности к антимикробным препаратам молекулярно-генетические методы не могут решить. Молекулярно-генетическая детекция микроорганизма в крови не требует инкубации крови, может выполняться на фоне антимикробной терапии, детектировать прихотливые и некультивируемые

микроорганизмы, использовать малый объём крови для анализа (1,0-1,5 мл) [21,22]. Молекулярно-генетические методы должны входить в арсенал методов лабораторной диагностики ИК [22]. Определены ограничения для молекулярно-генетических методов. К ним отнесены: высокая бактериальная нагрузка, превышающая лимитное определение для ПЦР; большое количество ДНК пациента, которые «мешают» праймерам при постановке ПЦР; способность крови ингибировать ПЦР. Проба крови не должна содержать антикоагулянт – гепарин, поскольку он ингибирует ПЦР. Существует риск контаминации образца и получения ложноположительных результатов, в связи с чем следует дифференцировать ДНК-емию от истинной бактериемии. При антимикробной терапии ДНК патогенов циркулируют в крови несколько суток. На этом основании сформулировали вывод о неспособности молекулярно-генетического метода заменить культуральное исследование крови [23,24].

Культуральный метод оптимизируют, изменяя различные его параметры и условия. Данная технология получила название культуромики. В её смысл вложен новый подход в стратегии выделения микроорганизма, идентификация методом MALDI-TOF MS, определение новых видов микроорганизмов, не входящих в базу MALDI-TOF, путём секвенирования 16S рибосомальных РНК [25]. Первоначально работа выполнена при культуральном исследовании кала с целью апробации разных условий для повышения эффективности выделения известных микроорганизмов и ранее не выделяемых [25]. Увеличение вариантов культивирования при исследовании кала позволило расширить спектр микроорганизмов и идентифицировать новые виды [25]. С применением новых протоколов исследования получено 531 дополнительных вида к спектру известных микроорганизмов в кале человека, включая 146 описанных у людей, 187 бактерий и 1 архею, которые ранее не выделялись из кала человека и 197 новых видов [25]. Используя приемы культуромики и MALDI-TOF MS, выделен штамм *Rothia mucilaginosa*, не выделявшийся ранее из крови в РФ [26]. Для повышения эффективности выделения гемокультур нами взяты за основу принципы гемокультуривирования и культуромики. Опробирован запатентованный метод прямого посева лейкоцитарного слоя пробы периферической крови [27], обеспечивающий рост всех живых микроорганизмов, находящихся в данной пробе крови. Микроорганизмы концентрируются в лейкоцитарном слое из-за фагоцитоза и склеивания тромбоцитами. Качественная характеристика лейкоцитарного слоя, механизм распределения клеток крови и микроорганизмов описаны в 1945 г. [28].

Цель работы – опробировать простой и эффективный метод получения гемокультур при диагностике ИК у амбулаторных пациентов.

Материал и методы. Материал для исследования – кровь терапевтических пациентов, находившихся на амбулаторном обследовании по поводу различных нозологических форм заболевания в ЛПУ Москвы и Санкт-Петербурга. Обработка кожи и транспортировка пробы крови проводились согласно МУК 4.2.2039-05*. Внебольничную ИК изучали у 183 пациентов с ИК из 382 амбулаторных пациентов с хроническими заболеваниями систем организма и коморбидными состояниями.

*МУК 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортировки биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Использован запатентованный метод [27]. Материалом для культивирования служил лейкоцитарный слой крови. Для получения лейкоцитарного слоя пробу крови в объеме 4,5 мл отбирали в стерильную одноразовую закрытую систему, содержащую 0,5 мл цитрата натрия, представляющую шприц, который после взятия крови, трансформировался в пробирку, легко транспортируемую в лабораторию. В лаборатории после центрифугирования (1000 об/мин в течение 15-20 мин) средний тонкий белый лейкоцитарный слой представлял кон-

центрат всех микроорганизмов, находящихся в данной пробе крови. Одноразовыми пипетками капли слоя инокулировались на поверхность двух высокопитательных плотных сред (аэробный и анаэробный агары) и культивировались в соответствующих газовых атмосферах.

Согласно определению экологического словаря индекс встречаемости – число обнаруженного агента, выраженное в процентах к общему числу проб. Индекс относится к цифровому показателю и применяется в медицинских исследованиях [29].

Таблица 1

Спектр возбудителей внебольничной инфекции кровотока

Микроорганизмы	Количество штаммов (n=297)		Индекс встречаемости С, % (n=206)
	абс.	%	
Аэробные микроорганизмы	218	73,4	105,8
Грамположительные кокки:	144	48,5	70,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	4,4	6,3
<i>S. epidermidis</i>	77	25,9	37,4
<i>S. haemolyticus</i>	6	2,0	2,9
<i>S. hominis</i>	4	1,3	1,9
<i>S. lugdunensis</i>	1	0,3	0,5
<i>S. saprophyticus</i>	5	1,7	2,4
<i>S. sciuri</i>	1	0,3	0,5
<i>S. warneri</i>	1	0,3	0,5
<i>S. xylosus</i>	1	0,3	0,5
<i>S. capitis</i>	1	0,3	0,5
<i>S. auricularis</i>	1	0,3	0,5
<i>Micrococcus luteus</i>	3	1,3	1,9
<i>Sarcina</i> spp.	1	0,3	0,5
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	0,3	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,3	0,5
<i>S. mitis</i>	14	4,7	6,8
<i>S. mutans</i>	2	0,7	1,0
<i>S. salivarius</i>	4	1,3	1,9
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	0,3	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	1,3	1,9
<i>E. faecium</i>	4	1,3	1,9
<i>E. raffinosus</i>	1	0,3	0,5
Грамположительные палочки:	39	13,1	18,9
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	8	2,7	3,9
<i>C. bovis</i>	4	1,3	1,9
<i>C. minutissimum</i>	4	1,3	1,9
<i>C. pseudotuberculosis</i>	2	0,7	1,0
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1	0,3	0,5
<i>C. xerosis</i>	1	0,3	0,5
<i>C. jeikeium</i>	1	0,4	0,5
<i>Corynebacterium</i> spp.	8	2,7	3,9
<i>p. Kurthia</i>	1	0,3	0,5
<i>Tsukamurella paurometabola</i> *****	1	0,3	0,5
грам(+) аэробная	1	0,3	0,5

Микроорганизмы	Количество штаммов (n=297)		Индекс встречаемости С, % (n=206)
	абс.	%	
<i>Listeria</i> spp.	1	0,3	0,5
<i>Nocardia</i> spp.	2	0,7	1,0
<i>Actinomyces</i> spp.	4	1,3	1,9
<i>Brevibacillus bostelensis</i>	1	0,3	0,5
Грамположительные бациллы:	2	0,7	1,0
<i>Bacillus cereus</i>	1	0,3	0,5
<i>B. subtilis</i>	1	0,3	0,5
Грамотрицательные кокки:	6	2,0	2,9
<i>Neisseria flava</i>	1	0,3	0,5
<i>Branhamella catarrhalis</i> ***	1	0,3	0,5
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4	1,3	1,9
Грамотрицательные палочки:	27	9,1	13,1
<i>Escherichia coli</i>	1	0,3	0,5
<i>Klebsiella aerogenes</i> **	4	1,3	1,9
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,7	1,0
<i>S. liquefaciens</i>	4	1,3	1,9
<i>S. marinorubra</i> *	2	0,7	1,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0,7	1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1,3	1,9
<i>P. putida</i>	1	0,3	0,5
<i>Burkholderia cepacia</i> ****	5	1,7	2,4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	0,7	1,0
Анаэробные микроорганизмы	72	24,2	35,0
Грамположительные кокки:	5	1,7	2,4
<i>Peptococcus</i> spp.	5	1,7	2,4
Грамположительные палочки:	66	22,2	32,0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2	0,7	1,0
<i>Cutibacterium acnes</i> *****	64	21,5	31,1
<i>Клостридии</i>	0	0,0	0,0
Грамотрицательные палочки:	1	0,3	0,5
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	0,3	0,5
Грамотрицательные кокки:	0	0,0	0,0
Грибы:	7	2,3	3,4
<i>Candida albicans</i>	2	0,7	1,0
<i>Rhodotorula</i> spp.	2	0,7	1,0
<i>Aspergillus niger</i>	3	1,0	1,5

Примечание. * – *Serratia marinorubra* (до 1980 г. *Serratia rubidaea*); ** – *Klebsiella aerogenes* (до 2017 г. *K. mobilis*); *** – *Branhamella catarrhalis* (до 1980 г. *Moraxella catarrhalis*); **** – *Burkholderia cepacia* (до 1993 г. *Pseudomonas cepacia*); ***** – *Tsukamurella paurometabola* (до 1988 г. *Corynebacterium paurometabolum*); ***** – *Cutibacterium acnes* (до 2016 г. *Propionibacterium acnes*).

Статистическая обработка данных, полученных при исследовании, выполнена с помощью пакета программ для статистического анализа Statistica 10. При сравнительном анализе качественных показателей в изучаемых группах использовался критерий χ^2 (хи-квадрат) или (при его неустойчивости) точный критерий Фишера.

Результаты. ИК диагностирована у 183 (48,0%) из 382 обследованных терапевтических амбулаторных пациентов. Гемокультура получена в 206 (42,8%) из 481 проб крови. Внебольничная ИК чаще развивалась у женщин, чем у мужчин (65,6% и 34,4%, соответственно, $p<0,001$) и у лиц молодого возраста (74,9%). Из полученных 206 гемокультур выделено 297 штаммов микроорганизмов.

Ведущие возбудители внебольничной ИК относились к аэробным (73,4%), анаэробным бактериям (24,2%), грибам (2,4%). Из общего числа выделенных возбудителей бактерии составляли большинство по отношению к грибам (97,7% и 2,3%, соответственно, $p<0,001$). Среди бактерий преобладали грамположительные кокки (51,4%) и грамположительные палочки (36,9%). Доля грамотрицательных палочек составляла 9,6%. Грибы рода *Candida* выделяли из крови в 1,7 раза чаще, чем плесневые (71,4% и 42%, соответственно). Среди аэробов ведущими возбудителями ИК являлись грамположительные кокки (66,1%), среди анаэробов – неспорообразующие грамположительные палочки (91,7%). Аэробные грамотрицательные палочки чаще высевались из крови, чем анаэробные (12,3% и 1,4% соответственно, $p=0,0046$).

