

Применение цитокинов в лечении воспалительных и дистрофических заболеваний роговой оболочки (обзор литературы)

М.С. Дениско, О.И. Кривошеина

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

Резюме

Цитокины – уникальные биологически активные вещества, образующие систему регуляции основных функций организма, которая одновременно с нервной и эндокринной системами обеспечивает поддержание гомеостаза при наступлении неблагоприятных условий – внедрении патогенов или нарушении целостности тканей. Цитокины регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответа, в связи с чем продуцируются и секретируются транзиторно и имеют короткий полупериод жизни. Особенностью данных биологически активных веществ является сложность взаимодействия между различными представителями этого класса медиаторов. При этом основными свойствами цитокинов являются плеiotропность, отсутствие антигенной специфичности и способность к формированию каскадной цепи, что позволяет разносторонне корректировать спектр репаративных процессов. В последние десятилетия появляются данные о возможности применения цитокинов в регенерации поврежденных тканей, в связи с чем определяется новый вектор поиска патогенетически направленных способов улучшения и восстановления утраченных функций с использованием как отдельных представителей цитокинов, так и их естественного комплекса. В статье представлены основные сведения об участии цитокинов в патогенезе различных по этиологии заболеваний роговицы, а также проведен анализ эффективности цитокинотерапии при патологии роговой оболочки воспалительного и дистрофического характера.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, кератиты, аутологичные мононуклеарные лейкоциты, репаративная регенерация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта № 13108ГУ/2018 Фонда содействия инновациям «УМНИК 2018».

Автор для переписки: Дениско М.С., e-mail: m.s.sharova@mail.ru

Для цитирования: Дениско М.С., Кривошеина О.И. Применение цитокинов в лечении воспалительных и дистрофических заболеваний роговой оболочки (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 4–10. doi: 10.15372/SSMJ20200401

The use of cytokines in the treatment of cornea inflammatory and dystrophic diseases (review)

M.S. Denisko, O.I. Krivosheina

*Siberian Medical State University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovskiy path, 2*

Abstract

Cytokines are unique biologically active substances that form the system of regulation of basic body functions that simultaneously with the nervous and endocrine systems maintain homeostasis under adverse conditions – the introduction of pathogens or violation of the integrity of tissues. Cytokines regulate the amplitude and duration of inflammatory and immune responses, so they are produced and secreted transiently and have a short half-life. These biologically active substances act in very low concentrations. At the same time, the main properties of cytokines are pleiotropy, lack of antigenic specificity, and the ability to form a cascade chain, that allows versatile correction of the spectrum of reparative processes. There are evidences of the possibility of using cytokines in the regeneration of damaged tissues in recent

decades. In this connection, a new vector of search for pathogenetically directed ways to improve and restore lost functions using both individual representatives of cytokines and their natural complex is determined. The article reflects the basic information about the influence of cytokines on the development of various diseases of the cornea, as well as the methods of cytokine therapy in the treatment of these pathologies and prospects for their development.

Key words: cytokines, interleukins, keratitis, mononuclear cells, reparative regeneration.

Conflict of interest. The authors declare lack of the possible conflict of interest.

Acknowledgments. Our research was supported by Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises «UMNIK 2018».

Correspondence author: Denisko M.S., e-mail: m.s.sharova@mail.ru

Citation: Denisko M.S., Krivosheina O.I. The use of cytokines in the treatment of cornea inflammatory and dystrophic diseases (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 4–10. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200401

Введение

Цитокины являются полипептидными медиаторами межклеточного взаимодействия, оказывающими регуляторное воздействие на физиологические функции организма и обеспечивающими восстановление и поддержание нарушенного гомеостаза. Данные биологически активные вещества представляют собой растворимые белковые молекулы, которые секретируются в экстрацеллюлярное пространство, регулируя межклеточные взаимодействия, деление, дифференцировку и привлечение клеток, вовлеченных в иммунный ответ. Кроме того, цитокины являются эндогенными медиаторами, синтезируемыми практически всеми ядродержащими клетками организма.

Изучение цитокинов началось с 40-х годов XX в., когда был впервые обнаружен кахектин – фактор, присутствующий в сыворотке крови и способный вызвать кахексию. В ходе дальнейших исследований данный полипептид получил название «фактор некроза опухоли α ». В 70-е годы XX в. появились термины «лимфокины» и «монокины», позволяющие разделять биологически активные вещества в зависимости от клеток-продуцентов – лимфоцитов и моноцитов соответственно. Однако в 1974 г. С. Коен предположил, что гуморальные факторы секретируются не только лимфоцитами и моноцитами, но и клетками других популяций, и предложил термин «цитокины».

Современной науке известно около 200 полипептидных комплексов, относящихся к семейству цитокинов [1–4], они продуцируются в ответ на нарушение постоянства внутренней среды – повреждение и/или воспаление. При этом появление цитокинов в кровеносном русле приводит к повышению синтеза стероидных гормонов. Последние, в свою очередь, являются мощными

иммуносупрессорами и блокируют чрезмерный синтез цитокинов, действуя по принципу отрицательной обратной связи [5].

Одним из важнейших свойств цитокинов является плеiotропность действия – способность одной молекулы цитокина приводить к развитию нескольких биологических эффектов, что связано с экспрессией рецепторов на разных типах клеток различных органов [6]. Кроме того, данная особенность обуславливает и взаимозаменяемость биологического действия, т.е. полипептиды, относящиеся к разным подгруппам семейства цитокинов, могут обладать сходными, перекрывающимися функциями. Другой отличительной особенностью цитокинов является их способность проявлять как антагонизм, так и синергизм по отношению друг к другу, а также отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами и формирование цитокиновой цепи [5, 7].

Разделение цитокинов на подсемейства и отдельные группы осуществляется на основе их структурно-функциональных параметров с учетом генетических особенностей, биохимических свойств, строения рецепторов и т.д. [8, 9]. В зависимости от основной направленности действия в клинической иммунологии различают следующие виды цитокинов [10–13]:

– провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL) 1, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF α), интерферон (IFN) α , IFN β , хемокины (IL-8)) оказывают воздействие на иммунокомпетентные клетки, тем самым вызывая воспалительный ответ;

– противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста β (TGF β) и др.) участвуют в регуляции специфических иммунных реакций и ограничивают развитие воспаления;

– регуляторы клеточного и гуморального иммунитета обладают собственными эффекторными функциями – противовирусными, цитотоксическими.

Изучение цитокинов в офтальмологии.

В ходе проведения различного рода исследований, посвященных изучению заболеваний глаза, встает задача о способах измерения и оценки уровня цитокинов. В настоящее время существуют различные подходы для проведения данных типов исследований. Неинвазивный метод оригинальной фотометрии позволяет измерить концентрацию белка и форменных элементов крови во влаге передней камеры, однако не дает информации о типе измеряемого белка [14, 15]. В свою очередь иммунохимические методы позволяют измерить концентрацию цитокинов в тканях и жидкостях глаза. Основным субстратом для проведения исследования служат слеза, влага передней камеры, стекловидное тело [16, 17]. Метод иммуноферментного анализа для определения содержания цитокинов в настоящее время набирает все большую популярность. Актуальную ранее проблему малого объема материала для исследования позволила решить технология мультиплексного анализа и капиллярного электрофореза [18, 19].

Применение цитокинов в лечении заболеваний роговой оболочки. С позиций современной науки одним из основных факторов развития многих заболеваний является дисбаланс в функционировании цитокиновой системы, для устранения его проявлений в настоящее время достаточно широко применяются препараты цитокинового ряда [20–22].

Как лекарственные средства, цитокины подразделяются на природные и рекомбинантные [10]. Природные цитокины имеют различную степень очистки и выделяются из донорского материала или тканей животных. С их применением связан ряд ограничений – невозможность стандартизации, низкая концентрация целевых продуктов и, в ряде случаев, иммунологическая несовместимость. Рекомбинантные препараты получают из бактериальных, дрожжевых или растительных продуцентов, они полностью повторяют биохимические свойства и биологическую активность природных цитокинов, связываясь с определенными клеточными рецепторами [10].

В клинической офтальмологии цитокины применяются как местно, так и системно. Системное введение цитокинов обеспечивает стимуляцию иммунитета, однако непосредственно в очаг поражения не всегда поступает достаточное количество полипептидов, что обусловлено их быстрой инактивацией и выведением из организ-

ма. Местное же применение препаратов цитокинов позволяет создать локально, непосредственно в очаге поражения, их высокую концентрацию и целенаправленно воздействовать на патологический процесс.

В ходе клинических исследований В.А. Шаимова [20] убедительно доказала повышение эффективности лечения вялотекущих, подострых бактериальных кератитов за счет местного применения IL-1 β . По данным автора, использование иммуотропных препаратов в лечении первичных и вторичных форм бактериальных кератитов обеспечивает быстрое купирование воспаления. Так, например, рассасывание инфильтрата роговицы и очищение дна язвенного дефекта стромы роговой оболочки наступали на 3–5 дней раньше, чем при проведении традиционного консервативного лечения. При этом полная эпителизация поверхности роговицы при бактериальных язвенных кератитах на фоне местного применения IL-1 β также наступала на 6–7 дней раньше, чем на фоне традиционной фармакотерапии.

В последние десятилетия активно изучается возможность применения антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) при лечении воспалительных заболеваний роговицы. Так, P.S. Biswas et al. установили, что введение IL-1RA мышам с герпетическим стромальным кератитом подавляет миграцию полиморфно-ядерных нейтрофилов в зону роговичного инфильтрата и снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов в лизате роговицы, уменьшая тем самым выраженность и продолжительность воспаления роговой оболочки [21].

В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» (г. Москва) при лечении заболеваний роговицы различной этиологии активно используется разработанный профессором А.А. Каспаровым метод локальной экспресс-аутоцитотерапии (ЛЭАЦКТ) [23]. В основе метода лежит использование аутологичного комплекса цитокинов: α -, β -, γ -интерферонов, IL-2, IL-8, TNF- α и др. Комплекс цитокинов получают путем соединения аутокрови пациента с иммуномодулятором (полиадениловая и полиуридилловая кислоты – поли А: поли У). Различают наружную и интракамеральную ЛЭАЦКТ. Первый метод предполагает паралимбальное введение смеси аутокрови пациента и комплекса поли А: поли У. По данным профессора А.А. Каспарова, применение наружной ЛЭАЦКТ при герпетических стромальных кератитах обеспечивает выздоровление больных в 2,5 раза чаще, чем лечение в виде субконъюнктивных инъекций аутокрови и инстилляций 5-йод-2-дезоксинуридина. Сочетание наружной ЛЭАЦКТ и традиционной фармакотерапии ожо-

гов глаз (местное применение противовоспалительных, метаболических и витаминных средств) обеспечивает сокращение сроков стационарного лечения больных на 22 % [23].

Применение наружной ЛЭАЦКТ при лечении длительно незаживающих после рефракционных операций эрозий роговицы позволяет в 2 раза сократить сроки эпителизации роговой оболочки по сравнению со стандартной фармакотерапией (местное применение кератопротекторов, антибактериальных мазей) [23]. Интракамеральная ЛЭАЦКТ [24] предусматривает введение смеси аутоплазмы пациента и комплекса поли А: поли У в переднюю камеру больного глаза. Применение интракамеральной ЛЭАЦКТ на ранней стадии развития глубоких форм герпетического кератита позволяет достичь выздоровления в 84 % случаев с улучшением остроты зрения до $0,6 \pm 0,3$, в то время как изолированное введение комплекса поли А: поли У в переднюю камеру больного глаза обеспечивает купирование воспаления лишь в 56 % случаев, при этом повышение остроты зрения не превышает $0,11 \pm 0,02$. Использование интракамеральной ЛЭАЦКТ при лечении буллезной кератопатии в 32,3 % случаев способствует исчезновению эпителиальных булл, уменьшению отека роговицы с восстановлением ее нормальной толщины, значительным повышением прозрачности и, соответственно, улучшением остроты зрения [24].

В 2005 г. под руководством профессора И.В. Запускалова проведены комплексные экспериментально-клинические исследования эффективности применения аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови, как одного из основных источников природных цитокинов, в лечении бактериальных и герпетических язвенных кератитов [25–27]. При моделировании гнойной язвы роговицы эпибульбарное введение суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови приводило к достоверному ускорению купирования воспалительной реакции в патологическом очаге и сопровождалось сокращением срока очищения язвенного дефекта от некротических масс в 2,9 раза. Проведение клинических исследований показало, что включение инстилляций клеток данной популяции у пациентов в комплексное лечение язв роговицы приводит к ускорению эпителизации дефекта и способствует формированию меньшего по площади и интенсивности помутнения роговицы, улучшая зрительные функции в исходе заболевания. Кроме того, отмечено сокращение в 4,4 раза осложнений язв роговицы на фоне инстилляций суспензии аутологичных мононуклеаров крови по сравнению с курсом традиционной фармакотерапии [25, 26].

В исследованиях Н.А. Левченко убедительно показана роль цитокинов в активации репаративной регенерации ткани роговицы при лечении стромальных кератитов различной этиологии путем введения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов в толщу основного вещества роговицы больного глаза [27, 28]. При этом благодаря действию комплекса природных цитокинов, с одной стороны, у пациентов наблюдается быстрая эпителизация стромального дефекта роговой оболочки, с другой – подавляется избыточное разрастание соединительной ткани в зоне повреждения, обеспечивая хорошие клинико-функциональные результаты [29].

В настоящее время определенный интерес представляют исследования по изучению роли провоспалительного цитокина IL-17 в патогенезе таких заболеваний глазной поверхности, как синдром «сухого глаза», вирусные и грибковые кератиты, в значительной степени определяющего тяжесть их течения [30–33]. При этом имеются данные о протективной роли IL-17 в патогенезе акантамебного кератита [34–36]. Согласно результатам экспериментальных исследований, IL-17 оказывает также ингибирующее воздействие на течение грибкового кератита [37]. Установлено, что подавление синтеза и секреции IL-17 сопровождается повышением экспрессии CX43 – белка, выделяемого эндотелиальными клетками роговицы в ответ на воспалительную реакцию. При этом увеличение продукции CX43 приводит к снижению активации эндотелиальных клеток сосудов, что способствует усилению тяжести заболевания и замедлению процессов репарации [37].

Данные исследования являются перспективным направлением по разработке генно-инженерных препаратов, оказывающих таргетное воздействие при лечении заболеваний роговицы различной этиологии, а также синдрома «сухого глаза».

Заключение

Таким образом, поиск и разработка эффективных патогенетически обоснованных с использованием комплекса или отдельных цитокинов методов лечения воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы являются одной из актуальных задач современной офтальмологии. В свою очередь, определение как локального, так и общего цитокинового статуса пациента позволяет прогнозировать течение заболевания, а также открывает перспективы разработки новых генно-инженерных препаратов и методик лечения различных патологий глазной поверхности с их применением.

Список литературы / References

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
Ketlinkii S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. Saint-Petersburg: Foliant; 2008. 552 p. [In Russian].
2. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. *Иммунология. Практикум*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 176 с.
Koval'chuk L.V., Ignat'eva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunology workshop tutorial*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 176 p. [In Russian].
3. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С., Сибиряк Д.С., Гаврилова Т.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 148 с.
Sibiryak S.V., Chereshev V.A., Simbirtsev A.S., Sibiryak D.S., Gavrilo T.V. Cytokine regulation of biotransformation of xenobiotics and endogenous compounds. Ekaterinburg: UrO RAN, 2006. 148 p. [In Russian].
4. Хаитов Р.М. *Иммунология: учебник для вузов*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 528 с.
Khaitov R.M. *Immunology: Textbook for universities*. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 528 p. [In Russian].
5. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1 (1): 9–16.
Simbirtsev A.S. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2002; 1 (1): 9–16. [In Russian].
6. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюл. сиб. мед.* 2019; 18 (1): 84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95
Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95 [In Russian].
7. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях. *Вопр. вирусологии*. 2000; 45 (1): 4–10.
Nosik N.N. Cytokines in viral infections. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2000; 45 (1): 4–10. [In Russian].
8. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа, 2008. 152 с.
Bikbov M.M., Shevchuk N.E. *Cytokines in clinical ophthalmology*. Ufa, 2008. 152 p. [In Russian].
9. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.
Simbirtsev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and therapy of human diseases*. St. Petersburg: Foliant Publ., 2018. 512 p. [In Russian].
10. Fessler M.B., Malcolm K.C., Duncan M.W., Worthen G.S. A genomic and proteomic analysis of activation of the human neutrophil by lipopolysaccharide and its mediation by p 38 mitogen activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (35): 31291–31302. doi:10.1074/jbc.m200755200
11. Wang D., Zhang B., Shi H., Yang W., Bi M.C., Song X.F., Zhang C., Cheng J.H., Hao J.L., Song E. Effect of endothelial progenitor cells derived from human umbilical cord blood on oxygen-induced retinopathy in mice by intravitreal transplantation. *Int. J. Ophthalmol.* 2016; 9 (11): 1578–1583. doi: 10.18240/ijo.2016.11.07
12. Xi X., McMillan D.H., Lehmann G.M., Sime P.J., Libby R.T., Huxlin K.R., Feldon S.E., Phipps R.P. Ocular fibroblast diversity: Implications for inflammation and ocular wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4859–4865. doi:10.1167/iovs.10-7066
13. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения. *Рос. офтальмол. журн.* 2008; (3): 36–42.
Slepova O.S. Pathogenetic role of cytokines in various eye diseases as a basis for the prediction and choice of tactics of immunocorrective treatment. *Rossiiskiy oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2008; (3): 36–42. [In Russian].
14. Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией. *Вестн. офтальмологии*. 2003; (2): 47–50.
Grinev A.G. Postoperative inflammation in cataract surgery with intraocular correction. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2003; (2): 47–50. [In Russian].
15. Lam D.L., Axtelle J., Rath S., Dyer A., Harrison B., Rogers C., Menon N., van Gelder R.N. A rayleigh scatterbased ocular flare analysis meter for flare photometry of the anterior chamber. *Translat. Vis. Sci. Technol.* 2015; 4 (6): 7. doi: 10.1167/tvst.4.6.7
16. Galvis V., Sherwin T., Tello A., Merayo J., Barrera R., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye*. 2015; 29 (7): 843–859. doi: 10.1038/eye.2015.63
17. Wang L., Zhang Z., Koch D.D., Jia Y., Cao W., Zhang S. Anterior chamber interleukin 1beta, interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Brit. J. Ophthalmol.* 2016; 100 (4): 579–582. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307586
18. Sharma R.K., Rogojina A.T., Chalam K.V. Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. *Mol. Vis.* 2009; 15: 60–69.
19. Tzovolou D.N., Lamari F., Mela E.K., Gartaganis S.P., Karamanos N.K. Capillary electrophoretic analysis of brimonidine in aqueous humor of the eye and blood sera and relation of its levels with intraocular pres-

- sure. *Biomed. Chromatogr.* 2000; 14 (5): 301–305. doi: 10.1002/1099-0801(200008) 14:5<301::AID-BMC4>3.0.CO;2-Q
20. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз. *Цитокины и воспаление.* 2005; 4 (2): 13–15.
- Shaimova V.A. The role of proinflammatory cytokines in eye diseases. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation.* 2005; 4 (2): 13–15. [In Russian].
21. Biswas P.S., Banerjee K., Zheng M., Rouse B.T. Counteracting corneal immunoinflammatory lesion with interleukin-1 receptor antagonist protein. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (4): 868–875. doi: 10.1189/jlb.0504280
22. Biswas P.S. IL-17 in Renal Immunity and Autoimmunity. *J. Immunol.* 2018; 201 (11): 3153–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1801042
23. Каспаров А.А. Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз. *Вестн. офтальмологии.* 2001; (3): 45–47.
- Kasparov A.A. Local Express autocatakinetic (complex of cytokines) in the treatment of viral and non-viral lesions of the eye. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2001; (3): 45–47. [In Russian].
24. Каспарова Е.А., Фадеева Л.Л., Павлюк А.С., Переверзина О.К., Каспаров А.А. К вопросу о теоретическом обосновании методики локальной экспресс-аутоцитокинотерапии. *Вестн. офтальмологии.* 2002; (3): 25–27.
- Kasparova E.A., Fadeeva L.L., Pavlyuk A.S., Pereverzina O.K., Kasparov A.A. To the question about the theoretical justification of methods local express autocatakinetic. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2002; (3): 25–27. [In Russian].
25. Елегечева О.Н., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Применение аутологичных мононуклеаров крови в комплексном лечении язв роговицы. *Вестн. офтальмологии.* 2008; (5): 32–35.
- Elegecheva O.N., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Use of autologous blood mononuclear cells in the complex treatment of corneal ulcers. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2008; (5): 32–35. [In Russian].
26. Елегечева О.Н., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Лечение экспериментальной язвы роговицы с помощью аутологичных мононуклеаров. Новые технологии в офтальмологии: материалы Междунар. науч.-практ. конф. Казань, 2008. 116–119.
- Elegecheva O.N., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. The treatment of experimental ulcers of the cornea by autologous mononuclear cells. New technologies in ophthalmology. Materials of the international scientific and practical conference. Kazan, 2008. 116–119. [In Russian].
27. Левченко Н.А., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Динамика воспалительно-регенераторных процессов при экспериментальной язве роговицы на фоне применения аутологичных мононуклеаров крови. *Бюл. сиб. мед.* 2011; (1): 38–42.
- Levchenko N.A., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Dynamics of inflammatory and regenerative processes in experimental corneal ulcer on the background of autologous blood mononuclears. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2011; (1): 38–42. [In Russian].
28. Левченко Н.А., Кривошеина О.И. Влияние аутологичных мононуклеаров крови на регенераторные процессы при стромальных повреждениях роговицы в эксперименте. *Бюл. сиб. мед.* 2011; (4): 27–31. doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-27-31
- Levchenko N.A., Krivosheina O.I. The effect of autologous blood mononuclear cells in regenerative processes in the stromal damage in the cornea in the experiment. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2011; (4): 27–31. doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-27-31 [In Russian].
29. Левченко Н.А., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Оценка клинической эффективности интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови в лечении герпетических язвенных кератитов. Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. работ VI Всерос. науч. конф. молодых ученых. М., 2011. 173–174.
- Levchenko N.A., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Evaluation of clinical efficacy of intrastromal administration of autologous blood mononuclears in the treatment of herpetic ulcerative keratitis. Actual problems of ophthalmology: collection of scientific works of VI all-Russian scientific conference of young scientists. Moscow, 2011. 173–174. [In Russian].
30. Karthikeyan R.S., Vareechon C., Prajna N.V., Dharmalingam K., Pearlman E., Lalitha P. IL-17 expression in peripheral blood neutrophils from fungal keratitis patients and healthy cohorts in south India. *J. Infect. Dis.* 2015; 211 (1): 130–134. doi: 10.1093/infdis/jiu381
31. Taylor P.R., Roy S., Meszaros E.C., Sun Y., Howell S.J., Malemud C.J., Pearlman E. JAK/STAT regulation of *Aspergillus fumigatus* corneal infections and IL-6/23-stimulated neutrophil, IL-17, elastase, and MMP9 activity. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100 (1): 213–222. doi: 10.1189/jlb.4A1015-483R
32. Suryawanshi A., Veiga-Parga T., Reddy P.B., Rajasagi N.K., Rouse B.T. IL-17A differentially regulates corneal vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and soluble VEGF receptor 1 expression and promotes corneal angiogenesis after herpes simplex virus infection. *J. Immunol.* 2012; 188 (7): 3434–3446. doi: 10.4049/jimmunol.1102602
33. Liu R., Gao C., Chen H., Li Y., Jin Y., Qi H. Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease. *PLoS*

One. 2017; 12 (4): e0173301. doi: 10.1371/journal.pone.0173301

34. Suryawanshi A, Cao Z., Sampson J.F., Panjwani N. IL-17A– mediated protection against acanthamoeba keratitis. *J. Immunol.* 2015; 194 (2): 650–663. doi: 10.4049/jimmunol.1302707

35. Carnt N., Montanez V.M., Galatowicz G., Veli N., Calder V. Tear cytokine levels in contact lens wearers with acanthamoeba keratitis. *Cornea.* 2017; 36 (7): 791–798. doi: 10.1097/ICO.0000000000001238

36. Suryawanshi A., Cao Z., Sampson J.F., Panjwani N. IL-17A-mediated protection against *Acanthamoeba* keratitis. *J Immunol.* 2015; 194 (2): 650–663. doi: 10.4049/jimmunol.1302707

37. Qin X.H., Ma X., Fang S.F., Zhang Z.Z., Lu J.M. IL-17 produced by Th17 cells alleviates the severity of fungal keratitis by suppressing CX3CR1 expression in corneal peripheral vascular endothelial cells. *Cell Cycle.* 2019; 18 (3): 274–287. doi: 10.1080/15384101.2018.1556059

Сведения об авторах:

Марьяна Сергеевна Дениско, ORCID: ID 0000-0003-2696-7183, e-mail: m.s.sharova@mail.ru

Ольга Ивановна Кривошеина, д.м.н., профессор. ORCID: ID 0000-0001-7509-5858,
e-mail: oikr@yandex.ru

Information about the authors:

Maryana S. Denisko, ORCID: ID 0000-0003-2696-7183, e-mail: m.s.sharova@mail.ru

Olga I. Krivosheina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: ID 0000-0001-7509-5858,
e-mail: oikr@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.2020

После доработки 29.04.2020

Принята к публикации 15.06.2020

Received 28.02.2020

Revision received 29.04.2020

Accepted 15.06.2020

Фармакологические свойства гиалуронидазы и возможности ее клинического применения в офтальмологии

В.Е. Забанова^{1,2}, А.Ж. Фурсова^{1,2}, П.Г. Мадонов²

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Резюме

Заболевания роговицы являются четвертой по значимости причиной слепоты в мире, на их долю приходится примерно 5 % случаев. Существующие методы лечения более чем в 30 % случаев не дают полного терапевтического эффекта и при купировании процесса заканчиваются стойким нарушением прозрачности роговицы, снижением или полной потерей зрительных функций. Отсутствие эффективных средств, доказательно восстанавливающих прозрачность роговицы, определяет актуальность поиска современных препаратов и способов их доставки, возможностей усиления терапевтического воздействия. Рассматриваются возможности использования в офтальмологии препаратов гиалуронидазы на основе изучения ее биологических и фармакологических свойств. Фермент катализирует расщепление кислых мукополисахаридов, в том числе гиалуроновой кислоты, гидролизуя гликозидную связь $\beta(1\rightarrow4)$, биологический эффект определяется молекулярной массой образовавшихся фрагментов: высокомолекулярные обладают антиангиогенными свойствами, повышенной способностью связывать фибриноген, противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, а низкомолекулярные проявляют провоспалительную активность и способствуют ангиогенезу. Барьерная функция роговицы обеспечивается особенностями анатомического строения, при этом ее регенерация с формированием помутнения сопровождается избыточной экспрессией и миграцией в строму цитокинов TGF- β и PDGF, активацией миофибробластов и формированием фибропролиферативного ответа. Высокая противовоспалительная, иммуномодулирующая, регенеративная и антифибротическая активность гиалуронидазы, возможность ее воздействия на сложный патофизиологический каскад деструктивных процессов и минимизация процесса рубцевания служат стимулом для более масштабных экспериментальных и клинических исследований по разработке новых методов лечения офтальмологических заболеваний с применением препаратов гиалуронидазы.