Выделенные 297 штаммов микроорганизмов относились к 32 родам и 48 видам (табл. 1). Группу аэробных бактерий составляли грамположительные кокки (48,5%), неспорообразующие палочки (13,1%), бациллы (0,7%), грамотрицательные коккобактерии (2%), грамотрицательные палочки (9,1%). Среди грамположительных

кокков преобладали: *Staphylococcus epidermidis* (25,8%), *S. aureus* (4,4%), *S. haemolyticus* (2%), *Streptococcus mitis* (4,7%). Среди неспорообразующих грамположительных палочек лидировала *Corynebacterium ulcerans* (2,7%). Среди грамотрицательных палочек чаще выделяли *Burkholderia cepacia* (1,7%). Среди анаэробов преобладала *Cutibacterium acnes* (21,5%). Дрожжевые и плесневые грибы выделялись в следовом количестве.

Индекс встречаемости микроорганизмов, как дополнительный интегральный показатель, способен определить какие микроорганизмы ожидаются в случае появления клинических симптомов ИК. Индекс встречаемости выделенных в гемокультуре микроорганизмов показал преобладание аэробов над анаэробами (105,8 и 35%, соответственно). Среди аэробных бактерий преобладали грамположительные кокки над грамотрицательными палочками (70 и 13,1%, соответственно). Роль *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes* при ИК сегодня обсуждается. Известна этиологическая роль условно-патогенных микроорганизмов в ИК при коморбидных и хронических заболеваниях.

Внебольничная ИК чаще являлась моноинфекцией, реже смешанной инфекцией (66,5% и 33,5%, соответственно, $p<0,001$), что затрудняло диагностику, усложняло оценку этиологической роли каждого патогена и подбор антимикробной терапии. Смешанные гемокультуры характеризовались наличием двух, трёх, четырёх микроорганизмов в одной пробе крови (75,4, 18,8, 5,8%, соответственно). В полимикробных гемокультурах встречались ассоциации разных видов аэробных бактерий (47,8%), аэробов и анаэробов (42%), бактерий и грибов (7,2%).

Внебольничная ИК чаще осложняла течение основного заболевания при патологии органов дыхания и мочеполовой системы (6%), в 100% случаев после контурной пластики в пластической хирургии (табл. 2).

Таблица 2

Гемокультуры от пациентов с соматической патологией и внебольничной ИК

Патология	Внебольничная ИК											Количество штаммов		
	Всего боль- ных	Больные с ИК			Всего анали- зов	Гемокультура			Полимикробная гемо- культура					
		абс.	% или доля	95% ДИ		абс.	% или доля	95% ДИ	абс.	% или доля	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Системы кровообра- щения	8	1	1/8	–	2	2	2/2	–	0	0/2	–	2	0,7	0,2-2,4
органов дыхания	30	18	60,0	42,3-75,4	24	20	83,3	64,1-93,3	5	25,0	11,2-46,9	27	9,1	6,3-12,9
кожи и подкожной клетчатки	158	75	47,5	39,8-55,2	100	80	80,0	71,1-86,7	29	36,3	26,6-47,2	119	40,0	34,7-45,7
полости рта	45	26	57,8	43,3-71,0	36	32	88,9	74,7-95,6	9	28,1	15,6-45,4	43	14,4	10,9-18,9
Мочеполовой си- стемы	10	6	60,0	31,3-83,2	7	6	6/7	–	2	2/6	–	10	3,4	1,8-6,1
костно-мышечной системы	8	1	1/8	–	3	1	1/3	–	0	0/1	–	1	0,3	0,1-1,9
Органов пищева- рения	10		3,0	10,8-60,3	3	3	3/3	–	2	2/3	–	5	1,7	0,7-3,9
Осложнения пласти- ческой хирургии	9	9	9/9	–	10	10	100,0	72,2- 100,0	3	30,0	10,8-60,3	15	5,0	3,1-8,2
лихорадка неясного генеза	104	44	42,3	33,3-51,9	65	52	80,0	68,7-87,9	19	36,5	24,8-50,1	75	25,2	20,6-30,5
Всего:	382	183	48,0	42,9-52,9	250	206	82,4	77,2-86,6	69	33,5	27,4-40,2	297	100	

Примечание. При $n \leq 10$ относительный показатель представлен простой дробью, в числителе приведено абсолютное значение, в знаменателе – объём группы.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки, полости рта осложнялись ИК в 47,5 и 57,8%, соответственно. Полимикробность ИК характерна при заболеваниях органов пищеварения (66,7%), кожи и подкожной клетчатки (36,3%), мочеполовой системы (33,3%), лихорадке (36,5%).

Обсуждение. Внебольничная ИК амбулаторных пациентов диагностировалась при исследовании лейкоцитарного слоя (buffy-coat), представлявшего собой концентрат микроорганизмов в минимальном объеме взятой крови (4,5 мл), в аэробных и анаэробных условиях инкубирования посевов на высокопитательном агаре, что позволило повысить эффективность выделения гемокультур. Бактериологические лаборатории России работают по приказу № 535 Минздрава СССР 1985 г. При анализе опубликованных результатов выделения гемокультур от пациентов стационара по приказу № 535 и на автоматизированных гемокультуральных системах, установлено, что средний показатель получения гемокультур по протоколу приказа № 535 составляет 11,5% [30-32], на автоматизированных баканализаторах крови – 11,3% [33-36]. Известно использование импортных бактериологических анализаторов крови [37], но они не обеспечивают прогресса в выделении гемокультур. На основе приемов культуromики применен эффективный метод получения гемокультур, при котором посевным материалом служил лейкоцитарный слой пробы периферической крови. Согласно рекомендациям культуromики использованы изменения в гемокультуривировании на всем протяжении исследования крови. Классический метод гемокультуривирования рекомендует первоначальное взятие 40-60 мл крови. Предлагаемый метод является щадящим для пациента (4,5 мл крови). Применение прямого посева лейкоцитарного слоя на высокопитательный аэробный и анаэробный кровяной агары в чашки Петри позволяет экономить на дорогостоящих импортных флаконах автоматизированных гемсистем и ускорять получение результата. Полученный рост колоний на следующий день идентифицируется молекулярно-генетическим методом (MALDI-TOF MS) и выдается ответ на следующий день от момента взятия крови. Как результат примененного метода, положительные гемокультуры получены в 48% случаев при внебольничной ИК, которая регистрировалась больше у женщин и у лиц молодого возраста. По индексу встречаемости чаще выделялись аэробные бактерии и реже – анаэробные, в единичных случаях – грибы. Среди бактерий преобладали грамположительные кокки. Приоритетными патогенами являлись *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus mitis*, *Cutibacterium acnes*. Для внебольничной ИК характерны полимикробность гемокультур в 33,5% случаев и до четырех число ассоциантов. ИК осложняет заболевания при патологии органов дыхания, мочеполовой системы, кожи и подкожной клетчатки, полости рта, в 100% случаев – после контурной пластики в пластической хирургии.

Заключение. Методология культуromики дала широкие возможности для модернизации техники микробиологического исследования крови. Условия культуromики применены для культивирования крови амбулаторных пациентов. Не требуются флаконы с питательной средой, не проводится субкультивирование. По экономическим и временным затратам метод более выгоден. Данный метод выделения гемокультур оптимален в лабораториях любого уровня оснащения. Получение гемокультуры описан-

ным методом демонстрирует его высокую эффективность и простоту использования. Молекулярно-генетический метод дополняет культуральный, помогает решить проблемы идентификации, и в итоге, повышает эффективность лабораторной диагностики ИК.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-25, 28 см. REFERENCES)

26. Борисова О.Ю., Алёшкин В.А., Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Пастушенков В.Л., Карпова Е.И. и др. Первый случай выделения в России *Rothia mucilaginosa* из крови пациентки с осложнением после контурной пластики. *Медицинский альманах*. 2015; 5(40): 93-6.
27. Каргальцева Н.М. Способ диагностики бактериемий. Патент РФ № 2098486; 1997.
29. Самарцев В.А., Еньчева Ю.А., Кузнецова М.В., Карпунина Т.И. Особенности инфицирования ожоговых ран. *Новости хирургии*. 2014; 22(2): 199-206.
30. Грувер К.П., Жуховицкий В.Г., Белобородов В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности бактериемий. *Инфекционные болезни*. 2010; 8(4): 13-8.
31. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных. *Онкогематология*. 2016; 11(3): 58-67.
32. Татульян А.А., Кондратьева Е.И., Клещенко Е.И., Трёмбач А.В. Анализ выявленных бактериемий у пациентов с онкогематологической патологией в многопрофильном детском стационаре Краснодара. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 3(45): 68-73.
33. Честнова Т.В., Серегина Н.В., Дешко И.В. Сравнительный анализ микробного пейзажа возбудителей, выделенных из крови лихорадящих больных. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19(2): 63-5.
34. Багирова Н.С. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8(2): 191-200.
35. Арефьева Л.И., Горская Е.М., Савостьянова О.А., Спирина Т.С., Ромашкина Л.Ю., Габриэлян И.И. Послеоперационные бактериемии у пациентов кардиохирургического профиля. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(5): 19-23.
36. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Дементенко М.В., Нестерова Е.Е., Лашенкова Н.Н., Замятин М.Н. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре. *Медицинский вестник Юга России*. 2017; 8(1): 51-9.
37. Учение об инфекции. Воробьев А.А., ред. М.: Русский врач; 2000.