Ключевые слова: гиалуронидаза, гиалуроновая кислота, роговица, боуменова мембрана, миофибробласты, эффективность гиалуронидазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Забанова В.Е., e-mail: vikazabanova@gmail.com

Для цитирования: Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Мадонов П.Г. Фармакологические свойства гиалуронидазы и возможности ее клинического применения в офтальмологии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 11–19. doi: 10.15372/SSMJ20200402

Hyaluronidase pharmacological properties and clinical application in ophthalmology

V.E. Zabanova^{1,2}, A.Zh. Fursova^{1,2}, P.G. Madonov²

¹ Novosibirsk State Region Hospital
630008, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Abstract

Corneal diseases are the fourth leading cause of blindness in the world, accounting for approximately 5 % of cases. Existing methods of treatment in more than 30 % of cases do not have a full therapeutic effect and when the process is stopped, they end with a persistent violation of corneal transparency, a decrease or complete loss of visual functions. The lack of effective means that evidence-based restore corneal transparency determines the relevance of the search for modern drugs and ways to deliver them, the possibilities of enhancing the therapeutic effect. The possibilities of using hyaluronidase preparations in ophthalmology are considered based on the study of its biological and pharmacological properties. Enzyme catalyzes the breakdown of acid mucopolysaccharides including hyaluronic acid by cleavage of the glycosidic bond $\beta(1\rightarrow4)$, the biological effect is determined by the molecular weight of the resulting fragments: high-molecular fragments have antiangiogenic properties, increased ability to bind fibrinogen, anti-inflammatory and immunosuppressive effects, and low-molecular fragments have pro-inflammatory activity and promote angiogenesis. The barrier function of the cornea is provided by the features of its anatomical structure, while the features of its regeneration with the formation of turbidity are accompanied by overexpression and migration to the stroma of cytokines TGF- β and PDGF, activation of myofibroblasts and the formation of a fibroproliferative response. The high anti-inflammatory, immunomodulatory, regenerative and antifibrotic activity of hyaluronidase, the possibility of its effect on a complex pathophysiological cascade of destructive processes and minimization of the scarring process stimulate more extensive experimental and clinical studies on the development of new methods of treating ophthalmic diseases using hyaluronidase drugs.

Key words: hyaluronidase, hyaluronic acid, cornea, Bowman's membrane, myofibroblasts, hyaluronidase efficacy.

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

Corresponding author: Zabanova V.E., e-mail: vikazabanova@gmail.com

Citation: Zabanova V.E., Fursova A.Zh., Madonov P.G. Hyaluronidase pharmacological properties and clinical application in ophthalmology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 11–19. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200402

Введение

Заболевания роговицы являются четвертой по значимости причиной слепоты в мире, на их долю приходится примерно 5 % случаев [1]. Существующие методы лечения таких патологических состояний, как кератиты, эктазии и дистрофии роговицы, более чем в 30 % случаев не дают полного терапевтического эффекта и при купировании процесса заканчиваются стойким нарушением прозрачности роговицы и снижением или потерей зрения [2]. При повреждениях боуеновой мембраны и других глубоко лежащих отделов роговицы, учитывая особенности ее анатомического строения, регенерация происходит с формированием помутнения или рубца, что значимо и необратимо влияет на зрительные функции. Отсутствие эффективных средств, доказательно восстанавливающих прозрачность роговицы, определяет актуальность поиска современных препаратов и способов их доставки, возможностей усиления терапевтического воздействия.

Клинический опыт применения гиалуронидазы, основанный на ее биологических и фармакологических свойствах, может стать предметом дальнейших исследований по выбору высокоэффективных методов лечения заболеваний роговицы.

Химические и фармакологические свойства гиалуронидазы. В первой половине XX в. гиалуронидаза впервые была описана как «распространяющий фактор», а позднее охарактеризована как муколитический фермент, определяющий повышенное поглощение веществ. Гиалуронидаза содержится в тканях животных и микроорганизмах. Фермент обнаружен в печени, селезенке, костной ткани, семенниках. В организме человека идентифицировано несколько типов гиалуронидазы, как в цитоплазме клеток, так и в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ). Согласованная работа этих изоформ способствует поддержанию оптимального баланса гиалуроновой кислоты (ГК) в соединительной ткани [3].

В соответствии с классификацией Карла Мейера [4], гиалуронидазы делят на несколько типов с использованием следующих признаков: источник фермента, используемые субстраты, условия и тип катализируемой реакции, образующиеся продукты. В клинической медицине используется преимущественно тестикулярная гиалуронидаза, получаемая из семенников быка. Фермент катализирует расщепление кислых мукополисахаридов, в том числе ГК, гидролизуя гликозидную связь $\beta(1\rightarrow4)$ с образованием N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты.

Будет уместно остановиться на биологических свойствах ГК, поскольку ее расщепление,

по-видимому, является одним из механизмов фармакологического эффекта гиалуронидазы. Изучение механизмов влияния ГК на состояние глазной поверхности является предметом экспериментальных и клинических исследований в офтальмологии. ГК относится к группе кислых гликозаминогликанов – высокомолекулярных линейных биополимеров, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных $\beta(1\rightarrow4)$ - и $\beta(1\rightarrow3)$ -связями. ГК имеет способность к полимеризации и в разных органах представлена полимерами различной молекулярной массы, в среднем составляющей 3,5 млн Да. Имея большое количество отрицательных зарядов, ГК притягивает катионы натрия, калия, кальция и магния, что вызывает поступление воды в матрикс и тем самым уменьшение проницаемости соединительной ткани. Связывая интерстициальную воду в ЭЦМ, ГК оптимизирует распределение воды в тканях, обеспечивает ионный обмен, транспорт нутриентов, повышение сопротивления тканей к сжатию, благодаря чему обладает высокой вязкоупругостью и влагоудерживающей способностью. ГК входит в состав соединительной ткани, в большом количестве присутствует в стекловидном теле [5], синовиальной жидкости и коже [6] в качестве компонента внеклеточного матрикса. Являясь строительным материалом для фибробластов, коллагеновых и эластических волокон, ГК оказывает регулирующее действие на формирование коллагеновых волокон в зоне повреждения.

Доказано, что биологические свойства ГК зависят от ее молекулярной массы. Высокомолекулярные полимеры ГК обладают антиангиогенными свойствами, повышенной способностью связывать фибриноген [7], противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [8]. Их продукция увеличивается в местах воспаления, часто коррелируя с адгезией и миграцией лейкоцитов. Противовоспалительная роль высокомолекулярных полимеров подтверждается возможностью их связывания с моноцитами периферической крови, что индуцирует экспрессию факторов роста и компонентов матрикса [8]. Напротив, низкомолекулярная ГК обладает провоспалительной активностью за счет секреции макрофагальных воспалительных белков (MIP-1 α , MIP-1 β), белка хемотаксиса моноцитов 1, интерлейкинов (IL-8, IL-12, IL-1 β), фактора некроза опухолей (TNF- α) [9]. Низкомолекулярная ГК способствуют ангиогенезу, что показано на ряде экспериментальных моделей [10], преимущественно за счет увеличения синтеза коллагена I и VIII типов, которые являются молекулами ЭЦМ

эндотелиальных клеток ангиогенного фенотипа. ГК содействует репарации [11], ангиогенезу [12], [13] и влияет на иммунную регуляцию [14, 15]. На этих свойствах основано включение ГК в состав лекарственных препаратов [16], косметических средств и продуктов лечебного питания.

Экспериментальные исследования показали, что местные инстилляции ГК влияют на стабилизацию слезной пленки, способствуют восстановлению и репарации эпителиальных дефектов роговицы [17] за счет влагоудерживающих характеристик [18] и способности стимулировать прикрепление клеток посредством связывания фибронектина [19]. Несмотря на доказанный эффект восстановления водного слоя слезной пленки, действие ГК на эпителий при совместном применении с другими активными агентами явилось предметом многочисленных исследований, в которых, в частности, обнаружен положительный эффект на эпителизацию роговицы и минимизацию повреждающего действия консервантов [20, 21].

Бензалкония хлорид широко используется в качестве консерванта в глазных каплях благодаря своим антибактериальным свойствам и физико-химическим характеристикам [22, 23], однако продолжительная инстилляция таких капель может оказывать негативное действие на эпителий роговицы. Исследованиями *in vitro* и *in vivo*, с одной стороны, показаны защитные эффекты ГК против задержки клеточной миграции, вызванной бензалкония хлоридом, с другой стороны, усиление его повреждающего действия при увеличении концентрации ГК и частоты инстилляций. Полученные экспериментальные данные могут служить прямым доказательством необходимости активной деградации ГК для усиления диффузии препарата в глубокие слои роговицы при проведении противовоспалительной и рассасывающей терапии.

Клиническое применение препаратов гиалуронидазы. Считается, что применение гиалуронидазы началось в 1952 г., когда W. Вreu продемонстрировал, что этот фермент помогает распределять красители и другие вещества в тканях и увеличивает проницаемость дермы и соединительной ткани путем гидролиза полимерной структуры ГК [24]. Однако еще в 1949 г. W.S. Atkinson впервые применил гиалуронидазу в офтальмологии, используя ее в сочетании с адреналином и прокаином с целью пролонгирования их эффекта [25]. Фармакологические эффекты гиалуронидазы позволили использовать фермент для увеличения скорости всасывания и уменьшения дискомфорта, вызванного подкожным или внутримышечным введением растворов, для

усиления рассасывания избыточного накопления жидкости и гематом в тканях, а также для повышения эффективности местной анестезии.

Ферментные препараты уже несколько десятилетий достаточно успешно используются в комплексной терапии хронических воспалительных процессов. Способность гиалуронидазы активировать действие антибиотиков, облегчать их проникновение в ткани и в результате повышать эффективность терапии установлена в ряде экспериментальных и клинических исследований [26].

Препараты на основе гиалуронидазы успешно используются в комплексе лечебных мероприятий совместно с антибактериальными препаратами при лечении хронических воспалительных заболеваний в гинекологии [27, 28], спаечных процессов органов малого таза [29, 30]. В исследованиях Т.А. Назаренко с соавт. показаны высокая противовоспалительная активность и улучшение биодоступности антибактериальных средств в сочетании с препаратами гиалуронидазы [27] за счет ее способности временно и обратимо деполимеризовать ГК и создавать микроканалы в ЭЦМ для проникновения через них препарата [31]. Способность гиалуронидазы регулировать продукцию цитокинов и медиаторов воспаления в зависимости от их исходного уровня применяются в лечении острого воспаления. Показана нормализация содержания провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-8 и увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов IL-14, IL-10, IL-1Ra на фоне применения лекарственного препарата на основе тестикулярной гиалуронидазы при острых панкреатитах [32], после трансуретральной резекции аденомы предстательной железы [33]. За счет гликолитической активности фермента повышается проницаемость тканевых барьеров, сопровождающаяся снижением отека тканей, экссудативной реакции, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве и возрастает эластичность соединительной ткани [32], что позволяет ее использовать при пересадке органов [34] и в лечении инфарктов миокарда [35]. Не менее важным является применение гиалуронидазы как фактора распространения, т.е. улучшающего доставку лекарственного препарата: инсулина при диабете, бета-интерферонов при рассеянном склерозе, биотерапии при ревматоидном артрите, заместительной терапии иммуноглобулинами при первичных иммунодефицитах и моноклональных антител при лечении рака [31].

Возможные фармакологические мишени для гиалуронидазы в офтальмологии. Гиалуронидаза доказала свою эффективность в усилении эффекта местных анестетиков при различ-

ных видах офтальмохирургических операций. S.A. Rowley et al. показали ее роль в усилении диффузии анальгетиков из субтенонового пространства к нервам и мионевральным соединениям экстраокулярных мышц при субтеноновой анестезии [36].

Профилактика избыточного рубцевания вновь созданных путей оттока после фистулизирующих операций при глаукоме, приводящего к повторному повышению внутриглазного давления, стала предметом множественных экспериментальных исследований. Использование лекарственного препарата на основе тестикулярной гиалуронидазы и полимера (бовгиалуронидаза азоксимер) в виде субконъюнктивальных инъекций в сравнении с 5-фторурацилом показало выраженный антипролиферативный эффект и отсутствие токсического действия [37]. A. Zahavi, J.R. Grigg представлена методика задней диссекции конъюнктивы и теноновой капсулы при установке дренажного устройства в хирургии глаукомы с использованием гиалуронидазы, которая применялась с целью минимизации травматизации тканей и облегчения рассечения даже при наличии спаек и рубцов конъюнктивы [38].

Перспективными представляются исследования по использованию гиалуронидазы в качестве активного агента для «фармакологического витреолиза» в витреоретинальной хирургии. В экспериментах *in vivo* показана эффективность гиалуронидазы в индукции задней отслойки стекловидного тела в комбинации с плазмином [39] или с перфторпропановым газом [40]. L. Puchalska-Niedbał et al. показан эффект уменьшения интенсивности помутнения стекловидного тела при субконъюнктивальном введении гиалуронидазы [41].

На наш взгляд, заслуживает внимания возможность использования гиалуронидазы при патологии глазной поверхности, в частности роговой оболочки. Роговица выполняет барьерную функцию как для механических факторов, так и для химических и инфекционных агентов. Особенности анатомического строения боуеновой мембраны и глубже лежащих слоев роговицы определяют особенности ее регенерации с формированием помутнения, сопровождающегося необратимым снижением или утратой зрительных функций после тяжелых травм, инфекций или операций.

Боуенова мембрана, регуляторная структура роговицы, ограничивает фиброзный ответ, контролируя доступность цитокинов и внеклеточных компонентов к строме [42]. Ее повреждение сопровождается проникновением трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и тромбоцитарно-

го фактора роста (PDGF) в строму роговицы, где происходит активация миофибробластов. Источниками *in vivo* высоких уровней TGF- β является эпителий, а в раннем послеоперационном периоде, до закрытия эпителиального дефекта, вероятно, слезная пленка [43]. TGF- β играет важную роль в заживлении повреждений благодаря своим плейотропным эффектам на пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию ЭЦМ и иммунную модуляцию [44, 45]. TGF- β представлен тремя изоформами, которые кодируются отдельными генами [46] и выполняют разные функции в заживлении ран: TGF- β 1 и TGF- β 2 усиливают пролиферацию, TGF- β 3 обладает противооперативным действием [46–48].

Избыточная экспрессия TGF- β приводит к увеличению экспрессии генов фактора роста соединительной ткани. Пролиферация и миграция белков ЭЦМ, коллагена и фибронектина приводят к формированию помутнения роговицы [49]. В исследованиях на опухолевых клетках показано, что TGF- β ингибирует рост клеток эпителиального происхождения (нормальных эпителиальных клеток, кератиноцитов, гепатоцитов и различных кровеносных клеток) [50, 51], стимулирует синтез коллагена и выработку нескольких ключевых белков, таких как тенасины, фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны, тканевой ингибитор металлопротеазы-1 (TIMP-1), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [52, 53]. При повреждениях происходит заживление через фибропролиферативный ответ, который влечет за собой опосредованное TGF- β отложение избыточного коллагена вместе с деградацией ЭЦМ и приводит к увеличению интенсивности образования рубца [54]. В исследовании N.-S. Chang показан функциональный антагонизм между гиалуронидазой и TGF- β 1 при модуляции пролиферации клеток *in vitro* [55]. Например, гиалуронидаза PH-20 противодействует TGF- β 1-опосредованному ингибированию роста эпителиальных клеток [56].

PDGF является цитокином, который участвует в модуляции развития миофибробластов в роговице [57–59]. Миофибробласты генерируются из клеток-предшественников, полученных как из кератоцитов, так и из костного мозга [60, 61], они непрозрачны из-за уменьшенной продукции белка кристаллина по сравнению с кератоцитами [62], что также определяет нарушение прозрачности роговицы. После попадания в строму миофибробласты начинают экспрессировать неорганизованный ЭЦМ, изменяющий точное распределение коллагеновых волокон и физически блокирующий нормальные кератоциты, которые уже не могут участвовать в регенерации боумен-

новой мембраны. Миофибробласты не только не вносят необходимые компоненты для завершения восстановления базальной мембраны, но и препятствуют тому, чтобы кератоциты заняли положение в передней строме, где они могут способствовать полному восстановлению боуменовой мембраны. При регенерации боуменовой мембраны она вновь начинает выполнять свою барьерную функцию, стромальные уровни TGF- β и PDGF падают, миофибробласты подвергаются апоптозу, кератоциты повторно занимают переднюю строму, аномальный внеклеточный матрикс реабсорбируется и восстанавливается прозрачность роговицы [63].

Глубокие повреждения, затрагивающие десцеметову мембрану, вызывают максимальную миграцию миофибробластов, которая поддерживается проникновением из влаги передней камеры в строму TGF- β , что приводит к тотальному помутнению всех слоев роговицы. В редких случаях возможны регенерация десцеметовой мембраны и восстановление полной прозрачности роговицы за счет апоптоза задних стромальных миофибробластов [64, 65].

Эндотелиальные клетки при повреждении способны синтезировать IL-1. IL-1 α и IL-1 β высвобождаются из эндотелия роговицы в результате повреждения или гибели клеток [66, 67]. Когда IL-1 α или IL-1 β связываются с рецепторами IL-1 кератоцитов, они индуцируют выработку лиганда Fas и запускают апоптоз кератоцитов [68].

В.В. Егоров с соавт. показали клиническую эффективность лекарственного препарата на основе тестикулярной гиалуронидазы в комплексном лечении бактериальных кератитов: его применение методом магнитофореза приводило к уменьшению перифокального отека, резорбции экссудата в передней камере, ускорению очищения и эпителизации инфильтратов роговицы. Цитологическое исследование констатировало сокращение продолжительности воспалительно-дегенеративной фазы (за счет уменьшения количества нейтрофилов и их дегенеративных форм), более быстрое развитие регенераторных реакций (укорочение сроков эпителизации), уменьшение плотности фибробластов, что сопровождалось развитием менее грубых помутнений и рубцов роговицы [69].

Заключение

Несмотря на многолетнюю историю изучения и применения гиалуронидазы в экспериментальной и клинической медицине, научных публикаций, посвященных ее применению в офтальмологии, немного. Возможно, это объясняется

небольшим количеством лекарственных препаратов на основе гиалуронидазы; в России наиболее широкое распространение получили лидаза, лонгидаза, ронидаза, биогиал. Лидаза и ронидаза представляют собой гиалуронидазу, выделенную из семенников крупного рогатого скота и имеющую международное непатентованное название «бовгиалуронидаза». Лонгидаза – это конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина (азоксимером, который повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию протеолитического действия). Биогиал, в отличие от других препаратов, содержит гиалуронидазу бактериального происхождения, продуцируемую штаммом микроорганизмов *Streptomyces actinocidus* 77.

Все эти препараты являются парентеральными лекарственными формами, не предполагающими применения в виде инстилляций, субконъюнктивального введения, что делает невозможным их использование в реальной клинической практике. Лечение патологии глазной поверхности основано на местном и частом использовании именно инстилляционных форм. Таким образом, в настоящее время сформировался некий диссонанс между обоснованием использования препаратов гиалуронидазы в офтальмологии и фактическим отсутствием фармакологических технологий их применения. Это обстоятельство является своего рода стимулом для более масштабных экспериментальных и клинических исследований по разработке новых методов лечения офтальмологических заболеваний с применением препаратов гиалуронидазы.

Проведенный анализ литературных данных подтверждает возможности использования препаратов гиалуронидазы при лечении поврежденной роговицы, сопровождающихся нарушением прозрачности и образованием рубца. Учитывая высокую противовоспалительную, иммуномодулирующую, регенеративную и антифибротическую активность фермента, можно предположить возможность воздействия на сложный патофизиологический каскад деструктивных процессов и минимизации процесса рубцевания, ведущих к грубому и необратимому снижению зрительных функций.

Список литературы / References

1. World Health Organization Blindness and vision impairment. Published October 11, 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
2. Ziaei M., Barsam A., Shamie N., Vroman D., Kim T., Donnenfeld E.D., Holland E.J., Kanellopoulos J., Mah F.S., Randleman J.B., Daya S., Güell J. ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015; 41 (4): 842–872. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.03.010
3. Хабриев Р.У., Камаев Н.О., Данилова Т.И., Качоян Е.Г. Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань. *Биомед. химия.* 2016; 62 (1). 82–88. doi: 10.18097/PBMC20166201082
4. Khabriev R.U., Kamaev N.O., Danilova T.I., Kachoyan E.G. Features of action of hyaluronidase of various origin on connective tissue. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry.* 2016; 62 (1). 82–88. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20166201082
5. Meyer K. Hyaluronidases. In: *The enzymes.* Ed. P.D. Boyer. 3rd ed, v. V. N.Y.: Acad. Press, 1971. 307–320.
6. Meyer K., Palmer J.W. The polysaccharide of the vitreous humor. *J. Biol. Chem.* 1934; 107: 629–634.
7. Meyer K., Smyth E.M., Dawson M.H. The isolation of a mucopolysaccharide synovial fluid. *J. Biol. Chem.* 1939; 128: 319–327.
8. Chen W.Y., Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999; 7: 79–89. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.x
9. Day A.J., de la Motte C.A. Hyaluronan cross-linking: a protective mechanism in inflammation. *Trends Immunol.* 2005; 26 (12): 637–643. doi: 10.1016/j.it.2005.09.009
10. Nagai N., Ito Y., Okamoto N., Shimomura Y. In vitro evaluation of corneal damages after instillation of eye drops using rat debrided corneal epithelium: changes in corneal damage of benzalkonium chloride by addition of thickening agent. *Yakugaku Zasshi.* 2012; 132 (7): 837–843. doi: 10.1248/yakushi.132.837
11. Noble P.W. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol.* 2002; 21 (1): 25–29. doi: 10.1016/s0945-053x(01) 00184-6
12. Aya K.L., Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen.* 2014; 22 (5): 579–593. doi: 10.1111/wrr.12214
13. West D.C., Hampson I.N., Arnold F., Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science.* 1985; 228 (4705): 1324–1326. doi: 10.1126/science.2408340
14. Slevin M., Kumar S., Gaffney J. Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce multiple signaling pathways affecting vascular endothelial cell mitogenic and wound healing responses. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (43): 41046–41059. doi: 10.1074/jbc.M109443200
15. Saikia P., Roychowdhury S., Bellos D., Pollard K., McMullen M., McCullough R., McCullough A., Gholam P., de la Motte C., Nagy L.E. Hyaluronic acid 35 normalizes TLR4 signaling in Kupffer cells from ethanol-fed rats via regulation of microRNA291b and

- its target *Tollip. Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 15671. doi: 10.1038/s41598-017-15760-4
15. Bollyky P.L., Wu R.P., Falk B.A., Lord J.D., Long S.A., Preisinger A., Teng B., Holt G.E., Standifer N.E., Braun K.R., Xie C.F., Samuels P.L., Vernon R.B., Gebe J.A., Wight T.N., Nepom G.T. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (19): 7938–7943. doi: 10.1073/pnas.1017360108
16. Palmieri B., Rottigni V., Iannitti T. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 7–12. doi: 10.2147/DDDT.S37330
17. Cagini C., Torroni G., Fiore T., Cerquaglia A., Lupidi M., Aragona P., Iaccheri B. Tear film stability in sjögren syndrome patients treated with hyaluronic acid versus crosslinked hyaluronic acid-based eye drops. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2017; 33 (7): 539–542. doi: 10.1089/jop.2016.0149
18. Zheng X., Goto T., Shiraishi A., Ohashi Y. *In vitro* efficacy of ocular surface lubricants against dehydration. *Cornea.* 2013; 32 (9):1260–1264. doi: 10.1097/ICO.0b013e31829cfd44
19. Nakamura M., Mishima H., Nishida T., Otori T. Binding of hyaluronan to plasma fibronectin increases the attachment of corneal epithelial cells to a fibronectin matrix. *J. Cell. Physiol.* 1994; 159 (3): 415–422. doi: 10.1002/jcp.1041590305
20. Liu X., Yu F.F., Zhong Y.M., Guo X.X., Mao Z. Therapeutic effects of sodium hyaluronate on ocular surface damage induced by benzalkonium chloride preserved anti-glaucoma medications. *Chin. Med. J.* 2015; 128 (18): 2444–2449. doi: 10.4103/0366-6999.164927
21. Yu F., Liu X., Zhong Y., Guo X., Li M., Mao Z., Xiao H., Yang S. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride-preserved latanoprost: an in vivo study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (5): 3385–3393. doi: 10.1167/iops.12-11181
22. Nagai N., Murao T., Okamoto N., Ito Y. Comparison of corneal wound healing rates after instillation of commercially available latanoprost and travoprost in rat debrided corneal epithelium. *J. Oleo Sci.* 2010; 59 (3): 135–141. doi: 10.5650/jos.59.135
23. Lin Z., Liu X., Zhou T., Wang Y., Bai L., He H., Liu Z. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride. *Mol. Vis.* 2011; 17: 257–264.
24. Breu W. Hyaluronidase. *Wien. Med. Wochenschr.* 1952; 102 (23): 435–437.
25. Atkinson W.S. Use of hyaluronidase with local anesthesia in ophthalmology; preliminary report. *Arch. Ophthalmol.* 1949; 42 (5): 628–633. doi: 10.1001/archophth.1949.00900050638012
26. Harb G., Lebel F., Battikha J., Thackara J.W. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (2): 279–288. doi: 10.1185/03007990903432900
27. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consil. med.* 2007; 9 (6): 25–28.
- Dubnitskaya L.V., Nazarenko T.A.. Chronic endometritis: diagnostic and treatment options. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (6): 25–28. [In Russian].
28. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе. *Иммунология.* 2006; 2: 124–126.
- Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manuchin I.B. Safety and effectiveness of the drug longidase 3000 IU in the treatment of patients suffering from adhesions in the pelvis. *Immunologiya = Immunology.* 2006; (2): 124–126. [In Russian].
29. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения. *Пробл. репродукции.* 1996; (2): 35–37.
- Kulakov V.I., Ovsyannikova T.V. The significance of laparoscopy in infertility clinics: the structure and frequency of pathology, the effectiveness of treatment. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 1996; 2: 35–37. [In Russian].
30. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза: Диагностический справочник. М.: Оверлей, 2008. 196 с.
- Ivanova A.S., Yur'eva E.A., Dlin V.V. Fibrotic processes. Pathophysiology of connective tissue. Diagnostic methods and principles of fibrosis correction: diagnostic reference. Moscow: Overley, 2008. 196 p. [In Russian]
31. Gilson R.L., Gondal Z.A. Hyaluronidase. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
32. Лазаренко В.А., Локтионов А.Л., Азарова Ю.Е., Синякова О.А., Конопля А.И. Коррекция лонгидазой цитокинсинтетической активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите различной этиологии. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2010; (4): 34–39.
- Lazarenko V.A., Loktionov A.L., Azarova Yu.E., Sunyaykina O.A., Konoplya A.I. Correction of cytokinesynthetic activity of peritoneal macrophages with longidaza at acute pancreatitis various etiology. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye» = Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health».* 2010; (4): 34–39. [In Russian].
33. Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Мальцев В.Н., Конопля А.И., Локтионов А.Л., Крас-

нов А.В.. Коррекция иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. *Урология*. 2010; (5): 22–26.

Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Maltsev V.N., Konoplya A.I., Loctionov A.L., Krasnov A.V. Correction of immunometabolic disorders in prostatic adenoma in combination with chronic prostatitis. *Urologiya = Urology*. 2010; 5: 22–26. [In Russian].

34. Johnsson C., Tufveson G., Hällgren R. Monitoring of intragraft pressure of rejecting organs: increased tissue pressure can be reduced by hyaluronidase therapy. *Transplantation*. 2000; 70 (11): 157515–157580. doi: 10.1097/00007890-200012150-00007

35. Yotsumoto G., Moriyama Y., Yamaoka A., Taira A. Experimental study of cardiac lymph dynamics and edema formation in ischemia/reperfusion injury – With reference to the effect of hyaluronidase. *Angiology*. 1998; 49 (4): 299–305. doi: 10.1177/000331979804900408

36. Rowley S.A., Hale J.E., Finlay R.D. Sub-Tenon's local anaesthesia: the effect of hyaluronidase. *Br. J. Ophthalmol*. 2000; 84 (4): 435–436. doi: 10.1136/bjo.84.4.435

37. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А., Петров С.Ю., Макарова А.С. Медико-биологическое исследование лонгидазы. Ч. 1. *Глаукома*. 2011; (4): 5–10.

Shmyrova V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Medico-biological study of longidase. Part 1. *Glaukoma = Glaucoma*. 2011; (4): 5–10. [In Russian].

38. Zahavi A., Grigg J.R. Hyaluronidase injection for improved tissue dissection in Baerveldt tube surgery. *Eur. J. Ophthalmol*. 2018; 28 (3): 339–340. doi: 10.5301/ejo.5001065

39. Zhi-Liang W., Wo-Dong S., Min L., Xiao-Ping B., Jin J. Pharmacologic vitreolysis with plasmin and hyaluronidase in diabetic rats. *Retina*. 2009; 29 (2): 269–274. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181923ff0

40. Kang S.W., Hyung S.M., Choi M.Y., Lee J. Induction of vitreolysis and vitreous detachment with hyaluronidase and perfluoropropane gas. *Korean J. Ophthalmol*. 1995; 9 (2): 69–78. doi: 10.3341/kjo.1995.9.2.69

41. Puchalska-Niedbał L., Millo B. Efficacy of hyaluronidase in reducing vitreous opacities-preliminary report. *Klin. Oczna*. 2002; 104 (2): 135–137. [In Polish].

42. Torricelli A.A., Singh V., Santhiago M.R., Wilson S.E. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54 (9): 6390–6400. doi: 10.1167/iovs.13-12547

43. Vesaluoma M., Teppo A.M., Grönhagen-Riska C., Tervo T. Release of TGF-beta 1 and VEGF in tears following photorefractive keratectomy. *Curr. Eye Res*. 1997; 16 (1): 19–25. doi: 10.1076/ceyr.16.1.19.5119

44. Finnson K.W., McLean S., di Guglielmo G.M., Philip A. Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2 (5): 195–214. doi: 10.1089/wound.2013.0429

45. Penn J.W., Grobbelaar A.O., Rolfe K.J. The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int. J. Burns Trauma*. 2012; 2 (1): 18–28.

46. Karamichos D., Hutcheon A.E., Zieske J.D. Reversal of fibrosis by TGF-beta3 in a 3D in vitro model. *Exp. Eye Res*. 2014; 124: 31–36. doi: 10.1016/j.exer.2014.04.020

47. Munger J.S., Sheppard D. Cross talk among TGF-beta signaling pathways, integrins, and the extracellular matrix. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2011; 3 (11): a005017. doi: 10.1101/cshperspect.a005017

48. Matsuba M., Hutcheon A.E., Zieske J.D. Localization of thrombospondin-1 and myofibroblasts during corneal wound repair. *Exp. Eye Res*. 2011; 93 (4): 534–540. doi: 10.1016/j.exer.2011.06.018

49. Chang Y., Wu X.-Y. The Role of c-jun n-terminal kinases 1/2 in transforming growth factor beta(1)-induced expression of connective tissue growth factor and scar formation in the cornea. *J. Int. Med. Res*. 2009; 37 (3): 727–736. doi: 10.1177/147323000903700316

50. Moses H.L., Tucker R.F., Leof E.B., Coffey R.J., Halper J., Shipley G.D. Type β-transforming growth factor is a growth stimulator and a growth inhibitor. In: Cancer cells: growth factors and transformation. Eds. J. Feramisco, B. Ozanne, C. Stiles. N.Y.: Cold Spring Harbor Press, 1985. 65–71.

51. Holley R.W., Bohlen P., Fava R., Baldwin J.H., Kleeman G., Armour R. Purification of kidney epithelial cell growth inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77 (10): 5989–5992. doi: 10.1073/pnas.77.10.5989

52. Roberts A.B. Molecular and cell biology of TGF-beta. *Miner Electrolyte Metab*. 1998; 24 (2-3): 111–119. doi: 10.1159/000057358

53. Laiho M., Saksela O., Keski-Oja J. Transforming growth factor-beta induction of type-1 plasminogen activator inhibitor. pericellular deposition and sensitivity to exogenous urokinase. *Biol. Chem*. 1987; 262 (36): 17467–17474.

54. Liu W., Wang D.R., Cao Y.L. TGF-beta: a fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy. *Curr. Gene Ther*. 2004; 4 (1): 123–136. doi: 10.2174/1566523044578004

55. Chang N.S. Hyaluronidase enhancement of TNF-mediated cell death is reversed by TGF-beta 1. *Am. J. Physiol*. 1997; 273 (6): 1987–1994. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.6.C1987

56. Chang N.S. Transforming growth factor-β1 blocks the enhancement of tumor necrosis factor cytotoxicity by hyaluronidase Hyal-2 in L929 fibroblasts. *BMC Cell Biol*. 2002; 3: 8. doi: 10.1186/1471-2121-3-8

57. Jester J.V., Huang J., Petroll W.M., Cavanagh H.D. TGFbeta induced myofibroblast differen-

- tiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGF-beta, PDGF and integrin signaling. *Exp. Eye Res.* 2002; 75 (6): 645–657. doi: 10.1006/exer.2002.2066
58. Kaur H., Chaurasia S.S., de Medeiros F.W., Agrawal V., Salomao M.Q., Singh N., Ambati B.K., Wilson S.E. Corneal stroma PDGF blockade and myofibroblast development. *Exp. Eye Res.* 2009; 88 (5): 960–965. doi: 10.1016/j.exer.2008.12.006
59. Stramer B.M., Fini M.E. Uncoupling keratocyte loss of corneal crystallin from markers of fibrotic repair. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45 (11): 4010–4015. doi: 10.1167/iovs.03-1057
60. Stepp M.A., Zieske J.D., Trinkaus-Randall V., Kyne B.M., Pal-Ghosh S., Tadvalkar G., Pajooresh-Ganji A. Wounding the cornea to learn how it heals. *Exp. Eye Res.* 2014; 121: 178–193. doi: 10.1016/j.exer.2014.02.007
61. Wilson S.E. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: generation, persistence, and transparency. *Exp. Eye Res.* 2012; 99 (1): 78–88. doi: 10.1016/j.exer.2012.03.018
62. Jester J.V., Moller-Pedersen T., Huang J., Sax C.M., Kays W.T., Cavanagh H.D., Petroll W.M., Piatigorsky J. The cellular basis of corneal transparency: evidence for ‘corneal crystallins’. *J. Cell Sci.* 1999; 112 (5): 613–622.
63. Torricelli A.A., Singh V., Agrawal V., Santhiago M.R., Wilson S.E. Transmission electron microscopy analysis of epithelial basement membrane repair in rabbit corneas with haze. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (6): 4026–4033. doi: 10.1167/iovs.13-12106
64. Medeiros C.S., Marino G.K., Santhiago M.R., Wilson S.E. The corneal basement membranes and stromal fibrosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59 (10): 4044–4053. doi: 10.1167/iovs.18-24428
65. Wilson S.E., Marino G.K., Torricelli A.A.M., Medeiros C.S. Injury and defective regeneration of the epithelial basement membrane in corneal fibrosis: a paradigm for fibrosis in other organs? *Matrix Biol.* 2017; 64: 17–26. doi: 10.1016/j.matbio.2017.06.003
66. Dinarello C.A. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8 (4): 253–265. doi: 10.1016/s1359-6101(97)00023-3
67. Weng J., Mohan R.R., Li Q., Wilson S.E. IL-1 upregulates keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor mRNA and protein production by cultured stromal fibroblast cells: interleukin-1 beta expression in the cornea. *Cornea.* 1997; 16 (4): 465–471.
68. Mohan R.R., Liang Q., Kim W.J., Helena M.C., Baerveldt F., Wilson S.E. Apoptosis in the cornea: further characterization of Fas/Fas ligand system. *Exp. Eye Res.* 1997; 65 (4): 575–589. doi: 10.1006/exer.1997.0371
69. Егоров В.В., Смолякова Г.Л., Гохуа Т.И., Борисова Т.В. Клиническая оценка новой физиотерапевтической технологии в комплексном лечении бактериального воспаления роговицы. *Практ. медицина.* 2017; 2: 72–77.
- Egorov V.V., Smolyakova G.L., Gohua T.I., Borisova T.V. Clinical evaluation of a new physiotherapy technology in the complex treatment of bacterial corneal inflammation. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2017; 2: 72–77. [In Russian].

Сведения об авторах:

Виктория Евгеньевна Забанова, ORCID: 0000-0001-9879-8986, e-mail: vikazabanova@gmail.com
Анжелла Жановна Фурсова, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Павел Геннадьевич Мадонов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Information about the authors:

Viktoriya E. Zabanova, ORCID: 0000-0001-9879-8986, e-mail: vikazabanova@gmail.com
Anzhella Zh. Fursova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6311-5452,
e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Pavel G. Madonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.06.2020
После доработки 06.07.2020
Принята к публикации 15.07.2020

Received 30.06.2020
Revision received 06.07.2020
Accepted 15.07.2020

Использование аполипопротеина А-I в качестве компонента бессывороточной питательной среды для культивирования клеток костного мозга

А.Ю. Городецкая, Т.А. Ткаченко, А.Н. Дударев, И.О. Чешенко, И.Ф. Усынин

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

Резюме

Важным этапом в производстве препаратов для клеточной терапии и тканевой инженерии является культивирование клеток *in vitro*. Цель данной работы – исследовать влияние человеческого аполипопротеина А-I (апо А-I) на функциональную активность культивируемых клеток костного мозга и показать возможность использования данного белка в качестве компонента бессывороточной питательной среды. **Материал и методы.** Клетки костного мозга культивировали в 24-луночных планшетах в среде RPMI-1640 в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °С. В качестве интегрального показателя жизнеспособности клеток в процессе культивирования определяли уровень биосинтеза белка и ДНК по скорости включения [¹⁴C]-лейцина и [³H]-тимидина в общий белок и ДНК соответственно. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что скорость биосинтеза ДНК в присутствии апо А-I была выше, чем в его отсутствие, на 55 % через 8 ч, на 523 % через 24 ч и на 219 % через 48 ч. В этих условиях также возросла скорость биосинтеза общего белка. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие апо А-I в бессывороточной питательной среде сохраняет функциональную активность культивируемых клеток костного мозга. Учитывая, что регуляторный эффект апо А-I достигается при небольшой концентрации белка (15 мкг/мл), использование апо А-I, выделенного из сыворотки крови пациента, позволит получить практически безопасную питательную среду для культивирования аутологических клеток костного мозга в целях персонализированной клеточной терапии и тканевой инженерии.

Ключевые слова: аполипопротеин А-I, культура клеток, клетки костного мозга, бессывороточная питательная среда, биосинтез ДНК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Городецкая А.Ю., e-mail: a.pe4enkina@yandex.ru

Для цитирования: Городецкая А.Ю., Ткаченко Т.А., Дударев А.Н., Чешенко И.О., Усынин И.Ф. Использование аполипопротеина А-I в качестве компонента бессывороточной питательной среды для культивирования клеток костного мозга. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 20–27. doi: 10.15372/SSMJ20200403

The use of apolipoprotein A-I as a component of serum-free nutrient medium for bone marrow cell culture

A.Yu. Gorodetskaya, T.A. Tkachenko, A.N. Dudarev, I.O. Cheshenko, I.F. Usynin

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

Abstract

An important step in preparation of cells for cell therapy and tissue engineering is the cultivation of cells *in vitro*. The aim of this work is to study the effect of human apolipoprotein A-I (apoA-I) on the functional activity of cultured bone marrow cells and to show the possibility of using this protein instead of animal fetal serum. **Material and methods.** Bone marrow cells were cultured in 24-well plates in RPMI-1640 medium in a CO₂ incubator at a temperature of 37 °C. The rate of incorporation of [¹⁴C]-leucine into the total cell protein and [³H]-thymidine into the DNA was used as an integral indicator of cell viability during cultivation. **Results and discussion.** It was found that the rate of DNA synthesis in bone marrow cells in the presence of apo A-I increased compared with the control group (without apo A-I)

by 55 % after 8 hours, by 523 % after 24 hours and by 219 % after 48 hours. Under these conditions the rate of protein synthesis was also increased. The results indicate that the presence of apo A-I in serum-free culture medium preserves the functional activity of cultured bone marrow cells. Considering that the regulatory effect of apo A-I is achieved at a low protein concentration in the medium (15 µg/ml), isolation of apo A-I from the patient's own blood serum will provide a practically safe nutrient medium for culturing autologous bone marrow cells with applications in personalized cell therapy and tissue engineering.

Key words: apolipoprotein A-I, cell culture, bone marrow cells, serum-free culture medium, DNA synthesis.

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

Correspondence author: Gorodetskaya A. Yu., e-mail: a.pe4enkina@yandex.ru

Citation: Gorodetskaya A. Yu., Tkachenko T.A., Dudarev A.N., Cheshenko I.O., Usynin I.F. The use of apolipoprotein A-I as a component of serum-free nutrient medium for bone marrow cell culture. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 20–27. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200403

Введение

В настоящее время одним из перспективных направлений регенеративной медицины является трансплантация стволовых и дифференцированных соматических клеток с целью восстановления структуры и функции поврежденного органа или ткани. Наибольшим регенераторным потенциалом обладает костный мозг – основной источник стволовых и прогениторных клеток. Производство препаратов для клеточной терапии включает в себя культивирование клеток костного мозга *in vitro*, экспансию и селекцию разных типов клеток. Независимо от назначения клеточной культуры, ключевым фактором сохранения жизнеспособных и функционально активных клеток является состав питательной среды, компоненты которой не оказывают негативного влияния на культивируемые клетки и обеспечивают дальнейшее безопасное использование клеточных и тканеинженерных продуктов.

Для культивирования клеток человека и животных обычно используют питательные среды, содержащие 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). ЭТС содержит оптимальное соотношение факторов роста, гормонов и энергетических субстратов, необходимых для поддержания жизнеспособности клеток *in vitro*. В то же время хорошо известно, что питательные среды для культивирования клеток человека не должны содержать ксеногенный материал, например эмбриональную сыворотку или альбумин животного происхождения, так как существует риск инфицирования культивируемых клеток вирусами и прионами животных с последующим их переносом в организм человека [1]. Кроме того, длительное культивирование в присутствии сывороток животных может изменять свойства клеток различного происхождения. Так, мезенхимные

клетки костного мозга, культивируемые в присутствии фетальной бычьей сыворотки, характеризуются нестабильностью транскриптома, включая изменение экспрессии генов, ответственных за регуляцию клеточного цикла, апоптоз и клеточную адгезию [2].

В настоящее время прилагаются большие усилия для создания бессывороточных сред с включением в их состав стимуляторов клеточного роста различной природы [3]. Ранее нами показано, что такими свойствами обладают плазматические липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и их белковый компонент – аполипопротеин А-I (апо А-I) [4]. Цель данной работы – исследовать влияние человеческого апо А-I на функциональную активность культивируемых клеток костного мозга и показать возможность использования данного белка в качестве компонента бессывороточной питательной среды.

Материал и методы

Исследования с использованием лабораторных животных проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986) и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава Российской Федерации № 267 от 19.06.2003). Клетки получали из бедренной кости крыс линии Wistar стандартным методом [5]. Очистку костного мозга от эритроцитов и лейкоцитов проводили с помощью противотокового центрифугирования в элютриаторном роторе JE-5.0 центрифуги Avanti J-26XP (Beckman Coulter, США) при 2500 об/мин и скорости тока жидкости 14 мл/мин. Полученную суспензию клеток, содержащую не более 3 % эритроцитов и

5 % лимфоцитов, культивировали в 24-луночных планшетах ($1,5 \times 10^6$ клеток на 1 лунку) в среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) в CO_2 -инкубаторе (Cole Parmer, США) в атмосфере, содержащей 5 % CO_2 и 95 % воздуха, при температуре 37 °С.

В работе использовали эмбриональную телячью сыворотку производства компании NuClone Laboratories (США), сыворотку крови половозрелых крыс линии Wistar и сыворотку человека, выделенную из крови здоровых доноров. Сыворотки термически обрабатывали при 56 °С в течение 30 мин для инактивации комплемента, центрифугировали для удаления агрегатов и стерилизовали с помощью фильтрующей насадки с размером пор 0,22 мкм (Biofill). Сыворотки хранили в замороженном состоянии при температуре –20 °С.

ЛПВП выделяли из плазмы крови человека методом изоплотностного ультрацентрифугирования в растворе KBr [6] на центрифуге Optima L-90K (Beckman Coulter) при 105000 g. ЛПВП делипидировали в неденатурирующих (без осаждения белка) условиях смесью бутанол–диизопрпиловый эфир [7]. Очистку апо А-I проводили методом высаливания сульфатом аммония с последующей ренатурацией белка диализом против фосфатно-солевого буфера (рН 7,4) [8]. Чистоту выделенного апо А-I проверяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле по методу Лэмли, используя набор белковых маркеров производства НПО «СибЭнзим» (Россия) (рис. 1). Концентрацию белка определяли по методу Лоури.

Для изучения проникновения в клетки изолированного белка использовали конъюгаты кол-

лоидного золота с апо А-I. Коллоидное золото с размером частиц 5 нм получали путем восстановления тетрахлорауровой кислоты $\text{HAuCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ цитратом натрия и таниновой кислотой [9]. Конъюгирование белка с коллоидным золотом проводили в 10 mM фосфатном буфере при рН 6,2. Минимальное количество белка, необходимое для стабилизации коллоида, определяли путем его титрования. От не связавшегося белка конъюгат очищали с помощью центрифугирования при 45 000 об/мин в течение одного часа.

Образцы препаратов для электронной микроскопии фиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида или 4%-м параформальдегиде в фосфатном буфере (рН 7,4) и дофиксировали 1%-м раствором OsO_4 в том же буфере. Материал обезжизивали и заливали в эпоксидную смолу по общепринятой методике. Ультратонкие срезы готовили на Ultratome III (LKB, США), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе JEM 1400 (Япония).

Скорость биосинтеза белка и ДНК в клетках костного мозга определяли по включению радиоактивно меченых предшественников [^{14}C]-лейцина (Чехия) в общий белок клеток и [^3H]-тимидина («Изотоп», Россия) в ДНК [10]. Для этого за 2 ч до окончания инкубации в культуральную среду вносили по 2,0 мКи/мл меченого предшественника. После лизиса клеток материал наносили на фильтры, которые проходили многоэтапную отмывку от не связавшейся метки. Радиоактивность проб измеряли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика Mark II (Amersham, Великобритания). Скорость включения меченых предшественников оценивали в импульсах (имп) в 1 мин на 10^6 клеток или в процентах от контроля. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение от трех независимых экспериментов, выполненных в трех параллелях. Различия между выборками оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

Исследования проведены с использованием оборудования ЦКП Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины «Спектрометрические измерения» (НИИ биохимии) и «Современные оптические системы» (НИИ экспериментальной и клинической медицины) (Новосибирск).

Результаты и их обсуждение

Цель данной работы – исследовать влияние человеческого апо А-I на функциональную активность культивируемых клеток костного мозга

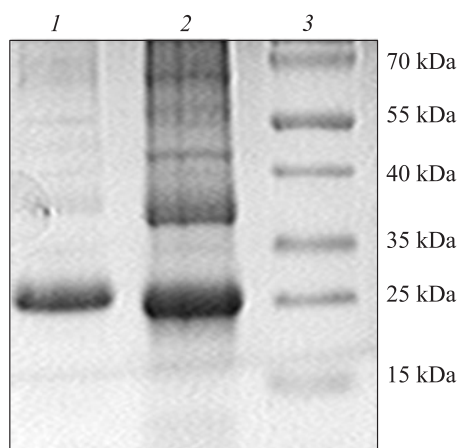


Рис. 1. Электрофореграмма суммарной фракции ЛПВП и апо А-I, выделенных из плазмы крови человека; 1 – апо А-I, 2 – ЛПВП, 3 – белки-стандарты

Fig. 1. Electrophoregram of the total fraction of high density lipoproteins and apo A-I isolated from human plasma; 1 – apo A-I, 2 – high density lipoproteins, 3 – standard proteins

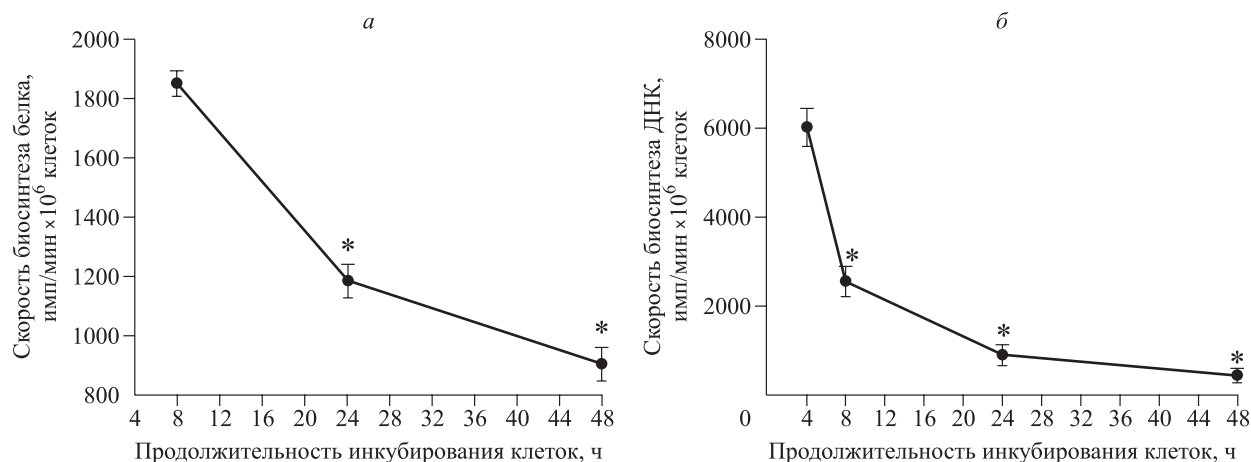


Рис. 2. Динамика скорости биосинтеза белка (а) и ДНК (б) в процессе культивирования клеток костного мозга в бессывороточной питательной среде RPMI-1640. Звездочкой (*) отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от значений через 4 и 8 ч

Fig. 2. Dynamics of protein (а) and DNA (б) synthesis rate during culture of bone marrow cells in serum-free medium RPMI-1640. The horizontal axis indicates the duration of cell cultivation, the vertical axis shows the rate of incorporation of [¹⁴C]-leucine into protein (а, impulse/min per 10⁶ cells) or [³H]-thymidine into DNA (б, impulse/min per 10⁶ cells). An asterisk (*) indicates statistically significant ($p < 0.05$) differences from values after 4 and 8 hours

и показать возможность использования данного белка в качестве компонента бессывороточной питательной среды. Для оценки эффективности предлагаемого нами компонента питательной среды использовали культуру клеток костного мозга экспериментальных животных. В качестве интегрального показателя функциональной активности клеток в процессе культивирования определяли скорость включения радиоактивно меченых предшественников ¹⁴C-лейцина в общий белок клеток и [³H]-тимидина в ДНК [10]. В первом случае показатель отражает общую синтетическую активность клетки, которая лежит в основе физиологической регенерации внутриклеточных структур и ферментных систем клетки, во втором случае – скорость биосинтеза ДНК, что позволяет оценить пролиферативную активность клеток, так как тимидин включается в ДНК в S-фазе клеточного цикла.

На рис. 2 представлена динамика изменения скорости биосинтеза ДНК и белка при культивировании в бессывороточной среде. Как видно, в этих условиях максимальные значения скорости включения [³H]-тимидина в ДНК и [¹⁴C]-лейцина в белок наблюдались в первые часы культивирования клеток. Скорость биосинтеза ДНК через 8 ч снижалась в 2,3 раза, через 24 ч – в 6,6 раза и через 48 ч – в 14 раз (рис. 2, а). Подобное, хотя и менее выраженное уменьшение наблюдалось при анализе скорости биосинтеза белка в клетках (рис. 2, б). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении

функциональной активности клеток костного мозга в процессе их культивирования в бессывороточной среде RPMI-1640.