REFERENCES

1. Opota O., Croxatto A., Prod'homme G., Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21: 313-22.
2. Deen J., von Seidlein L., Andersen F., Elle N., White N., Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12(6): 480-7.
3. Laupland K.B., Kibsey P.C., Gregson D.B., Galbraith J.C. Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiol. Infect.* 2013; 141: 174-80.
4. Kanoksil M., Jatapai A., Peacock S.J. Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study. *Plos One*. 2013; 8 (1): e54714.

5. Laupland K.B., Church D.L. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27(4): 647-64.
6. Laupland K.B., Gregson D.B., Flemmons W.W., Hawkins D., Ross T., Church D.L. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135(6): 1037-42.
7. Kirn T.J., Weinstein M.P. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19: 513-20.
8. Wilson M.L., Weinstein M.P. General principles in the laboratory detection of bacteremia and fungemia. *Clinics in Laboratory Medicine.* 1994; 14(1): 69-82.
9. Mermel L.A., Maki D.G. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 270-2.
10. Lin H.-H., Liu Y.-F., Tien N., Ho C.-M., Hsu L.-N., Lu J.-J. Evaluation of the blood volume effect on the diagnosis of bacteremia in automated blood culturesystems. *J. Microb. Immunol. Infect.* 2013; 46: 48-52.
11. Cockerill F.R. III, Wilson J.W., Vetter E.A., Goodman K.M., Torgerson C.A., Harmsen W.S. et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(15): 1724-30.
12. Lee A., Mirrett S., Reller L.B., Weinstein M.P. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(11): 3546-8.
13. Patel R., Vetter E.A., Harmsen W.S., Schleck C.D., Fadel H.J., Cockerill F.R. III. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(12): 4047-51.
14. Ombet S., Barbe B., Affolabi D., Ronat J.-B., Lompo P., Lunguya O. et al. Best practices of blood cultures in low- and middle-income countries. *Front. Med.* 2019; 6, article 131: 1-27.
15. Yagupsky P., Nolte F.S. Quantitative aspects of septicemia. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990; 3(3): 269-79.
16. Washington J.A. Blood cultures: principles and techniques. 2nd *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50(2): 91-8.
17. Weinstein M.P., Reller L.B., Murphy J.R., Lichtenstein K.A. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5: 35-53.
18. CLSI. Principles and procedures for blood cultures; approved guideline. In CLSI document M47-A; *Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA.* 2007; 27(17): 51.
19. Ilstrup D.M., Washington J.A. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. *Diagnostic Microb. and Infect. Dis.* 1983; 1(2): 107-10.
20. Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P., Richter S.S., Gilligan P.H., Jr T.R.B. et al. A Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57(4): e22-121.
21. Tissari P., Zumla A., Tarkka E., Mero S., Savolainen L., Vaara M. et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet.* 2010; 375: 224-30.
22. Peker N., Couto N., Sinha B., Rossen J.W. Diagnostic of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 14: 944-55.
23. Opota O., Jaton K., Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 21: 323-31.
24. Vernon S.D., Shukla S.K., Conrad J., Unger E.R., Reeves W.C. Analysis of 16S rRNA gene sequences and circulating cell-free DNA from plasma of chronic fatigue syndrome and non-fatigued subjects. *BMC Microbiol.* 2002; 2: 39.
25. Lagier J.-C., Khelaifia S., Alou M.T., Ndongo S., Dione N., Hugon P. et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nature Microbiology.* 2016; 1: 1-8.
26. Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Kargaltseva N.M., Kocherovets V.I., Pastushenkov V.L., Karpova E.I. et al. The first case of isolation *Rothia mucilaginosa* in Russia from a patient's blood with a complication after plastic surgery. *Meditsinskiy Almanakh.* 2015; 5(40): 93-6. (in Russian)
27. Kargaltseva N.M. Method for diagnosing bacteremia. Patent RF № 2098486; 1997. (in Russian)
28. Humphrey A.A. Use of the buffy layer in the rapid diagnosis of septicemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1944; 14: 358-62.
29. Samartsev V.A., Encheva Yu.A., Kuznetsova M.V., Karpunina T.I. Features of infection of burn wounds. *Novosti khirurgii.* 2014; 22(2): 199-206. (in Russian)
30. Gruver K.P., Zhuhovickij V.G., Beloborodov V.B. Clinical and epidemiological features of bacteremia. *Infektsionnye bolezni.* 2010; 8(4): 13-8. (in Russian)
31. Chebotkevich V.N., Bessmeltsev S.S., Kiseleva E.E., Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I., Burylev V.V. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in oncohematological patients. *Onkogematologiya.* 2016; 11(3): 58-67. (in Russian)
32. Tatuljan A.A., Kondrateva E.I., Kleshchenko E.I., Trembach A.B. Analysis of detected bacteremias in patients with oncohematological pathology in a multidisciplinary children's hospital in Krasnodar. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2016; 3(45): 68-73. (in Russian)
33. Chestnova T.V., Seregina N.V., Deshko I.V. Comparative analysis of the microbial landscape of pathogens isolated from blood of febrile patients. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012; 19(2): 63-5. (in Russian)
34. Bagirova N.S. Taxonomic structure and antibiotic resistance of bloodstream infection pathogens in oncohematological patients. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2015; 8(2): 191-200. (in Russian)
35. Arefeva L.I., Gorskaya E.M., Savostjanova O.A., Spirina T.S., Romashkina L.Yu., Gabrielyan I.I. Postoperative bacteremia in cardiac surgery patients. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2015; 20 (5): 19-23. (in Russian)
36. Gusarov B.G., Karpov O.Ye., Dementienko M.V., Nesterova E.E., Lashenkova N.N., Zamyatin M.N. Changing etiological structure and outcomes of bacteremia as a result of monitoring and management of antibiotic resistance in multidisciplinary hospital. *Meditsinskiy vestnik yuga Rossii.* 2017; 8(1): 51-9. (in Russian)
37. Doctrine of infection [Uchenie ob infektsii]. Vorob'yov A.A., ed. Moscow: Russkiy doctor; 2000. (in Russian)

Поступила 11.12.19
Принята к печати 15.12.19

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Пушкин А. С.^{1,2,3}, Лянг О. В.^{4,5}, Ахмедов Т. А.^{1,2,3}, Рукавишникова С. А.^{1,2,3}

ЗНАЧЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ПРОФИЛЯ

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Россия;

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава РФ, 117342, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов», 117198, Москва, Россия

In vitro диагностика применяется на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам. Целью исследования являлась оценка влияния результатов лабораторного обследования на принятие клинического решения в оказании медицинской помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля с учётом уровня финансирования лабораторной отрасли в Российской Федерации. Протокол исследования состоял из трёх последовательных этапов: обзора литературы, анкетирования врачей-клиницистов, оценочного тест-опроса врачей-клиницистов. Доля затрат на государственную лабораторную службу в 2017 г. составила около 8% от всего объёма финансирования российского здравоохранения. По результатам анкетирования выявлено, что около 80% (70;90) визитов лечащих врачей сопряжено с назначением лабораторных исследований. Среди тех пациентов, которым назначено какое-либо лабораторное обследование – в 62,1% (95% ДИ 16,9-24,9) случаев результаты этих исследований влияли на принятие клинических решений, связанных с началом, изменением, прекращением определённого лечения. При разделении визитов по целям, почти в 100% (90;100) случаев назначались исследования при первичном обследовании, в 40% (20;60) случаев при повторных визитах и в 40% (15;40) случаев при осмотре пациентов перед выпиской. В более чем половине случаев (57,4%; n=31) врачи правильно предполагали о величине расходов на лабораторные исследования. Большая часть специалистов сочла величину расходов адекватной и рекомендовала настоящий уровень поддерживать в будущем. Учитывая необходимость, по мнению лечащих врачей, демонстрации дополнительной информации о клинической значимости новых лабораторных маркёров для улучшения результатов лечения пациентов, в современных экономических реалиях будущие лабораторные исследования должны быть максимально доступными в финансовом плане и при этом быть клинически высокоэффективными инструментами оказания помощи. Это ставит новые задачи по поиску лабораторных биомаркёров и внедрению их в клиническую практику.

Ключевые слова: *in vitro* диагностика; сердечно-сосудистые заболевания; кардиология; финансирование.

Для цитирования: Пушкин А.С., Лянг О.В., Ахмедов Т.А., Рукавишникова С.А. Значение диагностики *in vitro* в оказании медицинской помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 191-196. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-191-196>

Pushkin A.S.^{1,2,3}, Lyang O.V.^{4,5}, Ahmedov T.A.^{1,2,3}, Rukavishnikova S.A.^{1,2,3}

THE VALUE OF *IN VITRO* DIAGNOSTIC TESTING IN THE PROVISION OF MEDICAL CARE TO ELDERLY PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation;

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2», 194354, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, Saint Petersburg, Russia;

⁴Federal center of cerebrovascular pathology and stroke, 117342, Moscow, Russian Federation;

⁵Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

In vitro diagnostics are used at all stages of patient care. The aim of this study was to assess the impact of laboratory examination on clinical decision-making in providing medical care to patients with a cardiovascular profile. We also took into account the level of financing for the laboratory industry in the Russian Federation. We divided our study on three sequential steps: literature review, survey of clinicians and test-survey of clinicians. The share of costs for the laboratory tests in 2017 amounted to about 8% of the total funding for Russian health care. About 80% (70; 90) of the visits of the attending physicians are associated with the appointment of laboratory tests. Among patients who were prescribed any laboratory test – in 62.1% (95% CI 16.9-24.9) cases, the results of these tests influenced clinical decision making related to the initiation, modification or termination of any treatment. All visits of clinicians were divided by purpose: tests were prescribed in almost 100% (90; 100) cases during the initial examination, in 40% (20; 60) cases during repeated visits, and in 40% (15; 40) cases when patients were examined before discharge. In more than half of cases (57,4%; n=31), doctors correctly assumed about the share of financing of the laboratory industry. The majority of respondents considered the amount of expenses adequate and recommended to maintain the current level in the future.