Для изучения влияния разных типов сывороток крови на функциональную активность клеток костного мозга использовали условия, описанные выше, но питательная среда RPMI-1640 содержала разное количество сыворотки. Результаты, представленные на рис. 3, демонстрируют эффект инактивированной при 56 °C сыворотки крови половозрелых крыс и инактивированной при таких же условиях ЭТС. Видно, что через 24 ч в присутствии 1 % сыворотки крови крыс скорость биосинтеза ДНК в клетках была в 4,7 раза больше, чем в контрольной группе. Однако с увеличением содержания в среде сыворотки до 2 % и 5 % наблюдалось ингибирование данного показателя в 2,3 и 2,9 раза соответственно (см. рис. 3). Подобный характер изменений обнаружен в присутствии нативной (не инактивированной) сыворотки крови человека (рис. 4, а). Эти изменения, вероятно, связаны с цитотоксичностью, которая начинает проявляться при превышении определенной концентрации сыворотки в среде. При внесении в питательную среду ЭТС, напротив, наблюдался дозозависимый стимулирующий эффект. По сравнению с контролем, скорость синтеза ДНК в присутствии 1, 2 и 5 % ЭТС возрастала в 3,0, 7,6 и 14,0 раза соответственно. Подобные, но менее выраженные изменения данного показателя наблюдались в присутствии инактивированной сыворотки человека (рис. 4, б). Таким

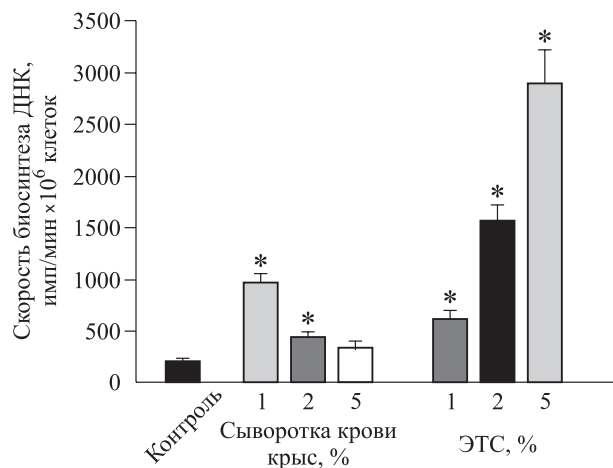


Рис. 3. Дозозависимые эффекты сыворотки крови половозрелых крыс и ЭТС на биосинтез ДНК в клетках костного мозга, культивируемых 24 ч в питательной среде RPMI-1640. Звездочкой (*) отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от контроля

Fig. 3. Dose-dependent effects of blood serum of adult rats and fetal calf serum on DNA synthesis in bone marrow cells cultured 24 hours in RPMI-1640 nutrient medium. An asterisk (*) indicates statistically significant ($p < 0.05$) differences from the control

образом, представленные результаты подтверждает известный факт, что наиболее выраженное стимулирующее действие на жизнеспособность и функциональную активность культивируемых клеток оказывает эмбриональная сыворотка животного происхождения. Этот эффект связан с

тем, что эмбриональные сыворотки содержат наиболее оптимальное соотношение факторов роста, гормонов и энергетических субстратов, необходимых для поддержания жизнеспособности клеток в условиях *in vitro*.

Поскольку ранее нами обнаружено, что культивирование изолированных клеток печени в присутствии апо А-I сопровождается повышением скорости биосинтеза общего белка в гепатоцитах и резидентных макрофагах [4], в настоящем исследовании мы изучили влияние апо А-I, конъюгированного с коллоидным золотом, на функциональную активность клеток костного мозга в процессе их культивирования. Клетки инкубировали в бессывороточной питательной среде RPMI-1640 при 37 °С в CO₂-инкубаторе в присутствии 30 мкг/мл конъюгата коллоидного золота с апо А-I. Через 60 мин клетки осаждали центрифугированием (10 мин при 400 g) и 2 раза отмывали от свободного (не связавшегося) конъюгата, используя охлажденный физиологический раствор (0,9 % NaCl) на фосфатном буфере. Как видно из рис. 5, инкубирование клеток в бессывороточной среде в присутствии апо А-I, меченного частицами золота, сопровождается их проникновением внутрь клеток.

Для оценки способности выделенного белка поддерживать жизнеспособность клеток в процессе их культивирования использовали бессывороточную среду RPMI-1640. Об изменении функциональной активности клеток судили по скорости биосинтеза белка и ДНК. Как отмечено выше, биосинтетическая активность клеток костного мозга значительно ингибируется при

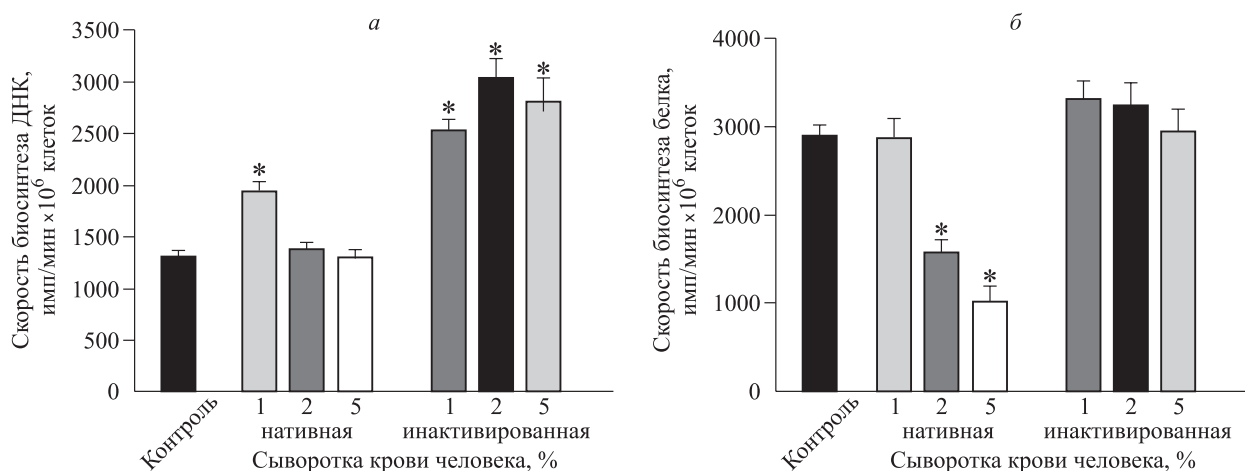


Рис. 4. Влияние нативной и инактивированной сыворотки крови человека на биосинтез белка (а) и ДНК (б) в клетках костного мозга, культивируемых 24 ч в питательной среде RPMI-1640. Звездочкой (*) отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от контроля

Fig. 4. The effect of native and inactivated human blood serum on the protein synthesis (A) and DNA synthesis (B) in bone marrow cells cultured 24 hours in RPMI-1640 nutrient medium. An asterisk (*) indicates statistically significant ($p < 0.05$) differences from the control

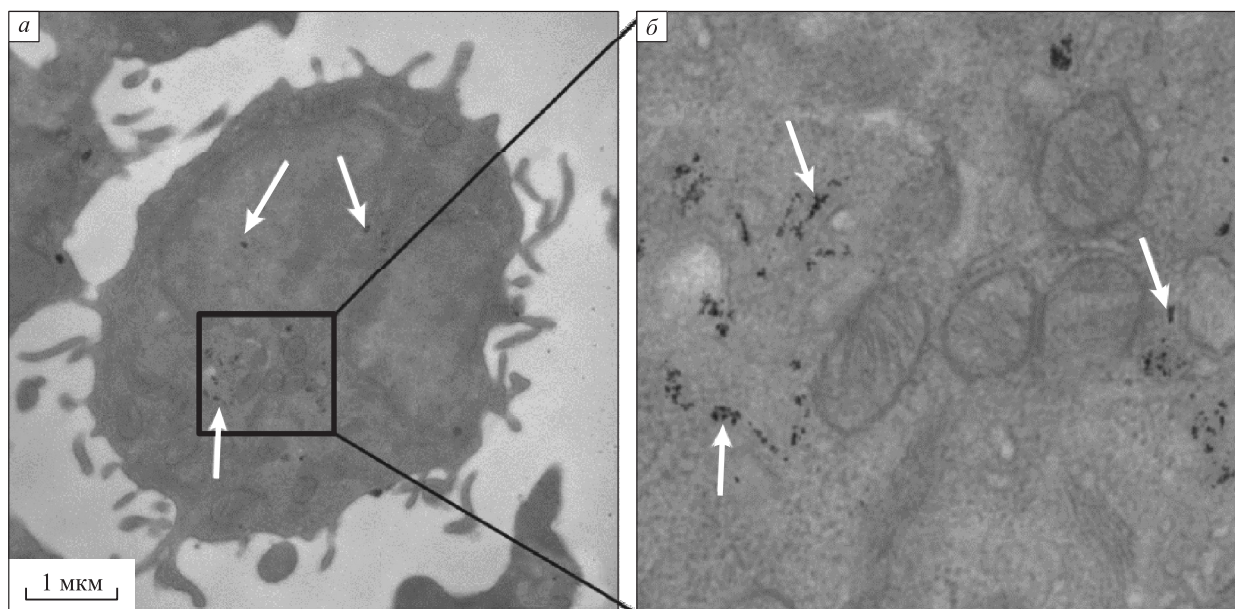


Рис. 5. Электронная микрофотография клеток костного мозга, инкубированных в течение 60 мин при 37 °С в бессывороточной питательной среде RPMI-1640, содержащей меченный коллоидным золотом белок апо А-I: а – клетка целиком, б – увеличенный фрагмент центральной части клетки. Стрелками показаны локализованные в цитоплазме частицы коллоидного золота

Fig. 5. Electron micrograph of bone marrow cells incubated for 60 min at 37 °C in serum-free nutrient medium RPMI-1640 containing apoA-I protein labeled with colloidal gold: а – the whole cell, б – an enlarged fragment of the cell central part. Arrows indicate colloidal gold particles localized in the cytoplasm

культивировании в бессывороточной среде. Добавление в питательную среду ЭТС стимулирует биосинтез белка и ДНК, предотвращая снижение функциональной активности клеток. Подобный стимулирующий эффект обнаружен при добавлении в питательную среду 15 мкг/мл апо А-I. Как видно из рис. 6, по сравнению с контрольной группой (без апо А-I) скорость биосинтеза ДНК в присутствии апо А-I была выше на 55 % через 8 ч, на 523 % через 24 ч и на 219 % через 48 ч. В этих условиях также возрастала скорость биосинтеза белка. Так, через 24 ч скорость включения [¹⁴С-лейцина] в общий белок в присутствии апо А-I была на 79 % выше, чем в контрольной группе (без апо А-I). Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление апо А-I в культуральную питательную среду позволяет сохранить функциональную активность культивируемых клеток. Можно допустить, что известный стимулирующий эффект эмбриональной сыворотки на жизнеспособность культивируемых клеток связан с присутствием в ней в том числе ЛПВП и апо А-I [11]. Из представленных результатов видно, что апо А-I по сравнению с контролем наиболее выражено сохраняет активность клеток костного мозга в первые сутки культивирования. Для получения продолжительного эффекта, вероятно, необходимо включение в состав

питательной среды гормонов, ростовых и колониестимулирующих факторов.

В качестве замены ЭТС предлагается использовать лизат тромбоцитов человека [12], в котором содержится значительно больше, чем в сыворотке, эстрадиола, тестостерона, инсулина,

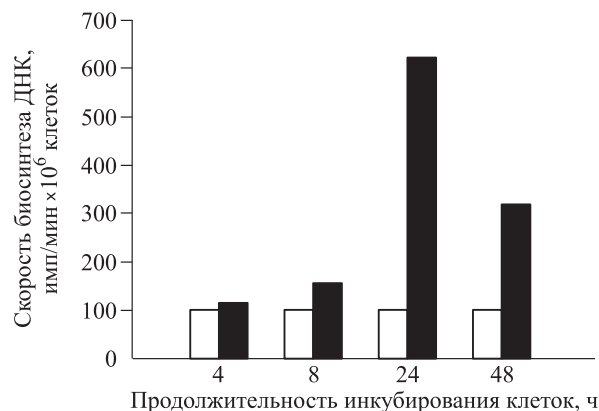


Рис. 6. Влияние апо А-I (темные столбики) на скорость биосинтеза ДНК в клетках костного мозга, культивируемых в бессывороточной среде RPMI-1640 в течение 48 ч; контроль принят за 100 % (светлые столбики)

Fig. 6. The effect of apo A-I (grey bars) on the rate of DNA synthesis in bone marrow cells cultured in serum-free RPMI-1640 medium for 48 hours, control (open bars) accepted for 100 %

тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста- β 1 и сосудистого эндотелиального фактора роста. Следует отметить, что после термической инактивации при 56 °C способность стимулировать пролиферацию исчезает у лизата тромбоцитов и сохраняется у сыворотки [13].

Известна бессывороточная питательная среда для культивирования клеток костного мозга, содержащая глутамин, человеческий сывороточный альбумин, трансферрин, инсулин, фактор стволовых клеток, интерлейкин-1, интерлейкин-3, интерлейкин-6, ГМ-КСФ, Г-КСФ, макрофагостимулирующий фактор и эритропоэтин [14], а также среда, основанная на использовании смеси, содержащей инсулин, трансферрин, фактор роста стволовых клеток, лиганд тирозинкиназы-3 из фетальной печени, тромбопоэтин и иономицин [15]. Недостатками перечисленных составов сред является многокомпонентность, необходимость использования дорогостоящих ростовых факторов, а также включение в состав белков ксеногенного происхождения.

Как известно, в качестве компонентов питательной среды могут быть использованы рекомбинантные белки. Однако их получение и очистка от высокотоксичных липополисахаридов клеточных стенок прокариот являются трудоемким и дорогостоящим процессом. Кроме того, в отличие от нативного белка, его рекомбинантные аналоги часто имеют низкую растворимость и стимулирующую активность, что является следствием незавершенного рефолдинга белка в процессе его очистки и пересадки [16].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что присутствие апо А-I в бессывороточной питательной среде сохраняет функциональную активность культивируемых клеток костного мозга. Учитывая, что регуляторный эффект апо А-I достигается при небольшой концентрации белка, использование апо А-I, выделенного из сыворотки крови пациента, позволит получить практически безопасную питательную среду для культивирования аутологичных клеток костного мозга с целью их использования для персонализированной клеточной терапии и тканевой инженерии.

Список литературы / References

1. Нечаева Е.А., Радаева И.Ф., Думченко Н.Б., Сумкина Т.П., Богрянцева М.П., Сенькина Т.Ю. Бессывороточная питательная среда для культивирования клеток и вирусов. *Вестн. ПНИПУ. Хим. технол. и биотехнол.* 2018; (4): 85–97. doi: 10.15593/2224-9400/2018.4.07
2. Ткачук В.А., Акоюн Ж.А., Калинина Н.И., Кочегура Т.Н., Тарасова Е.В., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А., Сысоева В.Ю., Чапленко А.А., Сагарадзе Г.Д. Способ получения средства для стимуляции регенерации на основе продуктов секреции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека. Пат. РФ 2620167; Опубл. 23.05.2017.
3. Трухан И.С. Питательная среда как ключевой фактор культивирования клеток млекопитающих. *Международ. журн. прикл. и фундам. исследований.* 2018; 12 (1): 165–172. doi: 10.17513/mjpf.12541
4. Усынин И.Ф., Панин Л.Е. Механизмы формирования фенотипической гетерогенности гепатоцитов. *Биохимия.* 2008; 73 (4): 453–468.
5. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. 264 с.
6. Mills G.L., Lane P.A., Weech P.K. A guidebook to lipoprotein technique. In: *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology.* Vol. 14. Eds. R.H. Burdon, R.H. Knippenberg P.H. Amsterdam: Elsevier, 1984. 18–116.
7. Cham B.E., Knowlee B.R. A solvent system for delipidation of plasma or serum without protein precipitation. *J. Lipid Res.* 1976; (17): 176–181.
8. Jiang L., Hea L., Fountoulakis M. Comparison of protein precipitation methods for sample prepara-

- tion prior to proteomic analysis. *J. Chromatogr. A*. 2004; 1023 (2): 317–320. doi: 10.1016/j.chroma.2003.10.029
9. Slot J.W., Geuze H.J. A new method of preparing gold probes for multiple-labeling cytochemistry. *Eur. J. Cell Biol.* 1985; 38 (1): 87–93.
10. Dawson C.W., Young L.S. *In vitro* assays to study epithelial cell growth. *Methods Mol. Biol.* 2001; 174: 165–172. doi: 10.1385/1-59259-227-9:165
11. Forte T.M., Bell-Quint J.J., Cheng F. Lipoproteins of fetal and newborn calves and adult steer: a study of developmental changes. *Lipids*. 1981; 16 (4): 240–245. doi: 10.1007/BF02535023
12. Astori G., Amati E., Bambi F., Bernardi M., Chierigato K., Schäfer K., Sella S., Rodeghiero F. Platelet lysate as a substitute for animal serum for the *ex-vivo* expansion of mesenchymal stem/stromal cells: present and future. *Stem Cell Res. Ther.* 2016; 7 (1): 93. doi: 10.1186/s13287-016-0352-x.2
13. Сергеева Н.С., Шанский Я.Д., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Кувшинова Е.А., Мейснер И.С. Биологические эффекты тромбоцитарного лизата при добавлении в среду культивирования клеток человека. *Гены и клетки*. 2014; (1): 77–85.
- Sergeeva N.S., Shansky Ya.D., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A., Kuvshinova E.A., Meisner I.S. Biological effects of platelet lysate when added to human cell culture medium. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2014; (1): 77–85. [In Russian].
14. Brown R.L. Serum-free medium supporting growth and proliferation of normal bone marrow cells. US Patent № 5766951; Published 16.06.1998.
15. Быковская С.Н., Лысюк Е.Ю. Способ увеличения количества гемопоэтических недифференцированных стволовых клеток пациента *ex vivo*. Пат. РФ 2360965; Опубли. 10.07.2009.
- Bykovskaya S.N., Lysyuk E.Yu. The method of increasing the number of hematopoietic undifferentiated stem cells of a patient *ex vivo*. Patent RF 2360965; Published 10.07.2009. [In Russian].
16. Clark E. Refolding of recombinant proteins. *Curr. Opin. Biotechnol.* 1998; 9 (2): 157–163. doi: 10.1016/S0958-1669(98)80109-

Сведения об авторах:

Анна Юрьевна Городецкая, ORCID: 0000-0002-5339-3851, e-mail: a.pe4enkina@yandex.ru
Татьяна Александровна Ткаченко, ORCID: 0000-0002-3783-4418, e-mail: vadanyata@mail.ru
Алексей Николаевич Дударев, ORCID: 0000-0003-1639-6196, e-mail: alexdud@ngs.ru
Игорь Олегович Чешенко, ORCID: 0000-0002-7384-9115, e-mail: cheshenko@mail.ru
Иван Федорович Усынин, д.б.н., ORCID: 0000-0003-1752-9034, e-mail: ivan.usynin@niibch.ru

Information about the authors:

Anna Yu. Gorodetskaya, ORCID: 0000-0002-5339-3851, e-mail: a.pe4enkina@yandex.ru
Tatyana A. Tkachenko, ORCID: 0000-0002-3783-4418, e-mail: vadanyata@mail.ru
Alexey N. Dudarev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1639-6196, e-mail: alexdud@ngs.ru
Igor O. Cheshenko, ORCID: 0000-0002-7384-9115, e-mail: cheshenko@mail.ru
Ivan F. Usynin, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1752-9034, e-mail: ivan.usynin@niibch.ru

Поступила в редакцию 13.04.2020
После доработки 19.06.2020
Принята к публикации 08.07.2020

Received 13.04.2020
Revision received 19.06.2020
Accepted 08.07.2020

Связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией

Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь, Э.И. Троян, Н.А. Валько

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

Резюме

Целью исследования было изучение морфофункциональных нарушений нейронов коры головного мозга и изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с субтотальной ишемией головного мозга. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 20 белых беспородных крысах-самцах. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Субтотальную церебральную ишемию моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. У крыс изучали морфофункциональные изменения нейронов теменной коры и поля СА1 гиппокампа и интенсивность свободнорадикальных окислительных процессов в гомогенатах мозга (содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, и компонентов тиолдисульфидной системы). **Результаты и их обсуждение.** Ишемия головного мозга сопровождается развитием в его ткани окислительного стресса с последующим нарушением клеточного метаболизма, что приводит к водно-электролитному дисбалансу, проявляющемуся деформацией, сморщиванием и отечностью тел нейронов. В большей степени изменения выражены в теменной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

Ключевые слова: церебральная ишемия, нейроны, теменная кора, гиппокамп.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Бонь Е.Л., e-mail: asphodela@list.ru

Для цитирования: Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Троян Э.И., Валько Н.А. Связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 28–34. doi: 10.15372/SSMJ20200404

Association of prooxidant-antioxidant disorders with the development of morphofunctional disorders in rats with subtotal cerebral ischemia

N.E. Maksimovich, E.I. Bon, E.I. Troyan, N.A. Valko

*Grodno State Medical University
Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorkogo str., 80*

Abstract

The aim of the study was to investigate morphofunctional disorders of neurons in the cerebral cortex and changes in the prooxidant-antioxidant state in rats after subtotal cerebral ischemia. **Material and methods.** The experiments were performed on 20 white outbred male rats. Surgical interventions were carried out under intravenous thiopental anesthesia (40–50 mg/kg). Subtotal cerebral ischemia was simulated by both common carotid arteries ligation. Animals were decapitated after 60 minutes of ischemia. Morphological and functional changes in the neurons of the parietal cortex and hippocampal CA1 field, and intensity of free radical oxidative processes (content of thiobarbituric acid reactive substances and thiol-disulfide system components) in brain homogenates were studied. **Results and discussion.** Brain ischemia has been followed by oxidative stress in brain tissue. The cellular metabolism has been disturbed under the oxidative stress that leads to a water-electrolyte imbalance, manifested by deformation of neuron bodies, wrinkling, and swelling. The changes in parietal cortex are to a greater extent expressed, as the neurons are more sensitive to oxygen deficiency.

Key words: cerebral ischemia, neurons, parietal cortex, hippocampus.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Bon E.I., e-mail: asphodela@list.ru

Citation: Maksimovich N.E., Bon E.I., Troyan E.I., Valko N.A. Association of prooxidant-antioxidant disorders with the development of morphofunctional disorders in rats with subtotal cerebral ischemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 28–34. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200404

Введение

Церебральная ишемия является тяжелым нейродегенеративным состоянием, приводящим к нарушению сенсомоторных функций центральной нервной системы [1–3]. Усиление свободнорадикальных процессов при ишемии головного мозга (ИГМ) приводит к нарушению существующего в физиологических условиях баланса между антиоксидантными и прооксидантными системами с преобладанием прооксидантных факторов, которые начинают оказывать повреждающее действие на молекулярном и клеточном уровне, что сопровождается комплексом типовых патологических изменений в органах и тканях, называемых окислительным стрессом [3–10].

Активные формы кислорода играют важную роль в жизнедеятельности головного мозга. Кислородные радикалы выполняют функции мессенджера, отвечая за нейрональную активность, регулируют мозговой кровоток, апоптоз и другие важные процессы функционирования головного мозга. Показано, что проведение нервного импульса также сопряжено с возникновением свободнорадикальных форм фосфолипидов. Однако избыток активных форм кислорода проявляется токсичностью, индуцированием дегенеративных изменений нейронов [5, 6, 11] – сморщиванием цитоплазмы, разрушением митохондрий и других органелл, нарушением метаболизма. Морфологически это приводит к увеличению количества гиперхромных сморщенных нейронов [8, 9, 12].

В теменной коре находится центральная часть двигательного анализатора, регулирующего целенаправленные комбинированные движения, а также центры анализа осознательных, болевых и температурных раздражителей. Гиппокамп обеспечивает пространственную ориентацию, участвует в оборонительных реакциях и имеет большое значение в процессах памяти. Нейроны коры больших полушарий головного мозга и гиппокамп наиболее чувствительны к недостатку кислорода [3, 4]. Однако существует дефицит представлений о гистологических изменениях в париетальной коре и гиппокампе при ишемии, в том числе в сравнительном аспекте.

Цель работы – изучение морфофункциональных нарушений нейронов теменной коры и гип-

покамп крыс и изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с субтотальной ишемией головного мозга.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 20 белых беспородных 3-месячных крысах-самцах массой 250 ± 20 г. Контролировались температурный, световой и шумовой режимы. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной анальгезии в соответствии с этическими нормами, рекомендованными комиссией по гуманному обращению с экспериментальными животными (приказ ректора Гродненского государственного медицинского университета от 27.12.2006 г. № 125) [13].

Оперативные вмешательства осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Контрольную группу (группа «контроль») составили ложнооперированные крысы. Субтотальную ИГМ (СИГМ, группа «опыт») моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. Гистологические исследования осуществлялись согласно методике, описанной в нашей предыдущей статье [2]. В срезах толщиной 10 мкм, изготовленных в криостате Leica CM 1840 (Leica) (-12°C), в нейронах пятого слоя теменной коры и пирамидального слоя поля СА1 гиппокамп определяли активность NADH-дегидрогеназы (КФ 7.1.1.2), сукцинатдегидрогеназы (КФ 1.3.5.1), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.49), лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27) и кислой фосфатазы (КФ 3.1.3.2) [15, 16].

В гомогенатах коры головного мозга, разведенных в фосфатно-солевом буфере 1:5 (рН 7,2), определяли прооксидантно-антиоксидантное состояние: активность процессов перекисного окисления липидов (содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС)), концентрацию восстановленного глутатиона (GSH), тиоловых групп (TSH), активность глутатионпероксидазы.

Для определения содержания ТБКРС к исследуемому образцу 10%-го гомогената головного

мозга (0,3 мл) последовательно добавляли 2,4 мл 0,07 N раствора серной и 0,3 мл 10%-го раствора фосфорно-вольфрамовой кислот. К дважды отмытому, растворенному в 3,0 мл бидистиллированной воды осадку добавляли 1 мл 0,85%-го водного раствора ТБК, растворенной в 25 мл ледяной уксусной кислоты с добавлением 5 мл H₂O. Цветная реакция протекала в герметически закрытых пробирках при температуре 96 °С в течение 60 мин. После их охлаждения в воде в течение 5 мин определяли оптическую плотность отцентрифугированного супернатанта на спектрофотометре PV 1251С (Солар, Беларусь) при длинах волн 532 и 580 нм. Концентрацию ТБКРС рассчитывали по формуле: $TBKPC = (E_{532} - E_{580}) / 0,156 \times K$, где E – экстинкция при соответствующей длине волн; 0,156 – коэффициент молярной экстинкции образующегося продукта; K – коэффициент разведения образца головного мозга (147,7).

При измерении концентрации GSH к 1 мл 15%-го гомогената головного мозга добавляли 0,2 мл 25 % трихлоруксусной кислоты, встряхивали и центрифугировали при 5000 об/мин в течение пяти минут. К полученному супернатанту (0,2 мл) добавляли 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (рН 7,8) и 50 мкл реактива Элмана. Концентрацию GSH рассчитывали с учетом коэффициента молярной экстинкции ($\epsilon_{412} = 13\ 600\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$) путем определения оптической плотности исследуемых образцов при $\lambda = 412$ нм на спектрофотометре PV 1251С.

Определение концентрации TSH осуществляли следующим образом. Добавляли 30 мкл 3%-го раствора натриевой соли додецилсульфата к 60 мкл гомогената головного мозга, отбирали 25 мкл полученной смеси и соединяли с 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (рН 7,8) и 50 мкл реактива Элмана, через 10 мин инкубации при комнатной температуре определяли оптическую плотность на спектрофотометре PV 1251С при $\lambda = 412$ нм с учетом коэффициента молярной экстинкции ($13600\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$).

Для измерения активности глутатионпероксидазы к 0,8 мл Трис-НСl буфера (рН 7,25), содержащего 0,012 М азида натрия, 0,001 М ЭДТА и 4,8 мМ GSH, добавляли 0,1 мл гомогената головного мозга и 20 мМ трет-бутилгидропероксида, инкубировали 10 мин при температуре 37 °С, реакцию останавливали 0,02 мл раствора 25 % трихлоруксусной кислоты; для получения нулевой точки аналогичную процедуру проводили сразу после введения трет-бутилгидропероксида. Пробы центрифугировали (5000 об/мин, 5 мин), к 1 мл фосфатного буфера (рН 7,8) добавляли 30 мкл полученного супернатанта и 30 мкл реак-

тива Элмана, измеряли оптическую плотность при $\lambda = 412$ нм и $\lambda = 700$ нм.

После предварительной проверки на нормальность распределения полученные данные анализировали методами непараметрической статистики. Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) [16].

Результаты и их обсуждение

При изучении морфологических характеристик нейронов филогенетически разных отделов коры головного мозга (теменная кора и гиппокамп) установлено уменьшение их размеров, изменение формы перикарионов и повышение количества патологических форм нейронов [2].

Содержание рибонуклеопротеинов в теменной коре (0,29 (0,27; 0,3) ед. опт. пл.) и в гиппокампе (0,27 (0,25; 0,28) ед. опт. пл.) после СИГМ было значимо больше, чем у крыс группы контроля (соответственно 0,16 (0,13; 0,17) и 0,17 (0,15; 0,18) ед. опт. пл., $p < 0,05$).

У крыс с СИГМ в цитоплазме нейронов пятого слоя теменной коры головного мозга и пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа отмечалось значимое ($p < 0,05$) уменьшение активности NADH-дегидрогеназы (фермента, участвующего в переносе электронов с NADH на убихинон) (соответственно на 24 и 23 %), активности маркерного фермента митохондрий сукцинатдегидрогеназы (на 39 и 30 %), фермента пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (на 31 и 23 %), увеличение активности фермента анаэробного гликолиза лактатдегидрогеназы (на 22 и 22 %), а также маркерного фермента лизосомной фосфатазы (на 31 и 23 %) (табл. 1, рис. 1, 2).

Базовый прооксидантно-антиоксидантный статус коры головного мозга характеризовался параметрами, установленными в контрольной группе (табл. 2). В опытной группе с СИГМ отмечали статистически значимое уменьшение показателей неферментативных механизмов защиты (концентрации GSH на 11 %, общих SH-групп белков и глутатиона на 16 %) и увеличение активности глутатионпероксидазы (на 24 %), отражающее высокую напряженность ферментативных механизмов.

Ишемия головного мозга характеризуется активацией свободнорадикальных окислительных процессов в ткани головного мозга. Окислительный стресс запускает определенный «метаболический» каскад, который приводит к повреждению

Таблица 1. Активность ферментов в теменной коре и гиппокампе
Table 1. Enzyme activity in parietal cortex and hippocampus

| Активность фермента, ед. опт. пл. | Контроль | | СИГМ | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | Теменная кора | Гиппокамп | Теменная кора | Гиппокамп |
| NADH-дегидрогеназа | 0,21 (0,20; 0,26) | 0,22 (0,19; 0,26) | 0,16 (0,15; 0,18)* | 0,17 (0,16; 0,18)* |
| Сукцинатдегидрогеназа | 0,18 (0,16; 0,19) | 0,17 (0,16; 0,18) | 0,11(0,1; 0,12)* | 0,12 (0,11; 0,13)* |
| Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа | 0,23 (0,22; 0,25) | 0,22 (0,2; 0,24) | 0,16 (0,13; 0,19)* | 0,17 (0,16; 0,18)* |
| Лактатдегидрогеназа | 0,11 (0,10; 0,13) | 0,14 (0,13; 0,15) | 0,14 (0,13; 0,15)* | 0,18 (0,17; 0,19)* |
| Кислая фосфатаза | 0,22 (0,20; 0,24) | 0,24 (0,20; 0,25) | 0,32 (0,30; 0,35)* | 0,31 (0,30; 0,39) |

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

ческий каскад» взаимосвязанных патологических реакций, необратимо повреждающих нейроны. Важную роль в механизмах окислительного повреждения нейронов играют нарушения митохондрий и увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} , в результате чего происходит активация ферментов, ведущая к дезорганизации метабо-

лизма, повышению проницаемости плазматической мембраны и развитию морфологических изменений – деформации тел нейронов и сморщивания [6–10, 12, 17, 18].

Гиперхромные и особенно гиперхромные сморщенные нейроны часто расцениваются в качестве маркеров ишемии. В их цитоплазме про-

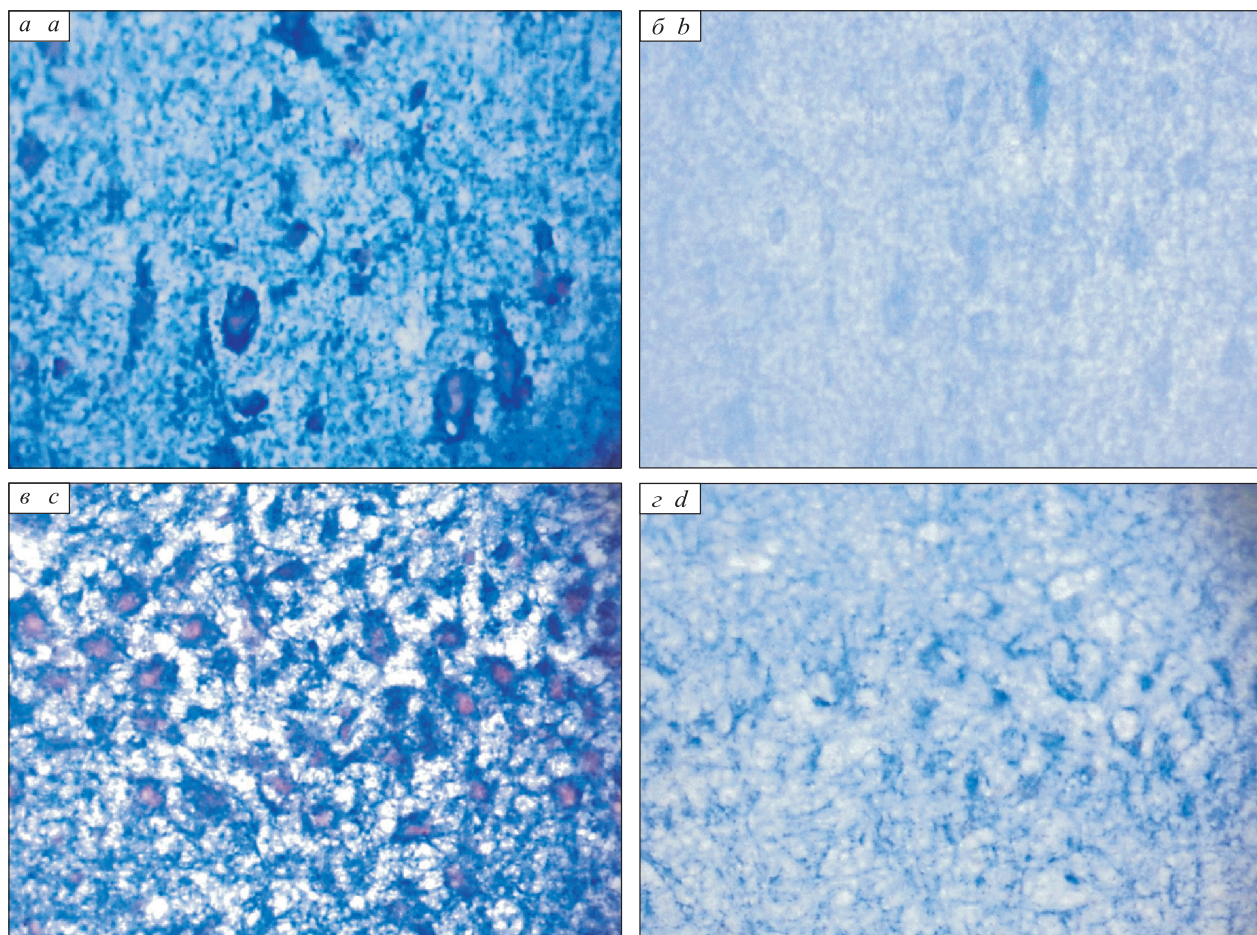


Рис. 1. Активность NADH-дегидрогеназы в нейронах 5-го слоя теменной коры (а, б) и поля CA1 гиппокампа (в, г): контроль (а, в), СИГМ (б, г). Ув. 400

Fig. 1. NADH dehydrogenase activity in neurons of parietal cortex 5th layer (a, b) and hippocampus CA1 field (c, d): control (a, c), subtotal cerebral ischemia (b, d). Magnification $\times 400$

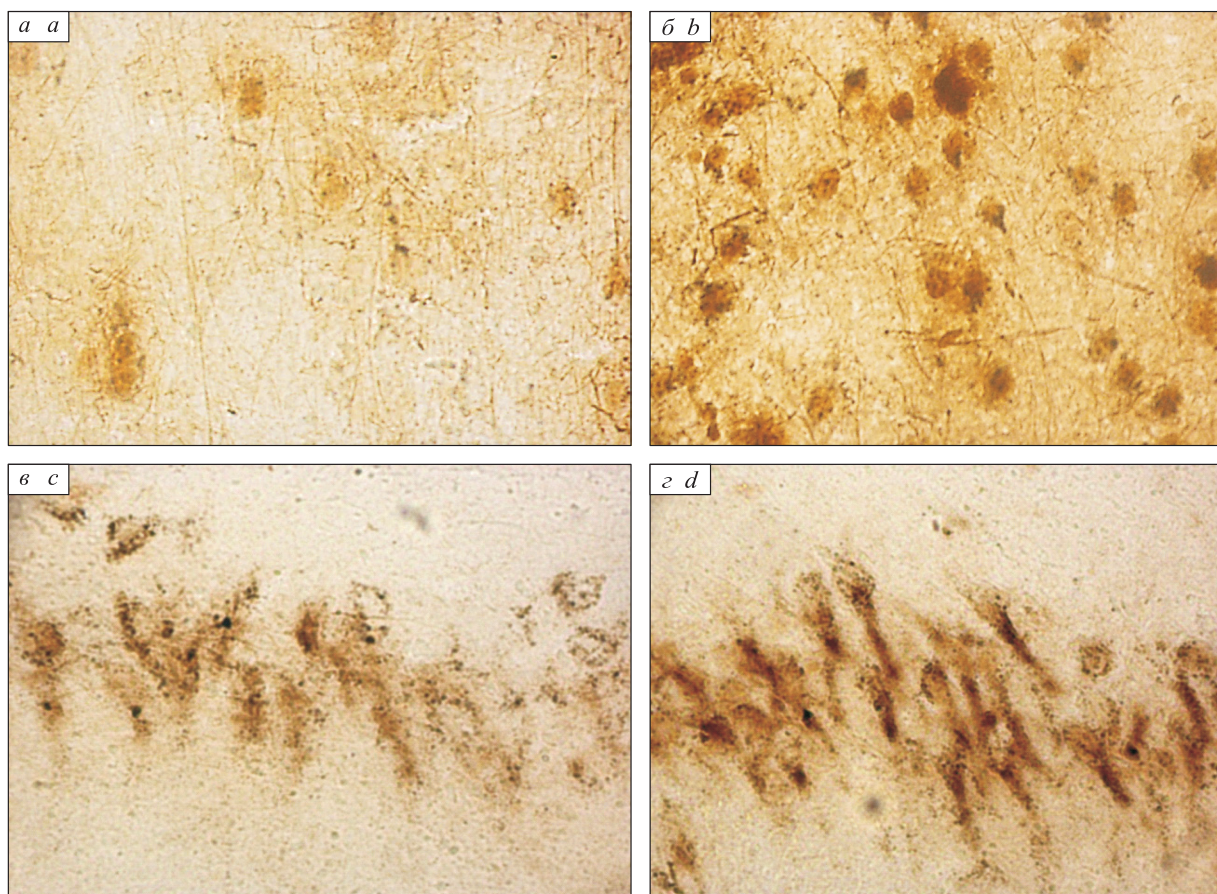


Рис. 2. Активность кислой фосфатазы в нейронах 5-го слоя теменной коры (а, б) и поля CA1 гиппокампа (в, г): контроль (а, в), СИГМ (б, г). Ув. 400

Fig. 2. Acid phosphatase activity in neurons of parietal cortex 5th layer (a, b) and hippocampus CA1 field (c, d): control (a, c), subtotal cerebral ischemia (b, d). Magnification $\times 400$

исходит снижение относительного числа митохондрий, количества и длины их крист, что сопровождается уменьшением активности маркерных ферментов митохондрий сукцинатдегидрогеназы (фермента аэробного окисления углеводов в цикле Кребса) и NADH-дегидрогеназы (митохондриального фермента, участвующего в переносе электронов и являющегося важным связующим звеном между конечными продуктами распада углеродного скелета и дыхательной цепью). Это свидетельствует о прогрессирующем падении функциональной активности митохондрий и энер-

гетического обеспечения нейронов. Кроме того, снижается активность внемитохондриального фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, связанного с пентозофосфатным путем. Происходит компенсаторное возрастание активности лактатдегидрогеназы (показателя интенсивности анаэробного гликолиза) и маркерного фермента лизосомной кислой фосфатазы, свидетельствующее об усилении аутофагии, направленной на удаление поврежденных мембран и органелл в нейронах [18].

Выявленные изменения активности ферментов свидетельствуют о нарушении энергетиче-

Таблица 2. Показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния в гомогенатах мозга

Table 2. Markers of redox state in brain homogenates

| Показатель | Контроль | СИГМ |
|---|----------------------|-----------------------|
| Содержание TSH, ммоль/л | 2,78 (2,63; 2,92) | 2,34 (2,09; 2,58)* |
| Содержание GSH, ммоль/л | 1,89 (1,76; 2,01) | 1,68 (1,43; 1,92)* |
| Активность глутатионпероксидазы, ммоль GSH/(мин \times л) | 62,8 (59,2; 64,3) | 78,2 (75,6; 81,3)* |
| Содержание ТБКРС, мкмоль/л | 122,6 (105,7; 132,4) | 153,9 (141,8; 156,7)* |

ского обмена нейронов теменной коры и гиппокампа, что ведет к энергетическому дефициту, снижению их функциональной активности и гибели [4, 5, 7, 18].

Заключение

Таким образом, субтотальная церебральная ишемия приводит к активации свободнорадикальных окислительных процессов и развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга. В большей степени изменения выражены в теменной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

Список литературы / References

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга. *Биомедицина*. 2018; 14 (2): 59–71.
2. Bon E.I., Maksimovich N.Ye. Methods of modeling morphological and functional markers of cerebral ischemia. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2018; 14 (2): 59–71. [In Russian].
3. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические особенности нейронов теменной коры и гиппокампа крыс после субтотальной церебральной ишемии на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Сиб. науч. мед. журн.* 2020; 40 (3): 34–40. doi: 10.15372/SSMJ20200305
4. Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Morphological features of parietal cortex and hippocampus neuron of rats following subtotal cerebral ischemia associated with omega-3 polyunsaturated fatty acids injection. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 34–40. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200305
5. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons. *Bio-process Engineering*. 2018; 2 (1): 1–5. doi: 10.11648/j.be.20180201.11
6. Матвеев А.Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии. *Тихоокеан. мед. журн.* 2004; (2): 18–23.
7. Matveev A.G. The phenomenon of cytotoxicity and mechanisms of damage to neurons of the new cortex in hypoxia and ischemia. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2004; (2): 18–23. [In Russian]
8. Chen N., Wang J., Liu H., Zhang M., Zhao Y., Fu X., Yu L. The bone marrow mononuclear cells reduce the oxidative stress of cerebral infarction through PI3K/AKT/NRF2 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2017; 21 (24): 5729–5735. doi: 10.26355/eurrev_201712_14019
9. Guo M., Lu H., Qin J., Qu S., Wang W., Guo Y., Liao W., Song M., Chen J., Wang Y. Biochanin A provides neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by Nrf2-mediated inhibition of oxidative stress and inflammation signaling pathway in rats. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 8975–898. doi: 10.12659/MSM.918665
10. Liu D., Wang H., Zhang Y., Zhang Z. Protective effects of chlorogenic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury rats by regulating oxidative stress-related Nrf2 pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 51–60. doi: 10.2147/DDDT.S228
11. Romano A.D., Serviddio G., de Mattheis A., Bellanti F., Vendemiale G. Oxidative stress and aging. *J. Nephrol.* 2010; 15: 29–33.
12. Tian Y., Su Y., Ye Q., Chen L., Yuan F., Wang Z. Silencing of TXNIP alleviated oxidative stress injury by regulating MAPK-Nrf2 axis in ischemic stroke. *Neurochem. Res.* 2020; 45 (2): 428–436. doi: 10.1007/s11064-019-02933-y
13. Wu J., Chen Y., Yu S., Li L., Zhao X., Li Q., Zhao J., Zhao Y. Neuroprotective effects of sulfiredoxin-1 during cerebral ischemia/reperfusion oxidative stress injury in rats. *Brain Res. Bull.* 2017; 132: 99–108. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.012
14. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в генезе повреждений мозга при оксидативном стрессе. *Вестн НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* 2004; (2): 112–117.
15. Maksimovich N.E. The role of nitric oxide in the genesis of brain damage in oxidative stress. *Vestsi Natsyonalнай akademii navuk Belarusi. Seriya medyt-synskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2004; (2): 112–117. [In Russian].
16. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of «dark» neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system. *Brain Res.* 2009; 1270: 152–156. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.020
17. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 241 с.
18. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Eds. N.N. Karkishchenko, S.V. Gracheva. Moscow: Profil-2S, 2010. 241 p. [In Russian].
19. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, 1998. 242 p.
20. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. М.: Иностран. лит., 1962. 962 с.
21. Pearse E. Histochemistry. Theoretical and applied. Moscow: Inostrannaya literatura, 1962. 962 p. [In Russian].
22. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. Минск: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси, 2008. 235 с.

Batin N.V. Computer statistical data analysis. Minsk, 2008. 235 p. [In Russian].

17. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2003; 34 (4-5): 325–337.

18. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга. *Морфология*. 2017; (6): 81–86.

Zimatkin S.M., Bon E.I. Dark neurons in the brain. *Morfologiya = Morphology*. 2017; (6): 81–86. [In Russian].

Сведения об авторах:

Наталья Евгеньевна Максимович, д.м.н., проф., e-mail: mne@grsmu.by

Елизавета Игоревна Бонь, к.б.н., e-mail: asphodela@list.ru

Элина Ивановна Троян, к.б.н., e-mail: elina8560@mail.ru

Никита Андреевич Валько, e-mail: sumeresto@gmail.com

Information about the authors:

Nataliya E. Maksimovich, doctor of medical science, professor, e-mail: mne@grsmu.by

Elizaveta I. Bon, candidate of biological science, e-mail: asphodela@list.ru

Elina I. Troyan, candidate of biological science, e-mail: elina8560@mail.ru

Nikita A. Valko, e-mail: sumeresto@gmail.com

Поступила в редакцию 30.12.2019

После доработки 30.04.2020

Принята к публикации 25.06.2020

Received 30.12.2019

Revision received 30.04.2020

Accepted 25.06.2020

Возможности радионуклидной визуализации HER2/neu-позитивного рака молочной железы с использованием радиофармпрепарата на основе рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29

О.Д. Брагина^{1,2}, В.И. Чернов^{1,2}, А.А. Медведева¹, Р.В. Зельчан^{1,2},
М.С. Ларькина^{2,3}, С.М. Деев^{2,4}, В.М. Толмачев^{2,5}

¹ *Национальный исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5*

² *Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, просп. Ленина, 30*

³ *Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

⁴ *Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10*

⁵ *Уппсальский университет
Швеция, Уппсала, Segerstedthuset, Dag Hammarskjölds väg, 7*

Резюме

До сих пор большой интерес представляет изучение рецептора эпидермального роста HER2/neu, гиперэкспрессия которого наиболее часто отмечается у больных раком молочной железы (РМЖ) (в 15–20 % случаев). Существующие методики для определения данного маркера имеют ряд существенных недостатков. В последние годы актуальным для проведения таргетной (направленной) радионуклидной визуализации является применение альтернативных каркасных белков, к одному из которых относится молекула DARPin (Design Ankyrin Repeat Protein). **Материал и методы.** В исследование были включены 4 пациентки с диагнозом РМЖ ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$), не получавшие на момент исследования системную терапию: у двух больных отмечалась гиперэкспрессия HER2/neu, у двух экспрессия выявлено не было. Статус HER2/neu определялся с применением иммуногистохимического метода исследования и FISH-анализа. Всем больным на этапе диагностики проводились внутривенное введение препарата ^{99m}Tc -DARPin9_29 с проведением сцинтиграфии в режиме «WholeBody» и однофотонная эмиссионная компьютерная томография через 2 ч после введения. **Результаты.** При анализе распределения радиофармацевтического препарата в органах через 2 ч после введения наибольшее накопление вещества определялось в печени и почках. Изучение показателя «опухоль/фон» в обеих группах больных показало, что его значения у больных с позитивным статусом рецептора HER2 более чем в 3 раза превосходят соответствующие величины в подгруппе больных с отрицательной экспрессией маркера. **Заключение.** По результатам предварительных исследований радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc -DARPin9_29 продемонстрировал существенные различия между больными с гиперэкспрессией и без экспрессии рецептора HER2/neu в опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, DARPin9_29, таргетная радионуклидная диагностика.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Брагина О.Д., e-mail: rungis@mail.ru

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Медведева А.А., Зельчан Р.В., Ларькина М.С., Деев С.М., Толмачев В.М. Возможности радионуклидной визуализации HER2/neu-позитивного рака молочной железы с использованием радиофармпрепарата на основе рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 35–43. doi: 10.15372/SSMJ20200405

Possibilities of radionuclide visualization of HER2/neu-positive breast cancer using a radiopharmaceutical based on recombinant targeting molecules DARPIn9_29

O.D. Bragina^{1,2}, V.I. Chernov^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, R.V. Zelchan^{1,2},
M.S. Larkina^{2,3}, S.M. Deyev^{2,4}, V.M. Tolmachev^{2,5}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of RAS
634009, Tomsk, Kooperativny ln., 5

² National Research Tomsk Polytechnic University, Russian Federation
634050, Tomsk, Lenina av., 30

³ Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia,
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

⁴ Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of RAS
117997, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10

⁵ Uppsala University
Sweden, Uppsala, Segerstedthuset, Dag Hammarskjölds väg, 7

Abstract

Epidermal growth receptor HER2/neu is still of great interest, the overexpression of which is most often observed in patients with breast cancer and accounts for 15–20 % of cases. Present methods of HER2/neu determination have a number of significant drawbacks. In recent years, alternative framework proteins are used for the targeted radionuclide imaging. Molecules of DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein) are one of representatives of scaffolds. Material and methods. The study included 4 breast cancer patients ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) who were not receiving systemic therapy at the time of the study: in 2 patients, HER2/neu overexpression was noted, in 2 patients – not detected. HER2/neu status was determined using an immunohistochemical method and a FISH assay. At the preclinical stage, radiopharmaceutical ^{99m}Tc-DARPIn9_29 was injected intravenously to all patients, «WholeBody» scintigraphy and single-photon emission computed tomography were performed 2 hours after injection. Results. The distribution of radiopharmaceuticals in organs 2 hours after injection revealed the greatest accumulation in the liver and kidneys. In studying of tumor/background indicator it was revealed that values of the studied parameter in patients with overexpression of HER2 receptors are more than 3 times higher than the values in the subgroup of patients with negative expression of this marker. Conclusion. According to the results of preliminary studies, the ^{99m}Tc-DARPIn9_29 demonstrated significant differences between tumors with and without HER2/neu overexpression.

Key words: breast cancer, DARPIn9_29, target radionuclide diagnostic.

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

Correspondence author: Bragina O.D., e-mail: rungis@mail.ru

Citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Medvedeva A.A., Zelchan R.V., Larkina M.S., Deyev S.M., Tolmachev V.M. Possibilities of radionuclide visualization of HER2/neu-positive breast cancer using a radiopharmaceutical based on recombinant targeting molecules DARPIn9_29. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 35–43. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200405

Введение

В настоящее время, несмотря на расширение спектра изучаемых молекулярных маркеров в онкологической практике, большой интерес по-прежнему прикован к рецептору эпидермального фактора роста HER2/neu, гиперэкспрессия которого определяется на поверхности опухолевых

клеток многих злокачественных образований, таких как рак желудка, яичников, простаты и пр. [1]. Однако наиболее часто повышенная экспрессия HER2/neu наблюдается у больных раком молочной железы (РМЖ) (в 15–20 % случаев). Данный тип опухоли ассоциируется с агрессивным течением заболевания, а также с неблагоприятным прогнозом относительно безрецидивной и

общей выживаемости [2]. Несомненно, важным остается тот факт, что гиперэкспрессия HER2/неу является показанием для назначения направленной терапии с использованием различных таргетных препаратов (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин), применение которых существенно изменяет прогноз при данной опухолевой патологии [3].

Наибольшее распространение для определения статуса HER2/неу получили иммуногистохимический метод исследования, а также флуоресцентная и хромогенная гибридизация *in situ* (FISH и CISH). Однако данные методики имеют ряд недостатков, к которым относятся невозможность выполнения исследования *in vivo* с определением распространенности опухолевого процесса: оценка основного опухолевого узла, регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов и тканей [4]; оценка случаев, связанных с гетерогенностью экспрессии рецептора HER2/неу в опухолевой ткани; необходимость выполнения инвазивных процедур (биопсия и/или хирургическое вмешательство), а также достаточно большая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов [5].

В настоящее время для диагностики злокачественных заболеваний все большее распространение получает таргетная (направленная) радионуклидная визуализация, главными преимуществами которой являются высокая специфичность к различным молекулярным мишеням и возможность определения как основного опухолевого узла, так и метастатических очагов [6–8]. На данном этапе развития молекулярных и генетических технологий для этих целей используются структуры, получившие название «альтернативных каркасных белков» [9, 10]. Основные преимущества таких молекулярных конструкций обусловлены их связыванием исключительно с таргетным антигеном для специфической локализации, отсутствием иммуногенности, стабильностью и возможностью быстрой химической модификации для проведения процессов мечения [11]. Существенным для медицинской визуализации являются также скорость связывания с мишенью и быстрое удаление несвязавшихся молекул из организма пациента для достижения высокого качества визуализации опухоли и сокращения временного промежутка между инъекцией и началом исследования [12].