According to attending physicians, new laboratory markers should demonstrate additional information about clinical relevance to improve patient outcomes. Thus, in current economic realities, future laboratory tests should be financially maximally available and at the same time be clinically highly effective auxiliary instruments. It creates new challenges in finding laboratory biomarkers and putting them into clinical practice.

Key words: *in vitro* diagnostic, cardiovascular diseases, cardiology, financing.

For citation: Pushkin A.S., Lyang O.V., Akhmedov T.A., Rukavishnikova S.A. The value of *in vitro* diagnostic testing in the provision of medical care to patients with cardiovascular diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (3): 191-196. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-191-196>

For correspondence: Pushkin A.C., PhD, Head of Emergency Lab Department of Clinical Diagnostic Laboratory, St.-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2», Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; e-mail: pushkin-doc@mail.ru

Information about authors:

Pushkin A.S., <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>

Lyang O.V., <https://orcid.org/0000-0002-1023-5490>

Akhmedov T.A., <https://orcid.org/0000-0002-3105-4322>

Rukavishnikova S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8161-2425>

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 22.01.2020
Accepted 27.01.2020

Введение. Президент Российской Федерации В.В. Путин в своём Указе № 254 от 06 июня 2019 г. «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» назвал основной задачей здравоохранения в увеличение продолжительности жизни населения до 78 лет в том числе, за счёт снижения смертности от заболеваний системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. человек [1]. Рост заболеваемости пожилого населения в значимой мере усложняет выполнение поставленной задачи [2]. Пациенты пожилого и старческого возраста зачастую требуют персонализированного подхода от лечащего врача при избрании тактики ведения по причине частой полиморбидности, нетипичной симптоматики и наличия инволюционных морфологических и функциональных нарушений органов и систем [3], что приводит к повышенным финансовым затратам на диагностику и лечение. Лабораторная диагностика (*in vitro* диагностика – IVD) в современной клинической практике является высокоэффективным и незаменимым инструментом. IVD применяется на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам, в том числе при стратификации потенциального риска развития заболевания, мониторинге развившейся патологии, при прогнозировании ответа на оказываемое лечение [4].

В научном сообществе неоднократно предпринимались попытки оценить вклад IVD в общий результат оказания медицинской помощи [4,5]. Доля российских публикаций по данной тематике остается крайне малой. Цель исследования – оценка влияния *in vitro* диагностики на принятие клинического решения в оказании медицинской помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля с учётом уровня финансирования лабораторной отрасли в Российской Федерации.

Материал и методы. Протокол исследования состоял из трёх этапов.

I. Обзор литературы:

- а) изучение финансирования здравоохранения в РФ;
- б) изучение финансирования, в частности, IVD в РФ.

II. Анкетирование врачей-клиницистов:

- а) количество пролеченных пациентов сердечно-сосудистого профиля;

б) распределение пациентов по этапам оказания стационарной медицинской помощи:

- приёмное отделение;
- динамическое наблюдение в стационаре;
- подготовка к выписке;

с) объём назначения клинико-лабораторных исследований:

- для первичной диагностики;
- для оценки лечения;
- для перевода в амбулаторное звено;
- д) оценка значимости групп тестов;

е) определение количества клинических случаев, когда решение о лечении (определяемое как прекращение, начало или продолжение лечения) основано на результатах IVD-теста.

III. Оценочный тест-опрос врачей-клиницистов с множественным выбором, цель которого оценить предполагаемые размеры финансирования, потраченные на IVD тестирование, и сравнить их предположение с фактическим финансированием, потраченными на IVD в РФ, рассчитанными на I этапе протокола исследования. Озвучивание реальных затрат, определение их адекватности по мнению врача. Оценка потребности лечащих врачей в дополнительных лабораторных маркерах сердечно-сосудистой патологии.

Для оценки затрат на лабораторную службу в РФ использованы результаты статистического анализа состояния лабораторной службы, подведомственной Министерству здравоохранения, за 2017 г.: форма № 30 федерального статистического наблюдения Росстата [6]; данные Росстата о средних заработных платах врачей и среднего медицинского персонала в 2017 г. [7]; усреднённые технологические карты для расчёта себестоимости лабораторных исследований. Усредненная технологическая карта, использованная для расчёта себестоимости теста, включала в себя затраты на все расходные материалы, включая перчатки и системы взятия крови, реагенты, контрольные материалы и калибраторы. За основу взяты усреднённые технологические карты отделения клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и

инсульта» Минздрава РФ по причине преимущественного использования расходных материалов отечественных производителей для получения значений, близких к минимальным.

Алгоритм расчёта затрат:

1. Определение затрат на проведение лабораторных тестов определённой группы за 2017 год (количество $\times$ себестоимость).

2. Определение фонда оплаты труда (ФОТ) специалистов с высшим образованием.

3. Определение ФОТ среднего персонала.

4. Определение затрат на основное и вспомогательное оборудование.

Опрос клиницистов осуществлялся на базе ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург). В опросе участвовали врачи, участвующие в оказании медицинской помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля. Дополнительным критерием включения врача в группу респондентов был факт оказания медицинской помощи не менее, чем 20 пациентам в неделю. Анкетирование проводили в форме интервью. Опрашивающими специалистами являлись врачи клинико-диагностической лаборатории со стажем работы по специальности не менее 5 лет. Проанкетировано 54 врача, в том числе: 6 врачей-терапевтов, 19 врачей-кардиологов, 18 врачей-неврологов, 11 врачей по специальности анестезиология и реаниматология отделения реанимации и интенсивной терапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ статистической обработки «Statistica 10.0» и программы «Microsoft Office Excel». Все исследуемые показатели проверялись на соответствие нормальному распределению с применением критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика непрерывных количественных величин осуществлялась при нормальном распределении данных выборки в виде среднего значения и 95% ДИ или в виде медианы и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей при ненормальном распределении. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. Анализ литературных источников. Клинические лабораторные исследования в 2017 г. выполнены в РФ в количестве 4 493 444 478, из них:

- химико-микроскопических – 1 416 333 700;
- гематологических – 1 343 539 899;
- биохимических – 1 006 531 563;
- инфекционная иммунология – 224 672 223;
- иммунологических – 155 473 178;
- коагулологических – 145 138 256;
- микробиологических – 131 208 578;
- цитологических – 43 137 066;
- молекулярно-биологических – 15 727 055;
- химико-токсикологических – 11 682 955.

Средняя стоимость расходов на одно химико-микроскопическое исследование (мочи, мокроты, выпота и пр.) составила 30 руб., гематологическое на 5-diff анализаторе – 50, биохимическое (с использованием отечественных реагентов для классических биохимических тестов; учтены исследования гормонов) 40, исследование по инфекционной иммунологии (с использованием отечественных реагентов) – 100, иммунологическое (с использованием отечественных реагентов) – 100, коагулологическое (с использованием отечественных реагентов) – 35, микробиологическое – 300, цитологическое (ручная окраска по Романовскому) – 14, молекулярно-биологическое – 100, химико-токсикологическое (с учётом подтверждающих тестов) – 400 руб. Общие затраты на реагенты и расходные материалы составили примерно 239 208 067 000 руб.

По данным Федерального статистического наблюдения формы № 30 Росстата в 2017 г. в клинико-диагностических лабораториях работали 17 881 врач, 6 852 биолога и врачей-лаборантов, 75 790 сотрудников со средним образованием.

Средняя заработная плата врачей в целом по РФ в 2017 г. составила 52 900 руб., среднего персонала 29 400 р. Учитывая тот факт, что заработная плата биологов нередко рассчитывается по другим нормативам, принято, что она составляет среднюю цифру между заработной платой врачей и среднего персонала – 41 150 р. В данную сумму входит подоходный налог в размере 13%.

Затраты на фонд оплаты труда, с учётом всех налоговых отчислений (НДФЛ – 13%; в пенсионный фонд 22% от начисленной зарплаты; в ФСС РФ 2,9%; ФФОМС 5,1%) составили около 4 492 917 000 руб.

Для оценки затрат на закупку лабораторного оборудования использованы данные о госзакупках за первое полугодие 2017 г., опубликованные в журнале Vademecum, согласно которым на лабораторные анализы потрачено 557 000 000 руб [8].

Суммируя все вышеперечисленные статьи расходов, можно сделать вывод о том, что средние затраты на государственную лабораторную службу в 2017 г. составили не менее 244 257 900 000 руб.

В 2017 г. общие государственные расходы на здравоохранение предусмотрены в сумме 3035,4 млрд руб. [9]. Доля затрат на государственную лабораторную службу в 2017 г. составила около 8% от всего объёма финансирования российского здравоохранения.

Результаты опроса. Медиана количества пациентов сердечно-сосудистого профиля составила 25 (20;30) пациентов в неделю. В среднем за неделю около 20% (20;35) визитов к пациентам были первичные. Больше всего визитов занимали консультации и осмотры пациентов для динамической оценки состояния – 60% (45;65). Визиты к пациентам перед выпиской составляли около 15% (10;20), их частота значимо ниже частоты первичных визитов ($p < 0,001$).

По результатам анкетирования лечащих врачей в 80% (70;90) визитов они назначали лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический показатель, общий анализ мочи, исследование на предмет наличия/отсутствия инфекции, кардиомаркёр, МНО и т.п.). В нашем исследовании мы не учитывали инструментальное обследование.

Среди тех пациентов, которым назначено какое-либо лабораторное обследование – в 62,1% (95% ДИ 56,6 – 67,6) случаев результаты этих исследований влияли на принятие клинических решений, связанных с началом, изменением или прекращением определённого лечения. При оценке этого показателя мы не учитывали результаты инструментального обследования.