Одним из представителей альтернативных каркасных белков является таргетная молекула DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein) [13–17], к главным особенностям которой относят небольшой размер (14–20 кДа) [18–20], стабильную структуру, высокую специфичность и аффин-

ность к антигену, а также значительно более низкую стоимость производства, обусловленную их экспрессией в бактериальных средах [20–23].

В рамках проекта «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата (РФП) на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией HER-2/неу» (ГК № 14.N08.11.0163) Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» был разработан новый РФП на основе меченных технецием- 99m рекомбинантных адресных молекул DARPIn $_9$ $_29$ для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований с гиперэкспрессией HER2/неу и выполнен полный комплекс его доклинических исследований [24–26].

Целью настоящего исследования является изучение возможности применения РФП ^{99m}Tc -DARPIn $_9$ $_29$ для выявления HER2-позитивного РМЖ у человека.

Материал и методы

В исследование было включено 4 больных РМЖ (T1-2N0-1M0), находившихся на лечении в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2019–2020 гг. и не получавших на момент исследования какой-либо системной терапии. У двух женщин отмечалась гиперэкспрессия HER2/неу, у двух маркер не выявлен. Средний возраст пациенток составил $51,3 \pm 4,6$ года. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 7 от 24.04.2017 г.). Критерии включения пациенток в исследование: впервые диагностированный, морфологически верифицированный РМЖ с экспрессией ($n = 15$) и без экспрессии ($n = 15$) HER2/неу стадии T1-4N0-3M0-1; общее состояние с оценкой по системе ECOC-ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие на участие в научном исследовании. Критерии исключения: выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелая сопутствующая патология; клаустрофобия; отказ от лечения.

Все больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 часов после введения РФП с оценкой жалоб пациентов, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела до введения препарата, через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции. Также у всех больных по стандартным методикам в условиях лаборатории НИИ онкологии Томского НИМЦ выполнялись общий и биохимический

анализы крови и общий анализ мочи до введения исследуемого соединения, через 48 ч и 7 дней.

Морфологические методы исследования.

На диагностическом этапе всем больным проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала первичного опухолевого узла по стандартным методикам. Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2019). Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала выполнялось с использованием антител фирмы Dako (США) к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1:500, кроличьи). При оценке результатов негативными считались случаи с отсутствием окрашивания или со слабым, прерывистым мембранным окрашиванием (категории 0 и 1+), положительными – случаи с сильным окрашиванием всей цитоплазматической мембраны более 10 % опухолевых клеток (категории 3+). При наличии от слабого до умеренного окрашивания всей цитоплазматической мембраны более 10 % опухолевых клеток (категории 2+) всем пациенткам выполнялся FISH-анализ по стандартной методике с использованием ДНК-зонда ERBB2(17q12)/SE17 (Kreatech, США). Результат реакции оценивался с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS (Carl Zeiss, Германия). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена *HER2/neu* и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2.

Радионуклидные методы исследования.

Препарат готовился непосредственно перед введением с использованием трикарбонильной методики, для чего в асептических условиях в набор «CRS Isolink» – Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария (в состав набора входят 2,9 мг натрия тетрабората декагидрата, 7,8 мг натрия карбоната, 4,5 мг динатрия боранокарбоната и 9,0 мг калия натрия тартрата тетрагидрата) добавлялось 500 мкл (4 ГБк) элюата $^{99m}\text{TcO}_4^-$ и после инкубирования в течение 30 мин при температуре 100° С [2, 25] 1 мл трикарбонильного технеция добавлялся к 1200 мкг DARPin9_29, смесь инкубировалась при температуре 40 °С в течение 60 мин (лабораторный регламент получения РФП ЛР-02069303-0217 от 03.02.2017 г.). Очистка полученного соединения от белковых примесей и не связавшихся с технецием молекул DARPin9_29 проводилась с использованием очистительных колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция) [24]. Полученный после очищения препарат разбавлялся в 10 мл 0,9%-го раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и после измерения активности медленно вводился пациенту внутривенно.

Синтез и очистка РФП осуществлялись в условиях отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Сцинтиграфия в режиме «WholeBody».

Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 (Siemens, Германия) в режиме «WholeBody» с использованием параллельных высокопрозрачных коллиматоров для энергии 140 КэВ в положении «лежа на спине» через 2 ч после введения со скоростью сканирования 15 см/мин. Срок 2 ч был выбран для начального этапа данного исследования, основываясь на результатах по изучению распределения ADAPT6, ближайшего аналога ^{99m}Tc -DARPin9_29, выполненных в условиях отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии [неопубликованные данные].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

выполнялась пациентам в положении «лежа на спине» через 2 ч после введения препарата, в поле зрения при котором входили голова, шея, аксиллярная область и грудная клетка до уровня бифуркации трахеи. Проводилась запись 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64 × 64 пикселя без аппаратного увеличения.

Обработка данных и используемые показатели.

При выполнении исследований полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E.Soft (Siemens, Германия), при этом изучался уровень аккумуляции препарата в основных органах и тканях путем обведения «зоны интереса» (ROI) на изображениях «Wholebody» в передней и задней проекциях. Биораспределение РФП было представлено в виде процента аккумуляции РФП в «зонах интереса» от показателя общего счета в обеих проекциях. Также оценивался характер накопления РФП в исследуемой области: симметричность, интенсивность, однородность накопления РФП; наличие и численность очаговых включений индикатора в исследуемом органе, регионарных лимфоузлах (патологическим считались асимметричные участки гиперфиксации РФП); наличие других очагов патологического включения РФП в пределах исследуемой области. Кроме этого в исследуемых группах рассчитывался количественный показатель «опухоль/фон», отражающий степень аккумуляции препарата в патологическом очаге по сравнению с интактными тканями. Указанный показатель оценивался путем обведения «зоны интереса» (ROI) опухоли на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией последней; в качестве «фона» использовались симметричные «зоны интереса» контрлатеральной молочной железы.

Результаты и их обсуждение

Активность препарата непосредственно перед введением больным составила $434 \pm 19,5$ МБк. Во время проведения исследования жалоб, изменений ЧСС, АД и температуры, а также изменений в показателях крови и мочи не выявлено. При изучении распределения РФП в органах через 2 ч после введения существенных различий между пациентками с положительным и отрицательным статусом HER2/неу не выявлено: наибольшее накопление вещества в обеих группах отмечалось в печени и почках (26,28 и 6,68 % от введенной дозы соответственно). Полученные результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1. Величина показателя «опухоль/фон» у больных с позитивным статусом рецептора HER2 более чем в 3 раза превосходит значения пациентов с отрицательной экспрессией данного маркера (табл. 2).

В качестве клинических примеров нами представлены данные обследования больных РМЖ: в одном случае выявлена гиперэкспрессия рецептора HER2/неу в опухолевой ткани (рис. 2), в другом – не обнаружена (рис. 3). При анализе данных, полученных при использовании препарата

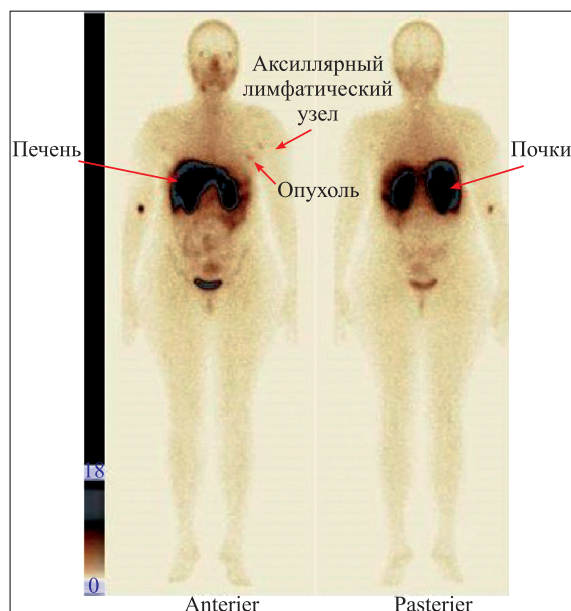


Рис. 1. Биораспределение препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9}_29$ в органах и тканях (в передней и задней проекциях) через 2 ч после введения у больной РМЖ

Fig. 1. Biodistribution of $^{99m}\text{Tc-DARPin9}_29$ in organs and tissues (in anterior and posterior projections) 2 hours after injection in breast cancer patient

Таблица 1. Распределение препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9}_29$ в органах и тканях (в передней и задней проекциях) через 2 ч после введения у больных РМЖ

Table 1. Biodistribution of $^{99m}\text{Tc-DARPin9}_29$ in organs and tissues (in anterior and posterior projections) 2 hours after injection in breast cancer patients

| Референсный орган | Суммарное количество импульсов в двух проекциях | Доля от показателя общего счета, % |
|------------------------------|---|------------------------------------|
| Надпочечники | $4391 \pm 247,4$ | $0,28 \pm 0,06$ |
| Головной мозг | $12\ 706 \pm 103,3$ | $0,81 \pm 0,09$ |
| Молочная железа | $625\ 68 \pm 1221,1$ | $3,98 \pm 1,27$ |
| Желчный пузырь | $9390 \pm 422,5$ | $0,59 \pm 0,05$ |
| Нижняя стенка толстой кишки | $12\ 737 \pm 437,2$ | $0,81 \pm 0,07$ |
| Тонкая кишка | $18\ 271 \pm 532,7$ | $1,12 \pm 0,6$ |
| Желудок | $13\ 159 \pm 316,3$ | $0,84 \pm 0,04$ |
| Верхняя стенка толстой кишки | $23\ 574 \pm 846,8$ | $1,49 \pm 0,61$ |
| Сердце | $7461 \pm 623,4$ | $0,47 \pm 0,09$ |
| Почки | $255\ 938 \pm 9134,2$ | $26,28 \pm 7,41$ |
| Печень | $196\ 518 \pm 1041,9$ | $6,68 \pm 2,31$ |
| Легкие | $90\ 009 \pm 2150,9$ | $5,72 \pm 1,53$ |
| Яичники | $1385 \pm 211,1$ | $0,09 \pm 0,007$ |
| Поджелудочная железа | $7439 \pm 327,3$ | $0,47 \pm 0,06$ |
| Кожа | $167\ 188 \pm 2235,7$ | $10,62 \pm 3,65$ |
| Селезенка | $4297 \pm 226,7$ | $0,27 \pm 0,05$ |
| Тимус | $2422 \pm 121,6$ | $0,15 \pm 0,009$ |
| Щитовидная железа | $2407 \pm 114,5$ | $0,15 \pm 0,006$ |
| Мочевой пузырь | $21248 \pm 641,4$ | $1,35 \pm 0,86$ |
| Матка | $1309 \pm 98,7$ | $0,08 \pm 0,0008$ |
| Мышцы | $26\ 786 \pm 2163,1$ | $1,06 \pm 0,12$ |
| Все тело | $1\ 573\ 572 \pm 34721,4$ | |

Таблица 2. Соотношение «опухоль/фон» основного опухолевого узла у больных РМЖ через 2 ч после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$

Table 2. Tumor/background indicator of tumor in breast cancer patients 2 hours after injection of $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$

| Статус HER2/neu | Суммарное количество импульсов в опухоли | Суммарное количество импульсов в фоновом участке | Показатель «опухоль/фон» |
|-----------------|--|--|--------------------------|
| Позитивный | 5541 | 560 | 9,8 |
| | 4985 | 521 | 9,5 |
| Негативный | 1831 | 502 | 3,6 |
| | 1643 | 431 | 3,8 |

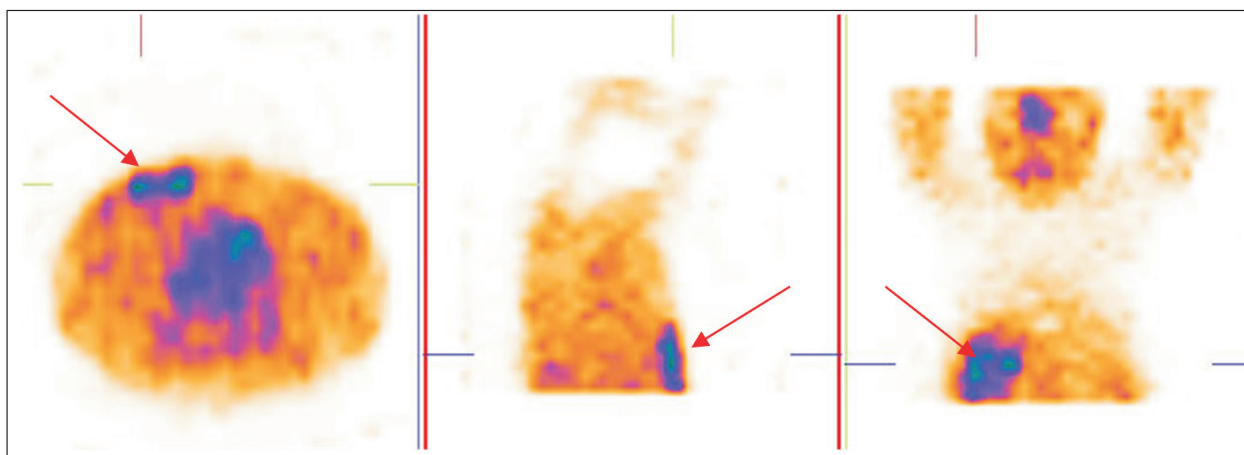


Рис. 2. Данные ОФЭКТ пациентки с позитивным статусом HER2/neu через 2 ч после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: высокая интенсивность накопления индикатора в центральных отделах левой молочной железы (стрелки указывают на опухоль в левой молочной железе)

Fig. 2. SPECT in HER2-positive breast cancer patient 2 hours after injection of $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: visualization of high radiopharmaceutical accumulation in central part of left breast cancer (arrows indicate tumor in left breast cancer)

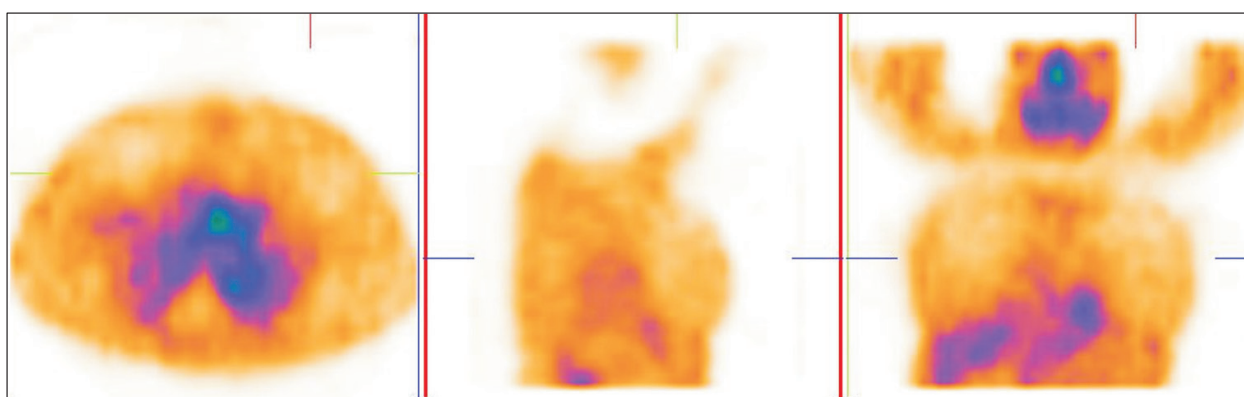


Рис. 3. Данные ОФЭКТ пациентки с отрицательным статусом HER2/neu через 2 ч после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: отсутствие накопления препарата в проекции опухоли в верхненаружном квадранте левой молочной железы

Fig. 3. SPECT in HER2-negative breast cancer patient 2 hours after injection of $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: radiopharmaceutical do not accumulates in tumor projection in upper outer quadrant of left breast cancer

^{99m}Tc -DARPin9_29, у первой больной отмечалось высокое накопление соединения в проекции опухоли в центральном отделе левой молочной железы, что соответствовало данным других обследований; во втором случае опухоль практически не визуализировалась.

Обсуждение

По результатам предварительных исследований РФП ^{99m}Tc -DARPin9_29 продемонстрировал существенные различия между больными как с экспрессией рецептора HER2 в опухолевой ткани, так и без нее. Не оставляет сомнений факт необходимости дальнейшего набора пациентов, продолжения анализа в отношении распределения изучаемого препарата в органах и тканях и накопления в опухолевых очагах на различных временных точках, а также включения в анализ дополнительных параметров, например «опухоль/печень», для изучения возможности диагностики метастатического поражения печени у данной категории пациенток.

На сегодняшний день в мировой литературе имеются лишь единичные исследования по визуализации злокачественных опухолей с гиперэкспрессией HER2/neu с помощью каркасных белков. В частности, завершены I и II фазы клинических исследований для меченого аффибоди, которые показали хорошую переносимость и отсутствие высокой лучевой нагрузки у пациентов. Также применение данных препаратов возможно для детекции метастазов, экспрессирующих белок, и для дифференциации метастазов с высокой и низкой экспрессией целевых рецепторов. В то же время авторам не удалось получить РФП на основе наиболее распространенного и доступного в мировой ядерной медицине ^{99m}Tc для использования в рутинной клинической практике [27].

Таким образом, при дальнейших положительных результатах исследования, возможно, в будущем препарат ^{99m}Tc -DARPin9_29 можно будет рассматривать в качестве перспективного дополнительного метода диагностики РМЖ с гиперэкспрессией рецептора HER2/neu.

Список литературы / References

1. Telugu R.B., Chowhan A.K., Rukmangadha N., Patnayak R., Phaneendra B.V., Prasad B.C., Reddy M.K. Human epidermal growth factor receptor 2/neu protein expression in meningiomas: An immunohistochemical study. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2016; 7 (4): 526–531. doi: 10.4103/0976-3147.188640
2. Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., Saveleva O., Tashireva L., Kaigorodova E., Perelmuter V., Telegina N., Denisov E., Bragina O., Slonimskaya E., Choynzonov E. Clinicopathological features of non-specific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Exp. Oncol.* 2016; 38 (2): 122–127. doi: 10.31768/2312-8852.2016.38(2):122-127
3. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer C.E.Jr., Davidson N.E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P.A., Swain S.M., Pisansky T.M., Fehrenbacher L., Kutteh L.A., Vogel V.G., Visscher D.W., Yothers G., Jenkins R.B., Brown A.M., Dakhil S.R., Mamounas E.P., Lingle W.L., Klein P.M., Ingle J.N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684. doi: 10.1056/NEJMoa052122
4. Orlando L., Viale G., Bria E., Lutrino E.S., Sperduti I., Carbognin L., Schiavone P., Quaranta A., Fedele P., Calio C., Calvani N., Criscuolo M., Ciniere S. Discordance in pathology report after central pathology review: Implications for breast cancer adjuvant treatment. *Breast.* 2016; 30: 151–155. doi: 10.1016/j.breast.2016.09.015
5. Zahid M., Khan S., Khan R., Shireen A., Fatima S. Detection of Her2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization technique. *Pathology.* 2016; 48 (1): 163–170. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.447
6. Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2017; 62 (3): 42–49.
7. Chernov V.I., Bragina O.D., Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Skuridin V.S. Labeled somatostatin analogues in theranostics of neuroendocrine tumors. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017; 62 (3): 42–49. [In Russian].
8. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choynzonov E.L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 25–33. [In Russian]. doi: 1682-0363-2018-1-220-231
9. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D., Varlamova N.V., Skuridin V.S. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications, PC 2016: Proceedings of the In-*

ternational conference on physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications. 2016; 1760: 020012. doi: 10.1063/1.4960231

9. Garousi J., Honarvar H., Andersson K.G., Mitran B., Orlova A., Buijs J., Löfblom J., Frejd F.Y., Tolmachev V. Comparative evaluation of affibody molecules for radionuclide imaging of *in vivo* expression of carbonic anhydrase IX. *Mol Pharm.* 2016; 13 (11): 3676–3687. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00502

10. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларькина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюл. сиб. мед.* 2019; 18 (3): 125–133. doi: 1682-0363-2019-3-125-133

Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Larkina M.S. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian medicine.* 2019; 18 (3): 125–133. [In Russian]. doi: 1682-0363-2019-3-125-133

11. Nicholes N., Date A., Beaujean P., Hauk P., Kanwar M., Ostermeier M. Modular protein switches derived from antibody mimetic proteins. *Protein Eng. Des. Sel.* 2016; 29: 77–85. doi: 10.1093/protein/gzv062

12. Tolmachev V., Orlova A., Andersson K. Methods for radiolabelling of monoclonal antibodies. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1060: 309–330. doi: 10.1007/978-1-62703-586-6_16

13. Stumpp M.T., Binz H.K., Amstutz P. DARPins: A new generation of protein therapeutics. *Drug Discov. Today.* 2008; 13 (15): 695–701. doi: 10.1016/j.drudis.2008.04.013

14. Binz H.K., Stumpp M.T., Forrer P., Amstutz P., Pluckthun A. Designing repeat proteins: well-expressed, soluble and stable proteins from combinatorial libraries of consensus ankyrin repeat proteins. *J. Mol. Biol.* 2003; 332: 489–503. doi:10.1016/s0022-2836(03)00896-9

15. Goldstein R., Sosabowski J., Livanos M., Leyton J., Vigor K., Bhavsar G., Nagy-Davidescu G., Rashid M., Miranda E., Yeung J., Tolner B., Plückthun A., Mather S., Meyer T., Chester K. Development of the designed ankyrin repeat protein (DARPin) G3 for HER2 molecular imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (2): 288–301. doi: 10.1007/s00259-014-2940-2

16. Boersma Y.L., Pluckthun A. DARPins and other repeat protein scaffolds: advances in engineering and applications. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2011; 22: 849–857. doi: 10.1016/j.copbio.2011.06.004

17. Hanenberg M., McAfoose J., Kulic L., Welt T., Wirth F., Parizek P., Strobel L., Catterpoel S., Späni C., Derungs R., Maier M., Plückthun A., Nitsch R.M. Amyloid- β peptide-specific DARPins as a novel class of potential therapeutics for Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* 2014; 26: 27080–27089. doi: 10.1074/jbc.M114.564013

18. Hausammann S., Vogel M., Kremer J.A., Lacroix-Desmazes S., Stadler B.M., Horn M.P. Designed ankyrin repeat proteins: a new approach to mimic complex antigens for diagnostic purposes? *PLoS One.* 2013; 8: 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0060688

19. Houlihan G., Gatti-Lafronconi P., Lowe D., Holfelder F. Directed evolution of anti-HER2 DARPins by SNAP display reveals stability/function trade-offs in the selection process. *Protein Eng. Des. Sel.* 2015; 28 (9): 269–279. doi: 10.1093/protein/gzv029

20. Kramer L., Renko M., Završnik J., Turk D., Seeger M.A., Vasiljeva O., Grütter M.G., Turk V., Turk B. Non-invasive *in vivo* imaging of tumour-associated cathepsin B by a highly selective inhibitory DARPin. *Theranostics.* 2017; 8: 2806–2821. doi: 10.7150/thno.19081

21. Moody P., Chudasama V., Nathani R.I., Maruani A., Martin S., Smith M.B., Caddick S. A rapid, site-selective and efficient route to the dual modification of DARPins. *Chem. Commun. (Camb.).* 2014; 50 (38): 4898–4900. doi: 10.1039/c4cc00053f

22. Plückthun A. Designed ankyrin repeat proteins (DARPins): binding proteins for research, diagnostics, and therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 489–511. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654

23. Tamaskovic R., Simon M., Stefan N., Schwill M., Plückthun A. Designed ankyrin repeat proteins (DARPins) from research to therapy. *Methods Enzymol.* 2012; 503: 101–134. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654

24. Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M., Garousi J., Chernov V., Bragina O., Orlova A., Tolmachev V., Deyev S.M. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc -labeled DARPinG3. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 9405. doi: 10.1038/s41598-019-45795-8

25. Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С., Скуридин В.С., Деев С.М., Зельчан Р.В., Булдаков М.А., Подрезова Е.В., Белоусов М.В. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her2/neu. *Бюл. сиб. мед.* 2017; 16 (3): 25–33. doi: 1682-0363-2017-3-25-33

Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Chernov V.I., Yusubov M.S., Skuridin V.S., Deyev S.M., Zel'chan R.V., Buldakov M.A., Podrezova E.V., Belousov M.V. The development of a highly specific radiochemical compound based on labeled ^{99m}Tc recombinant molecules for targeted imaging of cells with the overexpression of Her2/neu. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 25–33. [In Russian]. doi: 1682-0363-2017-3-25-33

26. Vorobyeva A., Bragina O., Altai M., Mitran B., Orlova A., Shulga A., Proshkina G., Chernov V., Tolmachev V., Deyev S. Comparative evaluation of radi-

iodine and technetium-labeled DARPIn 9_29 for radionuclide molecular imaging of HER2 expression in malignant tumors. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2018; 2018: 6930425. doi: 10.1155/2018/6930425

27. Sandberg D., Tolmachev V., Velikyan I., Olofsson H., Wennborg A., Feldwisch J., Carlsson J., Lind-

man H., Sörensen J. Intra-image referencing for simplified assessment of HER2-expression in breast cancer metastases using the affibody molecule ABY-025 with PET and SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 44 (8): 1337–1346. doi: 10.1007/s00259-017-3650-3

Сведения об авторах:

Ольга Дмитриевна Брагина, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5281-7758, e-mail: ungis@mail.ru

Владимир Иванович Чернов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5524-9546, e-mail: chernov@tnimc.ru

Анна Александровна Медведева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5840-3625, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

Роман Владимирович Зельчан, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4568-1781, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Мария Сергеевна Ларькина, к.ф.н., ORCID: 0000-0003-1176-2441, e-mail: marialarkina@mail.ru

Сергей Михайлович Деев, д.б.н., проф., член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-3952-0631, e-mail: biomem@mail.ru

Владимир Максимилианович Толмачев, проф., ORCID: 0000-0002-6122-1734, e-mail: Vladimir.tolmachev@igp.uu.se

Information about the authors:

Olga D. Bragina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5281-7758, e-mail: ungis@mail.ru

Vladimir I. Chernov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5524-9546, e-mail: chernov@tnimc.ru

Anna A. Medvedeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5840-3625, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

Roman V. Zelchan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4568-1781, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Maria S. Larkina, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-1176-2441, e-mail: marialarkina@mail.ru

Sergei M. Deyev, doctor of biological sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-3952-0631, e-mail: biomem@mail.ru

Vladimir M. Tolmachev, professor, ORCID: 0000-0002-6122-1734, e-mail: Vladimir.tolmachev@igp.uu.se

Поступила в редакцию 20.04.2020

После доработки 05.06.2020

Принята к публикации 24.06.2020

Received 20.04.2020

Revision received 05.06.2020

Accepted 24.06.2020

Тиреоидный статус мужчин с острой инфекционной деструкцией легкого

С.Н. Ермашкевич, В.И. Петухов, М.В. Кунцевич, В.В. Янголенко, Л.В. Тихонова

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, просп. Фрунзе, 27*

Резюме

Цель исследования – изучить показатели тиреоидного статуса у мужчин с острой инфекционной деструкцией легкого (ОИДЛ) в зависимости от формы заболевания и наличия его осложнений. **Материал и методы.** У 80 мужчин с ОИДЛ и 30 здоровых добровольцев методом радиоиммунного анализа изучено содержание общего трийодтиронина (T_3), общего тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у мужчин с ОИДЛ, независимо от формы заболевания и его осложнений, происходит снижение уровня T_3 в сыворотке крови, обусловленное уменьшением периферической конверсии тиреоидных гормонов. При осложнении ОИДЛ сепсисом снижается продукция T_4 щитовидной железой (ЩЖ). Уровень T_4 в сыворотке крови коррелирует с наличием сепсиса у мужчин с ОИДЛ ($r_s = -0,49$; $p = 0,000003$). Пороговое значение вероятности наличия сепсиса у мужчин с ОИДЛ для концентрации T_4 в сыворотке крови составляет $\leq 95,5$ нмоль/л с чувствительностью 100 % и специфичностью 62,5 %. Функция ЩЖ у мужчин с ОИДЛ остается нормальной у 25 % (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ): 16–34) пациентов, в остальных случаях она представлена: первичным гипотиреозом – у 11 % (95 % ДИ: 4–18), синдромом нетиреоидных заболеваний (СНТЗ) I типа – у 44 % (95 % ДИ: 33–55), СНТЗ II типа – у 11 % (95 % ДИ: 4–18), СНТЗ V типа – у 9 % больных (95 % ДИ: 3–15). СНТЗ II типа сопровождается наибольшей летальностью ($p_{\text{fisher}} = 0,0015$). Концентрация T_4 в сыворотке крови коррелирует с показателем летальности у мужчин с ОИДЛ ($r_s = -0,37$; $p = 0,00082$). Пороговое значение вероятности летального исхода у мужчин с ОИДЛ для концентрации T_4 в сыворотке крови составляет $\leq 70,1$ нмоль/л с чувствительностью 68,7 % и специфичностью 78,1 %. Полученные данные указывают на целесообразность мониторинга и анализа показателей тиреоидного статуса у мужчин с ОИДЛ для диагностики сепсиса и прогноза исхода заболевания.

Ключевые слова: острая инфекционная деструкция легкого, острый абсцесс легкого, гангрена легкого, сепсис, трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, гипотиреоз, синдром нетиреоидных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках задания 3.39 «Разработать и внедрить комплекс мероприятий по диагностике и лечению метаболических нарушений при острых инфекционных деструкциях легких» подпрограммы 3 «Новые технологии купирования заболеваний» Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», финансируемой Министерством здравоохранения Республики Беларусь (госрегистрация № 20190175 от 14.03.2019 г.).

Автор для переписки: Ермашкевич С.Н., e-mail: ermashkevich_sn@tut.by

Для цитирования: Ермашкевич С.Н., Петухов В.И., Кунцевич М.В., Янголенко В.В., Тихонова Л.В. Тиреоидный статус мужчин с острой инфекционной деструкцией легкого. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 44–52. doi: 10.15372/SSMJ20200406

Thyroid status of males with acute infectious pulmonary destruction

S.N. Ermashkevich, V.I. Petukhov, M.V. Kuntsevich, V.V. Yangolenko, L.V. Tikhonova

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze av., 27*

Abstract

The aim of the study was to investigate the indicators of the thyroid status in males with acute infectious pulmonary destruction (AIPD), depending on the disease form and the presence of complications. **Material and methods.** The serum levels of total triiodothyronine (T_3), total thyroxine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were measured

by radioimmunoassay in 80 males with AIPD and 30 healthy males volunteers. **Results.** T_3 serum level is decreased in males with AIPD and is not depended on the disease form and complications. T_3 serum level reduction is occurred due to decrease of peripheral conversion of thyroid hormones. If AIPD is complicated by sepsis, then T_4 production is reduced. T_4 serum level correlates with the presence of sepsis in males with AIPD ($r_s = -0.49$; $p = 0.000003$). The sepsis probability threshold in males with AIPD for value T_4 is ≤ 95.5 nmol/L with a sensitivity of 100 % and a specificity of 62.5 %. Thyroid function remains normal in 25 % (95 % CI: 16–34) of males with AIPD, in other cases it is represented by: primary hypothyroidism – in 11 % (95 % CI: 4–18), nonthyroidal illness syndrome (NTIS) type I – in 44 % (95 % CI: 33–55), NTIS type II – in 11 % (95 % CI: 4–18), NTIS type V – in 9 % (95 % CI: 3–15). NTIS type II is associated with the highest mortality rate ($p_{\text{Fisher}} = 0.0015$). T_4 serum levels correlate with mortality in males with AIPD ($r_s = -0.37$; $p = 0.00082$). The mortality probability threshold in males with AIPD for value T_4 is ≤ 70.1 nmol/L with a sensitivity of 68.7 % and a specificity of 78.1 %. The obtained data indicates the advisability of monitoring and analysis of the thyroid status indicators in males with AIPD for the diagnosis of sepsis and prognosis of the disease outcome.

Key words: acute infectious pulmonary destruction, lung abscess, lung gangrene, sepsis, triiodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, hypothyroidism, nonthyroidal illness syndrome.

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

Source of financing. The study was performed as a part of Task 3.39 «To develop and to implement set of activities for the diagnosis and treatment of metabolic disorders in acute infectious pulmonary destructions» of Subprogram 3 «New technologies for coping with diseases» State Scientific Research Program «Fundamental and applied sciences to medicine» financed by the Ministry of Health of the Republic of Belarus (№ state registration 20190175 of 14.03.2019 year).

Correspondence author: Ermashkevich S.M., e-mail: ermashkevich_sn@tut.by

Citation: Ermashkevich S.N., Petukhov V.I., Kuntsevich M.V., Yangolenko V.V., Tikhonova L.V. Thyroid status of males with acute infectious pulmonary destruction. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 44–52. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200406

Введение

В последнее время собраны доказательства существования некоторых механизмов влияния дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) на развитие и/или неблагоприятное течение ряда распространенных и тяжелых заболеваний [1]. Нередко при тяжело протекающих соматических заболеваниях возникают изменения уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных гормонов в крови в отсутствие органического поражения самой ЩЖ. В литературе для обозначения данного состояния используется целый ряд терминов – «синдром нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ), «эутиреоидный патологический синдром», «синдром эутиреоидной слабости», «синдром псевдодисфункции щитовидной железы» и другие [2– 4].

Согласно существующим на сегодняшний день подходам к регламентации основных патогенетических вариантов СНТЗ, выделяют следующие его типы: I тип – характеризуется изолированным снижением уровня трийодтиронина (T_3) («синдромом низкого T_3 »); II тип – сопровождается уменьшением уровня T_3 и тироксина (T_4) («синдром низкого T_4 »); III тип – вариант с высоким содержанием T_4 и/или T_3 («синдром высокого T_4 »); IV тип – изолированное снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) («синдром низкого

ТТГ»); V тип – изолированное повышение концентрации ТТГ («синдром высокого ТТГ») [3, 5].

Развитие СНТЗ при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсисе, проявляющееся снижением продукции тиреоидных гормонов, значительноотягощает состояние пациента и является плохим прогностическим признаком [6]. Изучение изменений тиреоидного статуса при различных по этиологии заболеваниях и сопоставление их с другими клиническими и лабораторными показателями позволило выделить уровни риска летального исхода в зависимости от степени снижения концентрации T_4 в сыворотке крови. Эти данные убедительно доказывали правоту той точки зрения, что СНТЗ, вероятнее всего, является звеном патогенеза критических состояний и его следует рассматривать как патологический, а не компенсаторно-приспособительный процесс [7, 8].

Несмотря на большое количество работ, направленных на изучение рассматриваемой проблемы при различной соматической патологии, в настоящее время отсутствуют данные, характеризующие особенности функционального состояния ЩЖ при острых инфекционных деструкциях легких (ОИДЛ). Это обусловило цель нашего исследования – изучить показатели тиреоидного статуса у мужчин с ОИДЛ в зависимости от формы заболевания и наличия его осложнений.

Материал и методы

Обследовано 80 мужчин с ОИДЛ в возрасте от 29 до 84 лет (медиана (Me) – 54,5 года, нижний и верхний квартили ([LQ; UQ]) [44; 61,5] лет), находившихся на лечении в торакальном гнойном хирургическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по октябрь 2019 г. Критериями включения пациентов в исследование являлись: мужской пол; формы, варианты и осложнения ОИДЛ, требующие хирургического лечения или обследования и динамического наблюдения в условиях специализированного хирургического отделения для определения дальнейшей тактики ведения; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения (невключения) из исследования были: хронический абсцесс легкого, специфическое инфекционное поражение легких (туберкулез, аспергиллез и др.), нагноившиеся кисты легких, бронхоэктатическая болезнь, рак легкого, отказ пациента от участия в исследовании. Выборка включает в себя всех пациентов мужского пола с ОИДЛ, обследованных и пролеченных в торакальном гнойном хирургическом отделении УЗ «ВОКБ» за указанный период. Выбор мужчин в качестве объекта исследования обусловлен тем, что в структуре заболеваемости ОИДЛ их доля составляет от 67 до 88,3 % [9, 10].

Длительность заболевания на момент поступления в отделение у мужчин с ОИДЛ составляла от 1 до 8 (3 [2; 4]) недель. Острый абсцесс легкого был диагностирован у 14 из 80 пациентов (18 %), гангренозный абсцесс легкого – у 24 (30 %), гангрена легкого – у 42 (53 %).

Осложнения ОИДЛ выявлены у 67 из 80 (84 %) пациентов. Эмпиема плевры диагностирована у 40 из 80 (50 %) пациентов, из них в 8 наблюдениях (20 % от всех эмпием плевры) был пиопневмоторакс, ССВО (согласно критериям согласительной конференции американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины [11]) – у 43 (54 %), сепсис (на основании определений и критериев Третьего Международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) [12]) – у 16 (20 %), септической шок – у 4 (5 %), гнойно-резорбтивное истощение и кахексия – у 11 (14 %), кровохарканье – у 3 (4 %).

Сопутствующая патология диагностирована у 69 из 80 (86 %) пациентов, из них: хроническая обструктивная болезнь легких – у 50 из 80 (63 %), бронхиальная астма – у 2 (3 %), ишемическая болезнь сердца – у 22 (28 %), артериальная гипертензия – у 17 (21 %), сахар-

ный диабет – у 6 (8 %), алкогольная болезнь – у 19 (24 %) (в том числе с хроническим алкогольным панкреатитом – у 8 (10 %), гепатопатией – у 4 (5 %), миокардиодистрофией – у 1 (1 %), энцефалопатией – у 2 (3 %), полинейропатией – у 3 (4 %)), хронический пиелонефрит – у 2 (3 %), хронический вирусный гепатит В и/или С – у 4 (5 %), ВИЧ-инфекция – у 1 (1 %), алиментарное ожирение – у 3 (4 %), желчно-каменная болезнь – у 1 (1 %), посттромбофлебитический синдром – у 1 (1 %), гастродуоденальные язвы – у 2 (3 %), болезнь Бехтерева – у 1 (1 %), выпадение прямой кишки – у 1 (2 %).

Для получения данных о содержании T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке крови в норме обследовано 30 практически здоровых добровольцев в возрасте от 29 до 66 лет (52 [42; 55] года). Критериями включения в исследование для них были: мужской пол, возраст от 29 лет, отсутствие каких-либо жалоб на состояние здоровья и острых или хронических заболеваний, подтвержденное регулярными комплексными профилактическими медицинскими осмотрами, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения для здоровых добровольцев: отказ от участия в исследовании, наличие жалоб на состояние здоровья, острые или хронические заболевания, периодический или постоянный прием каких-либо лекарственных средств, злоупотребление алкогольными напитками. Мужчины с ОИДЛ и здоровые добровольцы не различались по возрасту ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,069$) и распределению по возрастным периодам ($U = 1008,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,20$), согласно схемы возрастной периодизации Международного симпозиума по возрастной физиологии [13].

У лиц, включенных в исследование, определяли концентрацию общего T_3 , общего T_4 и ТТГ в сыворотке крови. Забор образцов венозной крови для анализа выполняли в 8 часов утра натощак: у мужчин с ОИДЛ – на следующие сутки после поступления в отделение; у здоровых добровольцев – в день обследования. Определение уровня гормонов в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом радиоиммунологического анализа на автоматическом гамма-счетчике Wallac Wizard 1470 (PerkinElmer Inc., Финляндия) с использованием наборов реагентов РИА- T_3 -СТ, РИА- T_4 -СТ и ИРМА-ТТГ-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Беларусь) в соответствии с инструкциями по применению производителя. На основании полученных результатов рассчитывали соотношение T_3/T_4 – индекс периферической конверсии [14].

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде абсолютных величин и процентов с расчетом для них 95 % ДИ, Me, LQ и UQ, минимальных (min) и максимальных (max) значений. Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Сравнение по количественным признакам между двумя независимыми группами проводили с применением U-критерия Манна – Уитни, между тремя и более – с помощью H-теста Краскела – Уоллиса. При сравнении качественных данных в двух независимых группах использовали двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (χ^2_{Yates}), в трех и более – H-тест Краскела – Уоллиса ANOVA. Величину и значимость корреляции между количественными величинами вычисляли с использованием r-критерия Спирмена (r_s) с расчетом 95 % ДИ. Для определения степени влияния отдельных факторов на изучаемую величину и поиска зависимостей между полученными данными использовали многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Пороговый уровень анализируемого параметра с лучшими показателями прогностической значимости для определения вероятности события устанавливали на основании ROC-анализа с использованием бесплатной версии программы MedCalc® 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Уровень значимости «p» принимали равным 0,05. При значениях $p \leq 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми, при $0,05 < p \leq 0,1$ – обнаруженными на уровне статистической тенденции.

Результаты и их обсуждение

Характеристика показателей тиреоидного статуса здоровых мужчин-добровольцев и мужчин с различными формами ОИДЛ приведена в табл. 1. У мужчин с ОИДЛ по сравнению со здоровыми добровольцами происходило статистически значимое уменьшение уровня T_3 в сыворотке крови. Так, концентрация T_3 в сыворотке крови ниже 1,20 нмоль/л была определена у 50 из 80 (63 %; 95 % ДИ: 52–73) мужчин с ОИДЛ. Это было обусловлено снижением конверсии T_4 в T_3 , что подтверждалось отсутствием статистически значимых различий по содержанию T_4 и ТТГ в сыворотке крови пациентов сравниваемых групп, а также статистически значимым падением значения соотношения T_3/T_4 у мужчин с ОИДЛ. По содержанию T_3 , T_4 , ТТГ в сыворотке крови и соот-

Таблица 1. Характеристика показателей тиреоидного статуса здоровых мужчин-добровольцев и мужчин с различными формами ОИДЛ, Me (LQ; UQ) (min–max)

Table 1. Characteristic of thyroid status indicators in healthy males-volunteers and males with various forms of acute infectious pulmonary destruction, Me (LQ; UQ) (min–max)

| Показатель | Границы нормальных значений* | Здоровые мужчины-добровольцы (n = 30) | Мужчины с ОИДЛ | | | | Значимость различий показателей здоровых мужчин-добровольцев и всех мужчин с ОИДЛ (p) |
|----------------------------|------------------------------|---|---|--|---|---|---|
| | | | с острым абсцессом легкого (n = 14) | с острым гангренозным абсцессом легкого (n = 24) | с гангреной легкого (n = 42) | все формы заболевания (n = 80) | |
| Содержание T_3 , нмоль/л | 1,2–2,8 | 2,24 [1,99; 2,70] (0,75–3,02) | 1,08 [0,75; 1,44] (0,64–2,95) | 1,13 [0,76; 1,36] (0,09–2,05) | 0,10 [0,55; 1,45] (0,01–1,98) | 1,07 [0,72; 1,40] (0,01–2,95) | 0,00 |
| Содержание T_4 , нмоль/л | 60–160 | 94,34 [86,89; 109,99] (59,79–124,72) | 98,49 [71,39; 114,83] (57,60–143,72) | 99,61 [73,60; 116,91] (13,49–153,35) | 84,70 [60,66; 109,46] (15,71–144,60) | 96,22 [65,70; 115,21] (13,49–153,35) | 0,35 |
| T_3/T_4 | – | 0,023 [0,020; 0,031] (0,009–0,034) | 0,014 [0,008; 0,017] (0,006–0,022) | 0,011 [0,010; 0,013] (0,001–0,098) | 0,011 [0,008; 0,016] (–0,000–0,065) | 0,012 [0,008; 0,015] (–0,000–0,098) | 0,00 |
| Содержание ТТГ, мМЕ/л | 0,17–4,05 | 2,03 [1,76; 2,56] (1,22–5,32) | 2,11 [1,61; 3,38] (0,89–7,04) | 2,09 [1,10; 3,17] (0,19–10,28) | 2,44 [1,76; 3,51] (0,36–13,07) | 2,35 [1,60; 3,40] (0,19–13,07) | 0,35 |

Примечание. * – в соответствии с инструкциями по применению наборов реагентов производителей.

Таблица 2. Характеристика показателей тиреоидного статуса мужчин с ОИДЛ в зависимости от наличия осложнений, Me (LQ; UQ] (min-max)

Table 2. Characteristic of thyroid status indicators in males with acute infectious pulmonary destruction depending on the presence of complications, Me (LQ; UQ] (min-max)

| Показатель | Осложнения ОИДЛ | | | | | Значимость различий показателей между анализируемыми группами (p) | |
|-------------------------------------|---|---|--|--|---------------------------------------|---|----------------------------------|
| | без эмпиемы плевры, ССВО и сепсиса (n = 13) | эмпиема плевры без ССВО и сепсиса (n = 8) | ССВО без эмпиемы (n = 23) | эмпиема плевры и ССВО (n = 20) | сепсис без эмпиемы плевры (n = 4) | | эмпиема плевры и сепсис (n = 12) |
| Содержание T ₃ , нмоль/л | 1,13 [0,91; 1,84] (0,49–2,95) | 0,75 [0,62; 1,47] (0,09–1,76) | 1,24 [0,75; 1,36] (0,20–2,04) | 1,06 [0,70; 1,30] (0,06–1,81) | 0,91 [0,55; 1,32] (0,44–1,47) | 0,77 [0,45; 1,10] (0,01–1,85) | 0,28 |
| Содержание T ₄ , нмоль/л | 96,93 [83,02; 121,96] (48,72–153,35) | 100,69 [79,64; 111,40] (58,11–142,36) | 107,55 [78,12; 114,83] (13,49–136,90) | 104,12 [63,83; 117,89] (43,49–144,60) | 61,89 [41,08; 72,93] (20,48–83,74) | 60,02 [42,10; 74,90] (15,71–95,50) | 0,015 |
| T ₃ /T ₄ | 0,012 [0,010; 0,014] (0,008–0,023) | 0,010 [0,005; 0,014] (0,001–0,017) | 0,012 [0,009; 0,015] (0,002–0,098) | 0,010 [0,008; 0,014] (0,001–0,022) | 0,018 [0,012; 0,023] (0,011–0,024) | 0,014 [0,007; 0,025] (~0,000–0,065) | 0,45 |
| Содержание ТТГ, мМЕ/л | 2,52 [1,78; 3,73] (0,89–7,64) | 3,23 [2,19; 4,64] (0,64–5,2) | 2,04 [1,07; 2,98] (0,19–6,80) | 2,29 [1,84; 3,92] (0,36–10,28) | 2,23 [1,51; 2,93] (0,99–3,42) | 2,48 [1,57; 3,85] (0,71–13,07) | 0,53 |

ношению T₃/T₄ мужчины с различными формами ОИДЛ статистически значимо не различались.

В табл. 2 показатели тиреоидного статуса мужчин с ОИДЛ систематизированы в зависимости от наличия осложнений заболевания. Группы пациентов, ранжированные по характеру осложнений ОИДЛ, статистически значимо различались между собой по уровню T₄ в сыворотке крови и не отличались по другим исследуемым показателям. У мужчин с ОИДЛ, осложненной сепсисом (n = 16), содержание T₄ в сыворотке крови было статистически значимо меньше (p = 0,00012), чем у пациентов с ОИДЛ без сепсиса (n = 64). Так, концентрация T₄ в сыворотке крови менее 60,00 нмоль/л была определена у 7 из 16 мужчин с ОИДЛ, осложненной сепсисом, и только в 5 из 64 (8 %; 95 % ДИ: 1–14) случаев заболевания без него (p = 0,0013). Также выявлена статистически значимая обратная корреляция умеренной силы (r = -0,49 (95 % ДИ: -0,65...-0,29); p = 0,000003) между уровнем T₄ в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ и наличием у них сепсиса.

Методом ROC-анализа определено пороговое значение содержания T₄ в сыворотке крови с лучшими показателями прогностической значимости для определения вероятности сепсиса у мужчин с ОИДЛ (рис. 1), оно составило ≤95,5 нмоль/л с чувствительностью 100 % (95 % ДИ: 79,4–100), специфичностью 62,5 % (95 % ДИ: 49,5–74,3), ложноположительными и ложноотрицательными результатами соответственно в 2,7 % (95 % ДИ: 1,9–3,7) и 0,0 % случаев.

По уровню T₃, T₄ и ТТГ в сыворотке крови мужчины с ОИДЛ различных возрастных периодов статистически значимо не различались. Показатели концентрации T₃, T₄ и ТТГ в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ не имели статистически значимых корреляционных связей с возрастом пациентов (r_s = -0,09 при p = 0,42; r_s = 0,02 при p = 0,85 и r_s = 0,10 при p = 0,90 соответственно) и длительностью течения заболевания на момент обследования (r = 0,07 при p = 0,52; r = 0,12 при p = 0,27 и r = -0,05 при p = 0,63 соответственно).

В табл. 3 представлены результаты оценки функционального состояния ЩЖ у мужчин с различными формами ОИДЛ, а в табл. 4 – в зависимости от наличия осложнений. Эутиреоз выявлен у 20 из 80 (25 %; 95 % ДИ: 16–34) мужчин с ОИДЛ. Частота случаев эутиреоидного состояния имела статистическую тенденцию к различию в зависимости от формы ОИДЛ (p = 0,069), но доли пациентов с нормальной функцией ЩЖ статистически значимо не различались при остром абсцессе и остром гангренозном абсцессе легкого, остром абсцессе и гангрене легкого, остром гангренозном абсцессе и гангрене легкого. Число па-

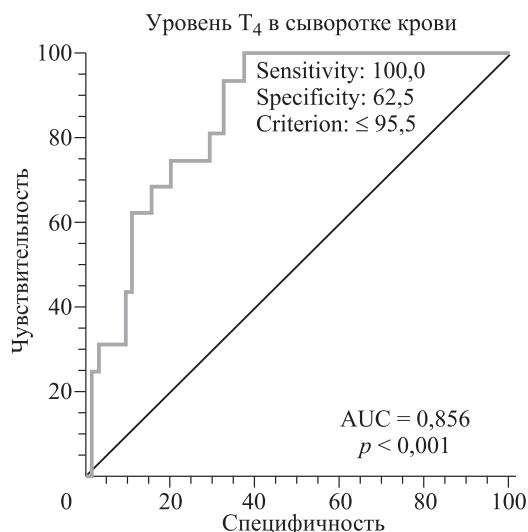


Рис. 1. ROC-кривая предиктора сепсиса у мужчин с ОИДЛ для уровня T_4 в сыворотке крови

Fig. 1. ROC curve of sepsis predictor in males with acute infectious pulmonary destruction for T_4 serum level

циентов с эутиреозом статистически значимо не различалось в подгруппах с различными осложнениями заболевания. Среди мужчин с ОИДЛ, поступивших в эутиреоидном состоянии, умерло 2 (10 %; 95 % ДИ: -3...23) пациента.

Отклонения в функциональном состоянии ЩЖ были обнаружены у 60 из 80 (75 %; 95 % ДИ: 66–84) мужчин с ОИДЛ. У 9 из 80 (11 %; 95 % ДИ: 4–18) мужчин с ОИДЛ выявленные изменения соответствовали лабораторным критериям первичного гипотиреоза (ПГ) [2] с уровнем T_3 в диапазоне от 0,06 до 1,11 (0,51 [0,39; 0,64]) нмоль/л, T_4 – от 15,71 до 107,93 (62,74 [54,45; 70,10]) нмоль/л, ТТГ – от 4,13 до 13,07 (6,35 [4,28; 7,21]) мМЕ/л. Частота случаев ПГ статистически значимо не различалась при разных формах и осложнениях заболевания. Мы склонны расценивать эти наблюдения как впервые диагностированный ПГ, являвшийся фоном ОИДЛ. При этом нельзя полностью отрицать возможность того, что у некоторых лиц ОИДЛ могла быть индуктором таких изменений тиреоидного статуса, как транзиторных, так и постоянных. Среди пациентов, поступивших с ПГ, летальный исход наступил у двух человек.

СНТЗ I типа был диагностирован у 35 из 80 (44 %; 95 % ДИ: 33–55) мужчин с ОИДЛ. Концентрация T_3 в сыворотке крови у них составляла от 0,01 до 1,18 (0,85 [0,68; 1,08]) нмоль/л и была статистически значимо больше, чем у пациентов с диагностированным ПГ ($p = 0,005$). Частота случаев СНТЗ I типа статистически значимо

Таблица 3. Результаты оценки функционального состояния ЩЖ мужчин с различными формами ОИДЛ, n (%)

Table 3. Thyroid functional status assessment in males with various forms of acute infectious pulmonary destruction, n (%)

| Форма ОИДЛ | Функциональное состояние ЩЖ | | | | |
|--|-----------------------------|--------|---------|--------|--------|
| | эутиреоз | ПГ | СНТЗ | | |
| | | | тип I | тип II | тип V |
| Острый абсцесс легкого (n = 14) | 5 (36) | 2 (14) | 6 (43) | 0 | 1 (7) |
| Острый гангренозный абсцесс легкого (n = 24) | 9 (38) | 2 (8) | 11 (46) | 1 (4) | 1 (4) |
| Гангрена легкого (n = 42) | 6 (14) | 5 (12) | 18 (43) | 8 (19) | 5 (12) |

Таблица 4. Результаты оценки функционального состояния ЩЖ у мужчин с ОИДЛ в зависимости от наличия осложнений, n (%)

Table 4. Thyroid functional status assessment in males with acute infectious pulmonary destruction depending on the presence of complications, n (%)

| Осложнение ОИДЛ | Функциональное состояние ЩЖ | | | | |
|---|-----------------------------|--------|---------|--------|--------|
| | эутиреоз | ПГ | СНТЗ | | |
| | | | тип I | тип II | тип V |
| Без эмпиемы плевры, ССВО и сепсиса (n = 13) | 4 (31) | 1 (8) | 7 (54) | 0 | 1 (8) |
| Эмпиема плевры без ССВО и сепсиса (n = 8) | 1 (13) | 1 (13) | 3 (38) | 1 (13) | 2 (25) |
| ССВО без эмпиемы (n = 23) | 9 (39) | 1 (4) | 10 (43) | 1 (4) | 2 (9) |
| Эмпиема плевры и ССВО (n = 20) | 5 (25) | 3 (15) | 9 (45) | 1 (5) | 2 (10) |
| Сепсис без эмпиемы плевры (n = 4) | 1 (25) | 0 | 2 (50) | 1 (25) | 0 |
| Эмпиема плевры и сепсис (n = 12) | 0 | 3 (25) | 4 (33) | 5 (42) | 0 |

не различалась при разных формах и осложнениях заболевания. Летальность среди пациентов, поступивших с СНТЗ I типа, составила 14 % (95 % ДИ: 3–26) (умерло пять пациентов).