При разделении визитов по целям, почти в 100% (90;100) случаев назначались исследования при первичном обследовании, в 40% (20;60) случаев при повторных визитах и в 40% (15;40) случаев при осмотре пациентов перед выпиской. Несмотря на сходность частоты назначений при динамическом наблюдении и перед выпи-

Таблица 1

Частота назначения группы тестов в зависимости от цели визита лечащего врача к пациенту

Цель визита	Врачи	БХ, %	ОАК, %	ОАМ, %	ИММУН, %	КОАГ, %	КМ, %	ГАЗЫ, %
Первичный приём	Терапевты, n=6	100,0	100,0	100,0	83,3	83,3	83,3	33,3
	Кардиологи, n=19	100,0	100,0	84,2	68,4	84,2	94,7	68,4
	Неврологи, n=18	94,4	94,4	88,9	88,9	88,9	11,1	66,7
	АиР, n=11	100,0	90,9	100,0	63,6	90,9	100,0	100,0
	Итого, n=54	98,1	96,3	90,7	75,9	87,0	66,7	70,4
Динамическое наблюдение	Терапевты, n=6	83,3	83,3	66,7	33,3	83,3	83,3	50,0
	Кардиологи, n=19	89,5	84,2	78,9	15,8	89,5	89,5	42,1
	Неврологи, n=18	100,0	88,9	55,6	33,3	88,9	0,0	50,0
	АиР, n=11	100,0	100,0	81,8	0,0	63,6	100,0	90,9
	Итого, n=54	94,4	88,9	70,4	20,4	83,3	61,1	55,6
Перед выпиской	Терапевты, n=6	50,0	83,3	50,0	16,7	16,7	0,0	0,0
	Кардиологи, n=19	68,4	89,5	42,1	0,0	36,8	21,0	21,1
	Неврологи, n=18	61,1	61,1	44,4	22,2	38,9	5,0	5,0
	АиР, n=11	72,7	63,6	63,6	0,0	63,6	27,2	54,5
	Итого, n=54	64,8	74,1	48,1	9,3	40,7	14,8	20,4
Всего		85,8	86,4	69,8	35,2	70,4	47,5	48,8

Примечание. Здесь и в табл. 2: АиР – врачи по специальности «Анестезиология и реаниматология» кардиологического отделения интенсивной терапии; БХ – биохимические исследования; ОАК – общий анализ крови; ОАМ – общий анализ мочи; ИММУН – иммунохимические исследования; КОАГ – коагулологические исследования; КМ – кардиомаркеры; ГАЗЫ – исследования газового и кислотно-щелочного состава крови.

Таблица 2

Значимость группы тестов для принятия клинических решений в зависимости от цели визита лечащего врача к пациенту

Цель визита	Врачи	БХ, %	ОАК, %	ОАМ, %	ИММУН, %	КОАГ, %	КМ, %	ГАЗЫ, %
Первичный приём	Терапевты, n=6	4,7	4,7	4,3	3,0	3,8	4,5	1,7
	Кардиологи, n=19	4,8	4,7	3,5	2,4	3,7	4,4	2,8
	Неврологи, n=18	4,7	4,6	3,6	3,3	3,9	0,4	3,3
	АиР, n=11	4,9	4,4	3,7	2,4	4,2	5,0	4,9
	Итого, n=54	4,8	4,6	3,7	2,8	3,9	3,2	3,3
Динамическое наблюдение	Терапевты, n=6	3,7	4,0	2,5	1,2	3,7	4,3	2,2
	Кардиологи, n=19	4,2	4,0	3,1	0,5	4,0	4,4	1,8
	Неврологи, n=18	4,4	4,2	2,4	1,1	4,1	0,0	2,3
	АиР, n=11	4,1	4,5	3,4	0,0	3,0	5,0	4,3
	Итого, n=54	4,2	4,2	2,8	0,7	3,8	3,0	2,5
Перед выпиской	Терапевты, n=6	2,0	3,7	1,8	0,3	0,8	0,0	0,0
	Кардиологи, n=19	2,7	3,7	1,1	0,0	1,7	0,9	0,9
	Неврологи, n=18	2,7	2,8	1,5	0,8	1,6	0,2	0,3
	АиР, n=11	2,7	3,0	2,0	0,0	2,8	1,2	2,4
	Итого, n=54	2,6	3,3	1,5	0,3	1,8	0,6	0,9
Всего		3,9	4,0	2,7	1,2	3,2	2,3	2,2

Примечание. Значимость оценивалась по шкале Ликерта, где 1 – это незначимый, а 5 – максимально значимый для принятия клинических решений тест.

ской, значимо выше частота назначений была при динамическом наблюдении за состоянием пациентов.

Результаты опроса клиницистов о частоте и значимости группы тестов представлены в табл. 1, 2.

Наиболее часто назначаемыми вне зависимости от специальности врача были группы биохимических тестов и клинический анализ крови – 85,8% / 3,9 балла и 86,4% / 4,0 балла соответственно. Реже всего пациентам сердечно-сосудистого профиля назначают иммунохимические исследования – 35,2%, отмечая низкую их значимость для принятия клинических решений относительно этой группы пациентов – 1,2 балла. Необходимо отметить значительные отличия в частоте назначения

кардиомаркёров врачами различных специальностей. Кардиологи используют их в среднем в 68,4% случаев и считают их существенно значимыми, особенно при первичном приёме пациентов и их динамическом наблюдении в стационаре – 4,4 балла. Для неврологов кардиомаркёры являются редко назначаемыми исследованиями пациентам сердечно-сосудистого профиля – 5,4%, отмечается их низкая значимость для принятия клинических решений у пациентов этого профиля, даже при первичном приёме – 0,4 балла.

Последним этапом исследования было тестирование врачей по трём вопросам. Результаты тестирования представлены на рис. 1-3.

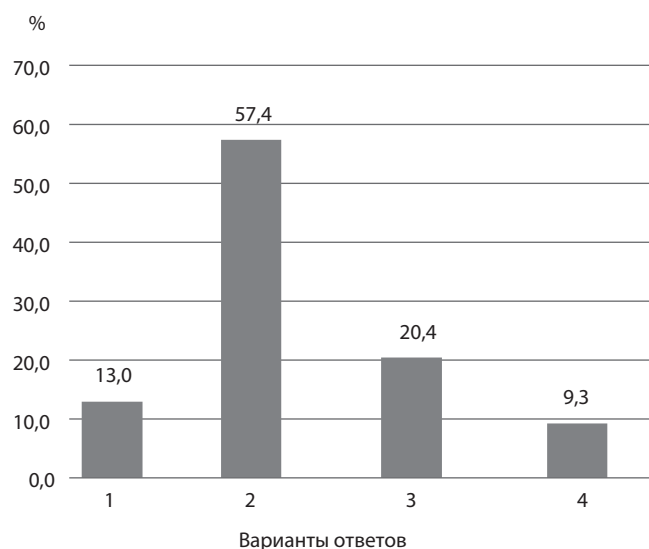


Рис.1. Результаты оценки предполагаемых расходов на лабораторные исследования, относительно национальных расходов на здравоохранение по мнению лечащих врачей. 1 – от 0 до 4%; 2 – от 5 до 10%; 3 – от 11 до 20%; 4 – более 20%.

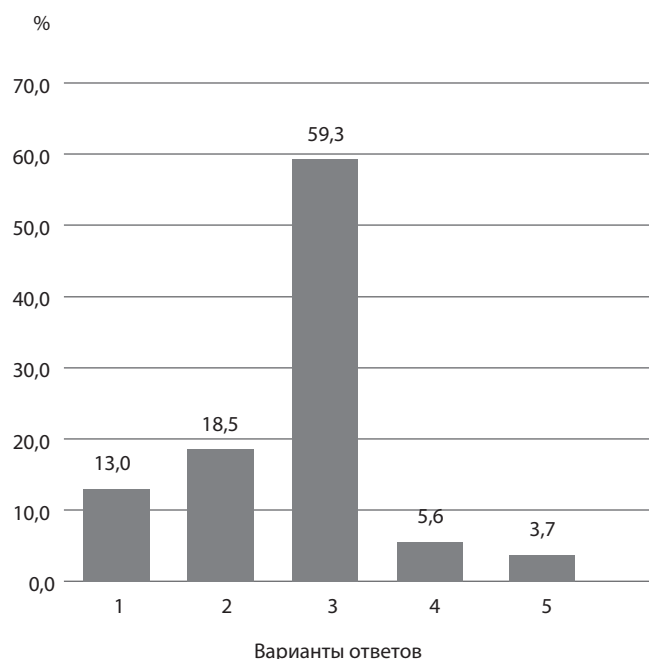


Рис.2. Результаты оценки адекватности расходов на лабораторные исследования, относительно национальных расходов на здравоохранение по мнению лечащих врачей.

1 – этого слишком мало; инновационные исследования заслуживают более высокой стоимости, даже если общий объем расходов на здравоохранение повысится; 2 – этого слишком мало; инновационные исследования заслуживают более высокой стоимости, но за счет сокращения расходов в других сегментах здравоохранения; 3 – этого достаточно и настоящий уровень должен поддерживаться в будущем; 4 – этого слишком много. Следует уменьшить затраты на лабораторные исследования и добавить к другим сегментам в цепочке создания стоимости медицинских услуг; 5 – этого слишком много. Следует уменьшить затраты на лабораторные исследования, чтобы уменьшить общий расход на медицинские услуги.

Первый вопрос задавался о расходах на лабораторные исследования относительно национальных расходов на здравоохранение (рис. 1). В более чем половине

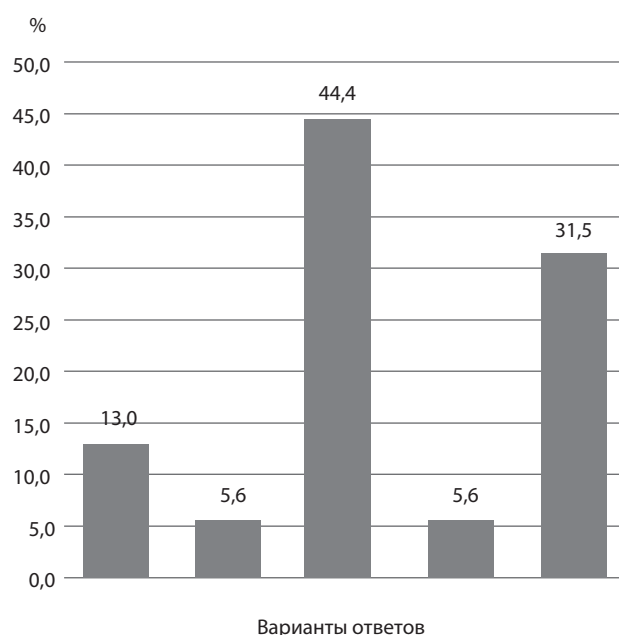


Рис.3. Оценка выбора актуальных показателей оптимального применения современных лабораторных тестов.

1 – не запрашиваю / назначаю новые маркеры в моей лаборатории по причине высокой стоимости и/или временных ограничений. 2 – новые маркеры должны быть доступны; применения новых маркеров только для исследовательских целей вполне достаточно. 3 – новые маркеры должны быть доступными и должны демонстрировать дополнительную информацию о клинической значимости для улучшения результатов лечения пациентов. 4 – новые маркеры должны быть доступными и показывать дополнительную информацию о экономической выгоде для здравоохранения (снижение затрат). 5 – доступность, клиническая значимость для улучшения результатов лечения пациентов и экономическая выгода для здравоохранения.

случаев врачи правильно предполагали о величине расходов на лабораторные исследования – 57,4% ($n=31$). Более четверти опрошенных 29,7% ($n=16$) предполагали о величине расходов более 10%.

Вторым вопросом была просьба оценить адекватность расходов на лабораторные исследования, относительно национальных расходов на здравоохранение по мнению лечащих врачей после озвучивания реальных затрат (рис. 2).

Большая часть специалистов сочла величину расходов адекватной и рекомендовала настоящий уровень поддерживать в будущем. Почти 10% ($n=5$) отметили избыточность трат на лабораторную службу, и в том числе рекомендовали уменьшить затраты на лабораторные исследования, чтобы уменьшить общий расход на медицинские услуги.

На третий вопрос врачей просили ответить, что является наиболее актуальным для современных лабораторных тестов, для их наиболее оптимального применения (рис. 3).

Абсолютное большинство клиницистов 75,9% ($n=41$, ответы 3 и 5) отметило необходимость доступности новых лабораторных маркеров и в том числе необходимость демонстрации дополнительной информации о клинической значимости для улучшения результатов лечения пациентов.

Обсуждение и выводы. О расходах на лабораторную службу. Рассчитанная величина расходов на лаборатор-

ную службу (8%) относительно всех расходов на здравоохранение в 2017 г. более чем в два раза превышает аналогичные статьи расходов в США и Германии – 2,3% и 1,4% соответственно [4]. Выявленный дисбаланс можно объяснить несовершенством системы управления лабораторными назначениями в медицинских организациях России, что ведёт к дублированию исследований, назначению неинформативных тестов. Необходимо отметить несовершенство выбранного метода расчёта величины затрат, так как во внимание принимались только лаборатории, подведомственные Министерству здравоохранения, за усредненные технологические карты принимались данные только одной медицинской организации, заработная плата сотрудников рассчитывалась по средним значениям. Полученная величина расходов необходима в большей степени для оценки восприятия расходов на лабораторную службу врачами лечебных подразделений, что в полной мере удалось реализовать в ходе проведённого анкетирования.

Результаты опроса. Результаты опроса лечащих врачей показывают высокую значимость первичного контакта с пациентом, так как именно в этот момент назначается наибольшее количество исследований, особенно влияющих на принятие клинических решений при оказании помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля.

При малой, но достаточной (по мнению респондентов) доли финансирования лабораторной отрасли по сравнению с общими расходами на здравоохранение России в 62,1% (95% ДИ 56,6 – 67,6) случаев клинические решения относительно ведения пациентов сердечно-сосудистого профиля принимаются на основании лабораторных исследований. Учитывая необходимость, по мнению лечащих врачей, демонстрации дополнительной информации о клинической значимости новых лабораторных маркеров для улучшения результатов лечения пациентов, в современных экономических реалиях будущие лабораторные исследования должны быть максимально доступными в финансовом плане и при этом быть клинически высокоэффективными инструментами оказания помощи. Это ставит новые задачи по поиску лабораторных биомаркеров и внедрению их в клиническую практику.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 5 см. REFERENCES)

1. О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года. Указ Президента РФ от 06.06.2019 №254. *Российская газета*. 2019. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/news/60708> (дата обращения: 20.01.2020).
2. Здравоохранение в России. Стат.сборник. М.: Росстат; 2017.
3. Карабаева А. И. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова*. 2012; 1: 80–4.

6. Кочетов А.Г. Статистический анализ состояния лабораторной службы Российской Федерации в 2017 году по данным Федерального статистического наблюдения формы № 30 Росстата: Статистический отчет для руководителей здравоохранения и специалистов клинической лабораторной диагностики. М.: Национальная медицинская ассоциация по развитию экспертной деятельности в сфере лабораторной диагностики «МедЛабЭксперт»; 2019: 129 с.
7. Итоги Федерального статистического наблюдения в сфере оплаты труда отдельных категорий работников социальной сферы и науки за 2017 год. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/itog_monitor/itog-monitor2-17.html (дата обращения: 20.01.2020).
8. Шубина Д., Мыльников М. Топ 100 поставщиков рынка госзаказа медицинских изделий в 2017 году. *Vademecum*. 2018; 9-10. URL: https://vademec.ru/article/pronikayushchee_ravnenie (дата обращения: 20.01.2020).
9. Улумбекова Г.Э. Государственные расходы на здравоохранение в 2017 г., или что надо делать отрасли в ситуации ограниченных финансовых ресурсов. *Orgzdrav: новости, мнения, обучение. Вестник высшей школы организации и управления здравоохранением*. 2016; 3-4 (5-6): 8-17.

REFERENCES

1. On the development strategy of healthcare in the Russian Federation for the period until 2025. Decree of the President of the Russian Federation dated 06.06.2019 No. 254. *Russian newspaper*. 2019. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/news/60708>. (in Russian)
2. Health care in Russia [Zdravookhranenie v Rossii]. Statisticheskiy sbornik. Moscow: Rosstat; 2017. (in Russian)
3. Karabaeva A. I. Features of the course and treatment of coronary heart disease in the elderly. *Vestnik Kazanskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta imeni S.D. Asfendiyarova*. 2012; 1: 80–4.
4. Rohr U., Binder C., Dieterle T., Giusti F., Messina C., Toerien E., Moch H., Schäfer H. The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0149856.
5. Anonychuk A., Beastall G., Shorter S., Kloss-Wolf R., Neumann P. A framework for assessing the value of laboratory diagnostics. *Health Manage Forum*. 2012; 25(3 Suppl):S4 – S11.
6. Kochetov A.G. Statistical analysis of the state of the laboratory service of the Russian Federation in 2017 according to the federal statistical observation of form No. 30 of the Federal State Statistics Service: Statistical report for healthcare managers and specialists in clinical laboratory diagnostics. Moscow: National'naya meditsinskaya Assotsiatsiya po razvitiyu ekspertnoy deyatel'nosti v sfere laboratornoy diagnostiki MedLabExpert; 2019: 129 p. (in Russian)
7. The results of Federal statistical monitoring in the field of remuneration of certain categories of workers in the social sphere and science in 2017. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/itog_monitor/itog-monitor2-17.html. (in Russian)
8. Shubina D., Mylnikov M. Top 100 suppliers of the market for public procurement of medical devices in 2017. *Vademecum*. 2018; 9-10. URL: https://vademec.ru/article/pronikayushchee_ravnenie. (in Russian)
9. Ulumbekova G.E. Public spending on health in 2017, or what the industry needs to do in a situation of limited financial resources. *Orgzdrav: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik vysshey shkoly organizatsii i upravleniya zdravookhraneniem*. 2016; 3-4 (5-6): 8-17.

Поступила 20.01.20

Принята к печати

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Лейхтер С.Н., Малыгина О.Г., Бажукова Т.А.

КОМПЕТЕНТНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ЭКЗАМЕН ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ»

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 163000, Архангельск, Россия

В связи с введением дополнений и изменений в ФГОС ВО по специальности 30.05.01 «Медицинская биохимия» возникла необходимость совершенствования методики оценки сформированности общепрофессиональных и профессиональных компетенций по дисциплине клиническая лабораторная диагностика. Разработан и внедрен компетентно-ориентированный экзамен (КОЭ) по изучаемой дисциплине. Допуском к экзамену является освоение практических навыков обучающимися по модулям дисциплины, оформление портфолио и размещение результатов на платформе «Moodle». КОЭ включает два этапа: тестирование для оценки уровня освоения теоретических знаний и решение ситуационной задачи для оценки умений и навыков проведения, интерпретации результатов лабораторных исследований и оформления клиничко-лабораторного заключения. Разработаны ситуационные задачи и чек-листы, позволяющие провести объективную и комплексную оценку сформированных у студентов в процессе обучения компетенций, что позволяет выпускнику, освоившему программу дисциплины, решать профессиональные задачи.

Ключевые слова: компетенции; экзамен; клиническая лабораторная диагностика; чек-лист; студент.

Для цитирования: Лейхтер С.Н., Малыгина О.Г., Бажукова Т.А. Компетентно-ориентированный экзамен по клинической лабораторной диагностике у студентов, обучающихся по специальности «Медицинская биохимия». Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 197-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-197-200>

Leikhter S.N., Malygina O.G., Bazhukova T.A.

COMPETENCE-ORIENTED EXAM IN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS FOR STUDENTS STUDYING IN THE SPECIALTY "MEDICAL BIOCHEMISTRY"

FSBEI of Higher Education "Northern State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 163000, Arkhangelsk, Russia

In connection with the introduction of annexes and changes to the Federal State Educational Standard of Higher Education in the specialty 30.05.01 «Medical Biochemistry», a need arose to improve the assessment tool of general professional and professional competencies formation in the discipline – clinical laboratory diagnostics. A competence-oriented exam (COE) in the studied discipline is developed and implemented. Admission to the exam is the development of practical skills by students in the discipline modules, portfolio design and posting the results on the "Moodle" platform. COE includes two stages: testing to assess the level of theoretical knowledge deepening and solving a situational problem to assess the skills and abilities, interpret the results of laboratory tests and prepare a clinical and laboratory report. Situational tasks and checklists have been developed that make it possible to conduct an objective and comprehensive assessment of the competencies formed by students during the training process, which allows the graduate completed the program to solve professional problems.

Key words: competencies; exam; clinical laboratory diagnostics; checklist; student.

For citation: Leikhter S.N., Malygina O.G., Bazhukova T.A. Competence-oriented exam in clinical laboratory diagnostics for students studying in the specialty «Medical Biochemistry». Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 197-200 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-197-200>

For correspondence: Leikhter S.N., candidate of biological sciences, docent of the chair of clinical biochemistry, microbiology and laboratory diagnostics, e-mail: sleihter@rambler.ru

Information about authors:

Leikhter S.N., <https://orcid.org/0000-0002-0538-6753>

Malygina O.G., <https://orcid.org/0000-0002-3822-796X>

Bazhukova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-7890-2341>

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 15.01.2020

Accepted 22.01.2020

Политика государства в области медицинского образования требует изменения качества подготовки специалистов. Современное общество нуждается в молодых специалистах, способных к системному действию в профессиональной ситуации, к анализу и проектирова-

нию своей деятельности, самостоятельным действиям в условиях неопределенности, обладать стремлением к самосовершенствованию (самопознанию, самоконтролю, самооценке, саморегуляции и саморазвитию) и стремиться к творческой самореализации [1].

Для корреспонденции: Лейхтер Светлана Николаевна, канд. биол. наук, доц. каф. клин. биохимии, микробиологии и лаб. диагностики, e-mail: sleihter@rambler.ru

В Федеральных государственных образовательных стандартах высшего образования (ФГОС ВО) заложен компетентностный подход, который рассматривается государством как «ключевая методология» модернизации высшего профессионального образования и изменения принципов оценки уровня сформированности компетенций у студентов. Традиционная система контроля ориентирована на проверку знаний, умений и навыков. В связи с этим поставлена задача разработать новые образовательные технологии, основанные на оценке профессиональных компетенций.

Поставленная задача требует, чтобы выпускник высшей школы был готов к выполнению производственной деятельности в современных экономических условиях, умел постоянно пополнять свои профессиональные знания, имел организаторские навыки [2–4].

Клиническая лабораторная диагностика в современных условиях включает обширные знания о молекулярных, биологических, клеточных, микробных компонентах внутренней среды организма человека, изменения которых тесно связаны с возникновением и развитием патологических состояний и процессов. В ФГОС ВО по специальности 30.05.01 «Медицинская биохимия» клиническая лабораторная диагностика относится к основным профессиональным дисциплинам, основанным на принципах причинно-следственной связи событий (повреждение влечет изменения физиологических показателей в биологическом материале) [5].

На кафедре клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Северного государственного медицинского университета» Минздрава России реализуется дисциплина «Клиническая лабораторная диагностика: лабораторная аналитика, менеджмент качества, клиническая диагностика» в 9, 10, 11-м семестрах у студентов, обучающихся по направлению подготовки 30.05.01 «Медицинская биохимия». Общая трудоемкость дисциплины составляет 468 часов (13 зачетных единиц) и включает 10 модулей: организация лабораторной службы; контроль качества лабораторных анализов; гематологические исследования; общеклинические исследования; биохимические исследования; цитологические методы исследования; иммунологические методы; лабораторная диагностика паразитарных заболеваний; лабораторная диагностика инфекций передающихся половым путем, кожных и венерических заболеваний; молекулярно-генетические методы диагностики инфекционных и наследственных болезней.

Учебный процесс направлен на получение теоретических знаний и практических навыков путем решения тренировочных тестов, профессионально-ориентированных задач и работы с лабораторным оборудованием. Студенты обеспечены рабочим местом, соответствующей современной аппаратурой, реагентами и расходными материалами. На кафедре внедрена поэтапно-накопительная система оценки практических навыков. Каждый обучающийся в процессе выполнения лабораторных исследований оформляет портфолио и размещает результаты на платформе «Moodle». Положительный результат оценки портфолио является допуском к сдаче экзамена.

Традиционная устная форма проведения экзамена не позволяет объективно оценить готовность к профессиональной деятельности студента. Поэтому возникла необходимость внесения изменений в методику проведения экзамена, касающуюся использования современного оценочного подхода к сформированности

компетенций. Это способствовало созданию дифференцированной формы проведения экзамена для улучшения степени упорядоченности, объективности и снижения субъективного отношения к студенту. Нами разработан и проведен письменный КОЭ.

Цель экзамена заключается в оценке общепрофессиональных и профессиональных компетенций у студентов на основе демонстрации практических умений, организации и осуществления клинико-диагностической деятельности.

Согласно ФГОС ВО по специальности 30.05.01 «Медицинская биохимия» определены общепрофессиональные (ОПК-1, ОПК-3, ОПК-4, ОПК-9) и профессиональные компетенции (ПК 4 и ПК 5), которые являются комплексными и состоят из нескольких составляющих:

- готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (ОПК-1);
- способность и готовность анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок (ОПК-3);
- готовность к ведению медицинской документации (ОПК-4);
- готовность к применению специализированного оборудования и медицинских изделий, предусмотренных для использования в профессиональной сфере (ОПК-9);
- готовность к проведению лабораторных и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (ПК-4);
- готовность к оценке результатов лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (ПК-5) [6].

Исходя из этого, сформулированы задачи экзамена, включающие:

- оценку навыков организации и проведения лабораторных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия патологического процесса,
- оценку навыков, необходимых для интерпретации результатов лабораторных исследований, формулировки клинико-лабораторного заключения.

При разработке КОЭ необходимо было определить оптимальные формы заданий, сформулировать ситуации, подобрать к ним необходимый информационный материал, соотнести полученные результаты с изучаемыми теоретическими вопросами, создать эталоны и технологии оценивания с учетом весового коэффициента. Задания должны быть максимально приближены к реальным условиям профессиональной деятельности [7].

Для достижения поставленных задач сформирована структура экзамена и разработано методическое обеспечение. Экзамен состоит из двух этапов.

Цель первого этапа экзамена – проверка уровня освоения теоретических знаний по изучаемой дисциплине в виде тестирования. Студент получает набор тестовых заданий А-типа на бумажном носителе, состоящий из 60 вопросов. Время написания – 60 минут. На экзаменационном бланке указывается шифр студента, соответству-

Таблица 1

Пример оценочного листа

Шифр студента		Дата экзамена	
№	Критерий /Компетенции	Максимальный балл	Результат экзаменуемого
1	Анализ результатов лабораторных исследований (ОПК-1, ОПК-3, ПК-4, ПК-5)	7,5	
1.1	<i>общий анализ крови:</i>	3,0	
1.2	<i>биохимическое исследование сыворотки крови:</i>	3,0	
1.3	<i>иммуноферментный анализ:</i>	1,5	
2	Проведение преаналитического этапа исследований крови (ОПК-1, ОПК-3, ОПК-4, ОПК-9)	10,0	
2.1	Долабораторный этап	6,5	
2.2	Лабораторный этап	3,5	
3	Принцип метода и техника постановки (ОПК-1, ОПК-9, ПК-4)	10,0	
3.1	Принцип метода	2,0	
3.2	Техника постановки	8,0	
4	Внутрилабораторный контроль качества (ОПК-1, ОПК-3, ОПК-4, ОПК-9)	8,5	
4.1	Контрольный материал	1,0	
4.2	Среднее значение, среднее квадратическое отклонение, коэффициент вариации	1,5	
4.3	Контрольная карта	2,0	
4.4	Анализ результатов	2,0	
4.5	Выявление ошибок	2,0	
5	Дополнительные лабораторные методы исследования и изменения, характерные для данного состояния (ОПК-1, ПК-5)	8,0	
6	Клинико-лабораторное заключение (ОПК-1, ОПК-4, ПК-4, ПК-5)	16,0	
	Итоговый балл	60,0	

ющий номеру его зачетной книжки. Тестовые задания состоят из условия задания, вопроса и серии из 4 вариантов ответа (одного верного и трех дистракторов). За каждый правильный ответ студент получает 1 балл.

Цель второго этапа – оценка умений и навыков проведения и интерпретации результатов лабораторных исследований, необходимых для оценки профессиональных видов деятельности. Каждый студент получает ситуационную задачу, которая содержит четкое описание ситуации, информацию, необходимую для решения задачи (результаты лабораторных исследований), формулировку заданий. Ситуационная задача является комплексной и включает вопросы из нескольких модулей. Время решения задачи – 60 минут. Результаты выполненных заданий студент вносит в экзаменационный бланк, в котором указывает номер зачетной книжки. Каждому правильному ответу присвоен определенный балл в соответствии со значимостью, что позволяет выявить уровень освоения материала, оценить у обучающихся навыки использования знаний и принятые решения в конкретной ситуации.

Для оценки результатов ситуационных задач разработаны чек-листы, которые являются валидными и надежными инструментами объективной оценки сформированности общепрофессиональных и профессиональных компетенций [8].

Экзаменатор в оценочном листе, регистрирует результаты ответа, сравнивая их с изложенными в столбце «критерий», с последующим суммированием набранных баллов (табл. 1).

Максимально возможное количество набранных баллов за ситуационную задачу и тестовое задание одинаковое.

Итоговая оценка за экзамен по дисциплине «Клиническая лабораторная диагностика: лабораторная аналитика, менеджмент качества, клиническая диагностика» формируется с учетом весового коэффициента за каждый этап в зависимости от степени значимости (тестовые задания – 0,3, ситуационная задача – 0,7) с дальнейшей трансформацией баллов в 5-балльную оценку. Трансформация баллов: 54-60 б. – «5», 48-53 б. – «4», 42-47 б. – «3», 41 и менее – «2». В табл. 2 приведены примеры вычисления итоговой оценки студентов за компетентностно-ориентированный экзамен.

По окончании экзамена проводится дебрифинг, с целью анализа основных ошибок и определения областей для совершенствования профессиональных навыков. Завершает процедуру КОЭ письменное анкетирование студентов, в котором обучающиеся выражают свое отношение к организации и результатам экзамена.

Представленная модель КОЭ разработана с учетом требований нормативных документов (ФГОС ВО). Выпускник, освоивший программу дисциплины, готов решать поставленные задачи в соответствии с видом профессиональной деятельности, на которые ориентирована программа специалитета.

В целом, по мнению авторов, предлагаемый вариант проведения экзамена обладает следующими достоинствами:

- объективной и комплексной оценкой сформированных в процессе обучения компетенций;
- значительное сокращение трудоемкости и времени отведенного на проведение экзамена;
- проведение дебрифинга позволяет проанализиро-

Таблица 2

Итоговая оценка студентов по результатам компетентностно-ориентированного экзамена

Ф.И.О. студента	Тестовый контроль		Ситуационная задача		Итоговый балл	Оценка
	Балл без учета веса коэффициента	Весовой коэффициент 0,3	Балл без учета веса коэффициента	Весовой коэффициент 0,7		
1	59	17,7	48	33,6	51,3	4
2	57	17,1	53	37,1	54,2	5
3	52	15,6	46	32,2	47,8	4
4	50	15,0	45	31,5	46,5	3
5	55	16,5	52	36,4	52,9	4
6	58	17,4	54	37,8	55,2	5
7	53	15,9	48	33,6	49,5	4
8	51	15,3	47	32,9	48,2	4
9	54	16,2	43	30,1	46,3	3
10	55	16,5	46	32,2	48,7	4

вать ошибки и определить области дальнейшего профессионального совершенствования.

Внедренная методика компетентностно-ориентированного экзамена позволяет улучшить подготовку выпускников к прохождению первичной аккредитации по специальности «Медицинская биохимия». Все выпускники 2017-2019 гг. успешно прошли первичную аккредитацию. В клинко-диагностических лабораториях медицинских учреждений Северо-Западного региона Российской Федерации трудоустроено 55,3% аккредитованных специалистов; 42,1% – продолжили обучение в клинической ординатуре по специальностям: «Клиническая лабораторная диагностика», «Судебно-медицинская экспертиза», «Лабораторная генетика» и «Бактериология».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калущий П.В., Медведева О.А., Ефремова Н.Н., Климова Л.Г. Научно-исследовательская составляющая образовательного процесса на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета. *Национальные приоритеты России*. 2014; 3 (13): 153–5.
2. Гордиенко О.В., Кулаева Г.М. Компетентностно-ориентированные задания как средство диагностики сформированности профессиональных компетенций студентов в области методики преподавания русского языка. *Педагогическое образование в России*. 2015; 5: 93-8.
3. Терехова П.А. Компетентностно-ориентированный экзамен по иностранному языку: к вопросу создания дескрипторов для профессионально-направленного обучения иностранному языку. *Вестник СПбГУ*. 2012; 1 (9): 165–79.
4. Лазурина Л.П., Лазаренко В.А., Калущий П.В. Инновационные технологии в учебном процессе. *Актуальная биотехнология*. 2015; 3 (14): 25.
5. Просекова Е.В., Сабынич В.А., Забелина Н.Р. Актуальные вопросы преподавания дисциплины клиническая лабораторная диагностика в медицинском вузе. *Лабораторная служба*. 2017; 4: 15-8.
6. Приказ Минобрнауки России от 11.08.2016 № 1013 (ред. от 13.07.2017) «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специаль-

ности 30.05.01 Медицинская биохимия (уровень специалитета)» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.08.2016 № 43435). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203984/ (дата обращения: 10.01.2020).

7. Дорофеев А.А. Функции экзамена в компетентностно-ориентированных образовательных технологиях с рубежно-рейтинговым контролем успеваемости. *Alma Mater. Вестник высшей школы*. 2013; 9: 44-7.
8. Васильева Е.Ю., Скрипова Н.В., Давыдова Н.Г. Методика составления клинической ситуационной задачи и чек-листа для профессионально ориентированного экзамена. *Эндодонтия Today*. 2018; 3: 45-50.

REFERENCES

1. Kalutsky P.V., Medvedev O.A., Ephraim N.N., Klimova L.G. Research components of the educational process at the department of microbiology, virology, immunology of Kursk state medical university. *Natsional'nye priority Rossii*. 2014; 3 (13): 153–5. (in Russian)
2. Gordienko O. V. Kulayeva G. M. Competence-oriented tasks as a diagnostic tool of formation of professional competences of students in the field of methods of teaching Russian. *Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii*. 2015. 5: 93-98. (in Russian)
3. Terekhova P. A. Competence-oriented exam in a foreign language: on the issue of creating descriptors for professionally-oriented foreign language training. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 1 (9): 165 – 79. (in Russian)
4. Lazurina L. P., Lazarenko V. A., Kalutsky P. V. Innovative technologies in educational process. *Aktual'naya biotekhnologiya*. 2015; 3 (14): 25. (in Russian)
5. Prosekhova E. V., Sabynych V. A., Zabelina N. R. Important issues of teaching Clinical Pathology in medical higher educational institutions. *Laboratornaya sluzhba*. 2017; 4: 15-8. (in Russian)
6. The Ministry of education of Russia from 11.08.2016 No. 1013 (ed. by 13.07.2017) «On approval of Federal state educational standard of higher education in the specialty 30.05.01 Medical biochemistry (specialist's degree level)» (Registered in Ministry of justice of Russia 26.08.2016 No. 43435). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203984/ (accessed 10.01.2020). (in Russian)
7. Dorofeev A. A. Exam functions in competence-oriented educational technologies with boundary-rating control of progress. *Alma Mater. Vestnik vysshey shkoly*. 2013. 9: 44-47. (in Russian)
8. Vasilieva E. Yu., Skripova N. V., Davydova N. G. Methodology for compiling a clinical situation task and a checklist for a professionally based exam. *Endodontiya Today*. 2018; 3: 45-50. (in Russian)

Поступила 15.01.20

Принята к печати 22.01.20

ПАМЯТИ
ПРОФЕССОРА ГЕННАДИЯ ИВАНОВИЧА КОЗИНЦА
(14.10.1931 – 23.02.2020)



23 февраля 2020 г. на 89-м году ушел из жизни Геннадий Иванович Козинцев — заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Выпускник Военно-медицинского факультета Куйбышевского медицинского института, военный врач Геннадий Иванович Козинцев в 1958 г. после службы в Армии стал младшим научным сотрудником радиобиологической лаборатории Центрального Ордена Ленина и Ордена Трудового Красного Знамени Института переливания крови (ЦОЛИПК). После защиты кандидатской диссертации был назначен заведующим отделением компонентов крови, одновременно исполняя на общественных началах обязанности главного врача Станции переливания крови института. С 1973 г. являлся руководителем лаборатории гемоцитологии, которую сделал ведущей научной лабораторией страны.

Более 50 лет Геннадий Иванович занимался изучением морфофункциональных свойств клеток костного мозга и периферической крови человека и экспериментальных животных, используя для этого методы современного цитологического анализа: электронную микроскопию, количественную цитохимию, цитогенетику, автордиографию, цитометрию. Под его руководством разработаны и внедрены в практику гематологии метод цитотометрии и оценки распределения клеток по фазам клеточного цикла, компьютерный анализ изображений клеток системы крови и метод количественного анализа цитохимических реакций. Полученные Геннадием Ивановичем результаты легли в основу дифференциальной диагностики заболеваний крови.

Существенную часть своей научной деятельности Геннадий Иванович посвятил изучению особенностей кроветворения у космонавтов, а также специалистов, непосредственно работающих с ракетной техникой. В течение 5 лет Геннадий Иванович работал в Международном агентстве по атомной энергии (МАГАТЭ, Австрия). При его непосредственном участии была создана международная программа по исследованию действия различных видов ионизирующего излучения на клетки крови. Являлся одним из авторов и редактором «Руководства по радиационной гематологии» (1971 г.) — первой книги, выпущенной совместно с ВОЗ и МАГАТЭ.

Степень доктора медицинских наук Геннадий Иванович получил после защиты диссертации «Функционально-морфологические исследования лимфоцитов периферической крови в норме и при некоторых заболеваниях системы крови» в 1973 г. Геннадий Иванович — автор более 500 научных работ, в т.ч. 40 монографий, глав в руководствах и справочниках, 24 патентов на изобретения.

Выдающийся ученый, гематолог и педагог Геннадий Иванович воспитал целую плеяду кандидатов и докторов наук. Им был организован цикл повышения квалификации по клинической трансфузиологии, а впоследствии он стал профессором кафедры клинической трансфузиологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Геннадий Иванович являлся в течение многих лет председателем и членом ученых советов Гематологического научного центра и Российской медицинской академии последипломного образования. Будучи членом редакционных коллегий и редсоветов журналов «Гематология и трансфузиология» и «Клиническая лабораторная диагностика», активно работал в этих периодических изданиях.

Несмотря на болезнь, Геннадий Иванович активно работал до последних дней своей жизни. Основные труды Геннадия Ивановича навсегда останутся востребованными для специалистов различных направлений. Его последние монографии «Учебник по гематологии» (2018); «Гематологический атлас. Настольное руководство врача-лаборанта» (2017); «Гемоглобин и спорт» (2016); «Цветной атлас клеток системы крови» (2016) или «Кровь» (2014) являются настольными книгами для врачей и научных работников.

Геннадий Иванович был интеллигентным, жизнерадостным, доброжелательным человеком, интересным рассказчиком, обладал энциклопедическими знаниями в области литературы, истории, поэзии, искрометным чувством юмора. Воспоминания о Геннадии Ивановиче останутся в памяти его учеников и коллег.

Редколлегия журнала, коллектив кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО выражает искреннее соболезнование родным и близким Геннадия Ивановича.