СНТЗ II типа был диагностирован у 9 из 80 (11 %; 95 % ДИ: 4–18) мужчин с ОИДЛ. Содержание T_3 в сыворотке крови при нем находилось в пределах 0,05 до 1,85 (0,78 [0,44; 1,32]) нмоль/л и статистически значимо не отличалось от его уровня у пациентов с ПГ и СНТЗ I типа. Концентрация T_4 в сыворотке крови при СНТЗ II типа составляла от 13,49 до 59,37 (43,49 [22,05; 58,11]) нмоль/л и была статистически значимо меньше, чем у пациентов с ПГ ($p = 0,042$). Частота случаев СНТЗ II типа имела тенденцию к различию в зависимости от формы ОИДЛ ($p = 0,065$) и статистически значимо различалась в зависимости от наличия и характера осложнений заболевания ($p = 0,0094$). СНТЗ II типа статистически значимо чаще развивался при гангрене легкого, чем при остром абсцессе и остром гангренозном абсцессе легкого ($p = 0,031$) (у пациентов с острым абсцессом и острым гангренозным абсцессом легкого он встречался с одинаковой частотой), а также у мужчин с ОИДЛ, осложненной сепсисом (6 из 16 наблюдений), чем при случаях заболевания без сепсиса (3 из 64 наблюдений) ($p = 0,0015$). Наличие эмпиемы плевры статистически значимо не влияло на частоту развития СНТЗ II типа (соответственно 7 из 40 случаев и 2 из 40). Такие результаты связаны с тем, что 15 из 16 зарегистрированных случаев сепсиса осложняли гангрену легкого. Многофакторный дисперсионный анализ показал, что наиболее значимым фактором для развития СНТЗ II типа являлся сепсис ($p = 0,0015$), а не наличие гангрены легкого ($p = 0,35$). Полученные результаты полностью согласуются с вышеприведенными данными о характере изменений концентрации T_4 в сыворотке крови при наличии сепсиса у мужчин с ОИДЛ. Среди пациентов с ОИДЛ, имевших на момент поступления СНТЗ II типа, умерло шесть человек.

СНТЗ V типа был диагностирован у 7 из 80 (9 %; 95 % ДИ: 3–15) мужчин с ОИДЛ. Уровень ТТГ в сыворотке крови у них составлял от 4,26 до 10,28 (5,2 [4,48; 6,80]) мМЕ/л и статистически значимо не отличался от такового у пациентов, поступивших с лабораторными критериями ПГ. Частота случаев СНТЗ V типа статистически значимо не различалась при разных формах и осложнениях заболевания. Среди лиц, поступивших с СНТЗ V типа, летальный исход наступил в одном случае.

Различия по летальности у мужчин с ОИДЛ в зависимости от варианта функционального состояния ЩЖ на момент поступления в отделение

были статистически значимы ($p = 0,0067$). У пациентов с эутиреозом, ПГ, СНТЗ I и V типов летальность статистически значимо не различалась. Частота случаев смерти при СНТЗ II типа была достоверно больше, чем при всех других вариантах тиреоидной функции (соответственно 6 из 9 и 10 из 71 случаев, $p = 0,0015$).

Выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы ($r = -0,37$ (95 % ДИ: $-0,55 \dots -0,16$); $p = 0,00082$) между содержанием T_4 в сыворотке крови и летальным исходом. Уровень T_3 в сыворотке крови имел слабую обратную корреляцию ($r = -0,23$ (95 % ДИ: $-0,43 \dots -0,01$); $p = 0,042$) с летальностью, а содержание ТТГ не было взаимосвязано с неблагоприятным исходом заболевания ($r = 0,01$; $p = 0,91$). Концентрация T_4 в сыворотке крови у выживших мужчин с ОИДЛ колебалась в пределах от 13,49 до 153,35 (102,25 [76,18; 116,34]) нмоль/л и была статистически значимо больше ($p = 0,001$), чем у умерших пациентов, у которых она варьировала в пределах от 15,71 до 123,40 (Ме – 61,39 [40,21; 87,15]) нмоль/л. Летальность у пациентов с содержанием T_4 в сыворотке крови менее 60 нмоль/л была статистически значимо выше, чем у обследованных с величиной данного показателя более 60 нмоль/л (соответственно 7 из 13 и 9 из 67; $p = 0,0031$).

Методом ROC-анализа определено пороговое значение уровня T_4 в сыворотке крови с лучшими показателями прогностической значимости для оценки вероятности летального исхода у мужчин с ОИДЛ (рис. 2). Дискриминационный порог ве-

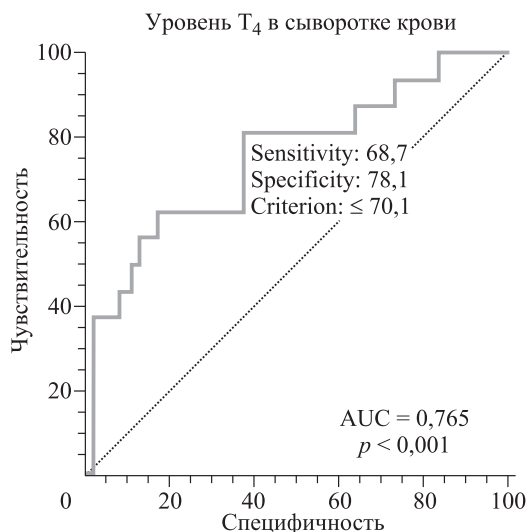


Рис. 2. ROC-кривая предиктора летального исхода у мужчин с ОИДЛ для уровня T_4 в сыворотке крови

Fig. 2. ROC curve of mortality predictor in males with acute infectious pulmonary destruction for T_4 serum level

роятности летального исхода у мужчин с ОИДЛ для концентрации T_4 в сыворотке крови составил $\leq 70,1$ нмоль/л с чувствительностью 68,7 % (95 % ДИ: 41,3–89,0), специфичностью 78,1 % (95 % ДИ: 66,0–87,5), ложноположительными и ложноотрицательными результатами в 3,1 и 0,4 % случаев (95 % ДИ соответственно 1,8–5,6 и 0,2–0,8).

Проведенное исследование показало, что, несмотря на наличие вариантов тиреоидной функции, обусловленных индивидуальными особенностями, реакция системы «гипофиз – ЩЖ» у мужчин с ОИДЛ имеет определенную общую закономерную направленность. Полученные данные указывают на целесообразность мониторинга и анализа показателей тиреоидного статуса у мужчин с ОИДЛ для диагностики пневмогенного (торакального) сепсиса и прогноза исхода заболевания.

Выводы

1. Функция ЩЖ у мужчин с ОИДЛ остается нормальной у 25 % (95 % ДИ: 16–34) пациентов, в остальных случаях она представлена: первичным гипотиреозом – у 11 % (95 % ДИ: 4–18), СНТЗ I типа – у 44 % (95 % ДИ: 33–55), СНТЗ II типа – у 11 % (95 % ДИ: 4–18), СНТЗ V типа – у 9 % (95 % ДИ: 3–15). СНТЗ II типа сопровождается наибольшей летальностью ($p = 0,0015$).

2. У мужчин с ОИДЛ, независимо от формы заболевания и его осложнений, происходит снижение уровня T_3 в сыворотке крови, обусловленное уменьшением периферической конверсии тиреоидных гормонов.

3. При осложнении ОИДЛ сепсисом снижается продукция T_4 ЩЖ. Уровень T_4 в сыворотке крови коррелирует с наличием сепсиса у мужчин с ОИДЛ ($r = -0,49$; $p = 0,000003$). Пороговое значение вероятности наличия сепсиса у мужчин с ОИДЛ для концентрации T_4 в сыворотке крови составляет $\leq 95,5$ нмоль/л с чувствительностью 100 % и специфичностью 62,5 %.

4. Содержание T_4 в сыворотке крови коррелирует с показателем летальности у мужчин с ОИДЛ ($r = -0,37$; $p = 0,00082$). Пороговое значение вероятности летального исхода у мужчин с ОИДЛ для концентрации T_4 в сыворотке крови составляет $\leq 70,1$ нмоль/л с чувствительностью 68,7 % и специфичностью 78,1 %.

5. Полученные данные указывают на целесообразность мониторинга и анализа показателей тиреоидного статуса у мужчин с ОИДЛ для диагностики сепсиса и прогноза исхода заболевания.

Список литературы / References

1. Будневский А.В., Дмитриев В.Н., Провоторов В.М., Бурлачук В.Т. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология (обзор литературы). *Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья*. 2009; (36): 113–122.

Budnevskii A.V., Dmitriev V.N., Provotorov V.M., Burlachuk V.T. Thyroid hormones and nonthyroid pathology (literature review). *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Scientific Medical Bulletin of the Central Black Earth Region*. 2009; (36): 113–122. [In Russian].

2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология: Руководство. М.: Медицина, 2007. 816 с.

Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology: a guide. Moscow: Medicine, 2007. 816 p. [In Russian].

3. Мадьянов И.В., Кичигин В.А. Структура и распространенность синдрома псевдодисфункции щитовидной железы при соматических заболеваниях. *Практ. медицина*. 2008; 3 (27): 36–37.

Madyanov I.V., Kichigin V.A. The structure and prevalence of thyroid pseudodysfunction syndrome in somatic diseases. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2008; 3 (27): 36–37. [In Russian].

4. Economidou F., Douka E., Tzanela M., Nanas S., Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011; 10 (2): 117–124. doi: 10.14310/horm.2002.1301

5. Захарова О.В. Синдром нетиреоидных заболеваний при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы). *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии*. 2016; (46-47): 39–48.

Zakharova O.V. Nonthyroidal illness syndrome in cardiovascular diseases (review). *Mezhdunarodnyy zhurnal interventzionnoy kardioangiologii = International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2016; (46-47): 39–48. [In Russian].

6. Яглова Н.В. Индивидуальные особенности патогенеза синдрома нетиреоидных заболеваний при остром эндотоксикозе. *Клин. и эксперим. морфология*. 2013; 2 (4): 53–60.

Yaglova N.V. Individual features of pathogenesis of nonthyroidal illness syndrome in acute endotoxemia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology*. 2013; 2 (4): 53–60. [In Russian].

7. Яглова Н.В., Березов Т.Т. Синдром нетиреоидных заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы ее изучения. *Владикавказ. медико-биол. вестн.* 2010; 10 (17): 118–126.

Yaglova N.V., Berezov T.T. Nonthyroidal illness syndrome: current state of problem and prospects of further studies. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskij vestnik = Vladikavkaz Medical and Biological Bulletin*. 2010; 10 (17): 118–126. [In Russian].

8. Padhi R., Kabi S., Panda B.N., Jagati S. Prognostic significance of nonthyroidal illness syndrome in critically ill adult patients with sepsis. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2018; 8 (3): 165–172. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_29_17

9. Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена легкого. *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2013; 123 (8): 123–130.

Grigor'ev E.G. Acute abscess and gangrene of the lung. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013; 123 (8): 123–130. [In Russian].

10. Рошчев И.П., Шойхет Я.Н., Сыздыкбаев М.К., Капитулин С.Ю. Комплексное лечение больных острыми инфекционными деструктивными заболеваниями легких. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2014; (3): 474.

Roshchev I.P., Shoikhet Ya.N., Syzdykbaev M.K., Kapitulin S.Yu. Complex treatment of patients with an acute infectious destructive lung diseases. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2014; (3): 474. [In Russian].

11. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and

guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. doi: 10.1378/chest.101.6.1644

12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

13. Бунак В.В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов. *Советская педагогика*. 1966; 11: 105–119.

Bunak V.V. The identification of the stages of ontogenesis and the chronological boundaries of the age periods. *Sovetskaya pedagogika = Soviet Pedagogy*. 1966; 11: 105–119. [In Russian].

14. Mortoglou A., Candiloros H. The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy. *Hormones (Athens)*. 2004; 3 (2): 120–126. doi: 10.14310/horm.2002.11120

Сведения об авторах:

Сергей Николаевич Ермашкевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0866-9070,

e-mail: ermashkevich_sn@tut.by

Владимир Иванович Петухов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4042-3978, e-mail: lancet.vip@tut.by

Максим Владимирович Кунцевич, ORCID: 0000-0002-8122-6655, e-mail: kuncevicz@mail.ru

Вера Васильевна Янголенко, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8850-0450, e-mail: yvdizi@rambler.ru

Людмила Владимировна Тихонова, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8740-9735, e-mail: tikhonova.mila@gmail.com

Information about the authors:

Sergey N. Ermashkevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0866-9070,

e-mail: ermashkevich_sn@tut.by

Vladimir I. Petukhov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4042-3978, e-mail: lancet.vip@tut.by

Maxim V. Kuntsevich, ORCID: 0000-0002-8122-6655, e-mail: kuncevicz@mail.ru

Vera V. Yangolenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8850-0450, e-mail: yvdizi@rambler.ru

Lyudmila V. Tikhonova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8740-9735,

e-mail: tikhonova.mila@gmail.com

Поступила в редакцию 02.03.2020

После доработки 16.05.2020

Принята к публикации 10.07.2020

Received 02.03.2020

Revision received 16.05.2020

Accepted 10.07.2020

Перспективное исследование влияния лазерной иридэктомии у пациентов с относительным зрачковым блоком на центральную зону сетчатки по данным оптической когерентной томографии

А.Ф. Фахрутдинова¹, А.В. Ардамакова², Н.А. Федорук³, А.В. Большунов³

¹ Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения города Москвы
125373, г. Москва, б-р Яна Райниса, 47

² ООО «МедикСити»
125220, г. Москва, ул. Полтавская, 2

³ НИИ глазных болезней
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11А, Б

Резюме

Цель работы – оценка возможных изменений макулярной области сетчатки и толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по результатам динамического исследования параметров оптической когерентной томографии (ОКТ) после лазерной иридэктомии у пациентов с относительным зрачковым блоком. **Материал и методы.** ОКТ выполнена у 28 пациентов (38 глаз) с относительным зрачковым блоком до лазерной иридэктомии и через 1 ч, 1 сут, 3 сут, 7 сут, 1 и 6 мес. после операции. Анализировали изменения толщины сетчатки в 9 стандартных зонах по ETDRS, толщины слоя ганглиозных клеток и перипапиллярного СНВС. **Результаты.** Толщина слоя ганглиозных клеток и перипапиллярного СНВС существенно не изменилась после лазерного вмешательства в течение всего периода наблюдения. Толщина сетчатки достоверно увеличилась через 1 ч после проведения лазерной иридэктомии в 5 зонах из 9 по ETDRS и продолжала нарастать в течение суток. Через 1 неделю толщина сетчатки вернулась к исходным значениям и не изменялась на протяжении всего периода наблюдения. **Заключение.** У пациентов с относительным зрачковым блоком лазерная иридэктомия оказывает незначительное влияние на толщину сетчатки, измеряемую методом ОКТ, не влияет на толщину слоя ганглиозных клеток и толщину перипапиллярного СНВС и является безопасной для центральной зоны сетчатки.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, относительный зрачковый блок, лазерная иридэктомия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ардамакова А.В., e-mail: chiz6804@yandex.ru

Для цитирования: Фахрутдинова А.Ф., Ардамакова А.В., Федорук Н.А., Большунов А.В. Перспективное исследование влияния лазерной иридэктомии у пациентов с относительным зрачковым блоком на центральную зону сетчатки по данным оптической когерентной томографии. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 53–59. doi: 10.15372/SSMJ20200407

The prospective study of the effect of Nd:YAG laser iridectomy in patients with relative pupillary block on the retina central zone according to the data of optical coherence tomography

A.F. Fakhrutdinova¹, A.V. Ardamakova², N.A. Fedoruk³, A.V. Bolshunov³

¹ City Polyclinic № 219,
125373 Moscow, Yana Rayisa blvd., 47

² MedicCity Ltd.
125220, Moscow, Poltavskaya str., 2

³ Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11A, B

Abstract

Objective: To assess possible changes in the macular region of the retina and the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) according to the results of a dynamic study of OCT parameters after Nd:YAG laser iridectomy in patients with relative papillary block. **Material and methods.** Optical coherence tomography (OCT) was performed in 28 patients (38 eyes) with a relative papillary block before and after 1 hour, 1 day, 3 days, 1 week, 1 and 6 months after Nd:YAG laser iridectomy. We analyzed changes in the thickness of the retina in 9 standard zones according to ETDRS, the thickness of the layer of ganglion cells and the peripapillary RNFL. **Results.** The thickness of the layer of ganglion cells, as well as the thickness of the peripapillary RNFL, did not change significantly after laser intervention (all $p > 0.05$) during the entire observation period. According to OCT, the retinal thickness significantly increased an hour after Nd:YAG laser iridectomy in 5 zones out of 9 by ETDRS and continued to increase over the course of a day. After 1 week, the thickness of the retina returned to its original values and did not change throughout the observation period. **Conclusion:** In patients with the relative papillary block, Nd:YAG laser iridectomy has a negligible effect on the thickness of the retina, measured by OCT, does not fundamentally affect the thickness of the layer of ganglion cells and the thickness of the peripapillary RNFL, and is safe for the central zone of the retina.

Key words: optical coherence tomography, relative pupillary block, Nd:YAG laser iridotomy.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Ardamakova A.V., e-mail: chiz6804@yandex.ru

Citation: Fakhrutdinova A.F., Ardamakova A.V., Fedoruk N.A., Bolshunov A.V. The prospective study of the effect of Nd:YAG laser iridectomy in patients with relative pupillary block on the retina central zone according to the data of optical coherence tomography. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 53–59. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200407

Введение

Использование оперативных вмешательств на основе лазерных медицинских технологий для лечения и коррекции различных патологических состояний органа зрения значительно расширило возможности современной клинической офтальмологии. Накопленный в последние десятилетия опыт клинического использования лазерной хирургии в практической медицине и, в частности, экспериментальной и клинической офтальмологии дал возможность разработать специальные, строго дозированные по «топографическому» и «функциональному» эффекту лечебные воздействия с использованием различных видов лазерного излучения. Это позволило применять подобные вмешательства как для реконструкции структурных элементов переднего отрезка глаза, так и с лечебной целью. Такого рода оперативные вмешательства можно проводить в амбулаторных условиях и осуществлять в кратчайшие сроки. К данным лечебным воздействиям можно отнести использование лазерной микрохирургии для проведения иридэктомии [1, 2].

Все методики лечебного воздействия лазерного излучения, которые используются в клинической практике в настоящее время, позиционируются как безопасные в плане возможных отрицательных воздействий на глазное яблоко и окружающие его ткани [3, 4]. Однако известно,

что применение Nd:YAG-лазера в переднем отделе глазного яблока для осуществления лазерной иридэктомии, выполняемой на периферии радужной оболочки глаза, как правило, сопровождается воспалительной реакцией и выбросом простагландинов, что может влиять как на перифокальные очаги воздействия ткани, так и на состояние сетчатки [5, 6]. В некоторых случаях при использовании для этой процедуры излучения в коагулирующем непрерывном режиме возможно формирование ожога сетчатки через созданное иридотомическое отверстие [7].

Не исключено, что описанные выше воздействия могут приводить к изменениям в наиболее важной в функциональном отношении области сетчатки – макулярной зоне. Появление новых диагностических технологий значительно расширило возможности для прижизненной оценки состояния этой зоны сетчатки. С их помощью стало возможным облегчить обнаружение начальных стадий изменений сетчатой оболочки и проследить динамику их развития. Для определения и обнаружения изменений этой области, а также для прижизненной клинической оценки подобных изменений в настоящее время используют оптическую когерентную томографию (ОКТ). Данный способ ультраструктурного анализа и оценки изменений биологических тканей применяется в различных областях медицины. За последние десятилетия ОКТ-исследование стало

основным при определении клинического состояния макулярной области сетчатой оболочки глаза [8–10].

Целью настоящего исследования являлась оценка возможных изменений макулярной области сетчатки и толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по результатам динамического исследования параметров ОКТ после лазерной иридэктомии у пациентов с относительным зрачковым блоком.

Материал и методы

С целью проанализировать возможные изменения центральной области сетчатки, которые могут быть индуцированы лазерной иридэктомией, нами отобраны 28 пациентов (39 глаз) в возрасте от 45 до 72 лет с относительным зрачковым блоком (степень открытия угла передней камеры 1–2 по классификации Shaffer) [11]. У всех пациентов по результатам данных клинических и функциональных методов исследования отсутствовали признаки очаговой патологии в макулярной области, а также признаки глаукомной оптиконеуропатии. Стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, рефрактометрия, периметрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия) и ОКТ у всех пациентов проводили до лазерной иридэктомии и через 1 ч, 1 сут, 3 сут, 7 сут, 1 и 6 мес. после операции.

ОКТ сетчатки выполнялась на приборе RTVue-100 OCT (Optovue Inc., США) с исследованием толщины сетчатки в стандартных зонах по ETDRS (протокол сканирования MM5), толщины перипапиллярного СНВС (протокол сканирования RNFL) и слоя ганглиозных клеток сетчатки (протокол сканирования GCC). ОКТ проводили в положении пациента сидя без расширения зрачка. Лучшая визуализация макулярной области достигалась при фиксации взгляда на точке фиксации зрения. Индекс силы сигнала (SSI) использовался для контроля качества изображения. Изображения с SSI менее 50 были исключены. Лазерная иридэктомия выполнялась на лазерном

офтальмомодеструкторе LPULSA SYL-9000 Premio (LightMed, Тайвань) с импульсным режимом работы, излучением на длине волны 0,1064 мкм, энергией импульса 0,2–10,0 мДж, длительностью импульса 4 нс. Для подфокусировки лазерного луча использовали комплект лазеропрочных контактных линз типа Abraham (Ocular Instruments, США).

Для оценки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные показатели приведены в формате $M \pm \sigma$ (M – средняя арифметическая величина, σ – стандартное отклонение); до и после вмешательства их сравнивали с использованием парного t -критерия Стьюдента. Соотношения параметров оценивали методами линейной регрессии и корреляционного анализа по Пирсону. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Лазерная иридэктомия у всех пациентов прошла без осложнений. По данным гониоскопии после операции угол передней камеры во всех случаях наблюдения открылся с визуализацией трабекулы, I–II степень по классификации Shaffer. В ближайшем после лазерной иридэктомии периоде на двух глазах (3 % случаев) имела место гипемиа в виде мазков крови на радужке в области постлазерной колобомы. Ни в одном из случаев ухудшения зрительных функций не отмечалось. Медикаментозное сопровождение преднамеренно не проводилось, предполагалось применение лекарственных препаратов только в случае наличия послеоперационных осложнений.

У всех пациентов после выполнения лазерной иридэктомии отмечались постепенное снижение внутриглазного давления в течение 1 мес. ($p < 0,05$) и дальнейшая стабилизация на весь период наблюдения. Толщина комплекса ганглиозных клеток, а также перипапиллярного СНВС после лазерного вмешательства существенно не изменилась (табл. 1, 2). Толщина сетчатки досто-

Таблица 1. Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки до и после лазерной иридэктомии, мкм

Table 1. Retinal ganglion cell layer thickness before and after Nd:YAG laser iridectomy, μm

| Показатель | До операции | 1 ч | 1 сут | 3 сут | 7 сут | 1 мес. | 6 мес. |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Average | 94,14 ± 6,23 | 93,87 ± 5,41 | 94,16 ± 6,03 | 94,03 ± 6,03 | 94,06 ± 6,26 | 94,71 ± 6,03 | 93,52 ± 6,57 |
| Superior | 94,72 ± 6,18 | 94,33 ± 5,94 | 93,92 ± 7,05 | 93,35 ± 5,30 | 94,84 ± 5,39 | 94,78 ± 5,79 | 93,83 ± 6,08 |
| Inferior | 93,56 ± 6,28 | 93,41 ± 4,86 | 94,39 ± 4,95 | 94,72 ± 6,84 | 93,28 ± 7,12 | 94,63 ± 6,27 | 93,22 ± 7,06 |

Примечание. average – средняя толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки, superior – в верхнем полушарии, inferior – в нижнем полушарии.

Таблица 2. Толщина перипапиллярного СНВС до и после лазерной иридэктомии, мкм
Table 2. The thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer before and after Nd:YAG laser iridectomy, μm

| Показатель | До операции | 1 ч | 1 сут | 3 сут | 7 сут | 1 мес. | 6 мес. |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Average | 106,03 ± 20,79 | 105,90 ± 21,22 | 106,09 ± 21,39 | 106,49 ± 21,94 | 104,62 ± 21,72 | 105,92 ± 23,53 | 105,90 ± 23,31 |
| Tempo | 89,13 ± 16,81 | 89,76 ± 17,07 | 88,73 ± 18,82 | 89,03 ± 18,64 | 89,15 ± 17,09 | 88,82 ± 21,63 | 89,25 ± 20,68 |
| Superior | 128,19 ± 16,78 | 127,88 ± 17,75 | 127,47 ± 18,61 | 128,37 ± 19,68 | 128,89 ± 19,14 | 128,35 ± 20,54 | 128,63 ± 19,82 |
| Nasal | 71,22 ± 16,69 | 71,59 ± 16,87 | 71,49 ± 16,38 | 71,76 ± 17,15 | 71,48 ± 16,07 | 71,34 ± 18,39 | 71,19 ± 17,31 |
| Inferior | 135,21 ± 21,54 | 134,36 ± 21,59 | 135,82 ± 18,69 | 135,24 ± 18,49 | 135,13 ± 20,20 | 135,21 ± 21,79 | 135,48 ± 22,62 |
| TU1 | 78,43 ± 15,32 | 79,85 ± 15,92 | 79,28 ± 15,41 | 79,34 ± 15,79 | 78,32 ± 14,81 | 78,39 ± 22,73 | 78,96 ± 24,82 |
| TU2 | 107,62 ± 20,03 | 107,31 ± 19,49 | 108,81 ± 19,63 | 108,78 ± 22,15 | 107,27 ± 20,16 | 108,28 ± 26,41 | 108,72 ± 23,18 |
| ST2 | 141,01 ± 20,72 | 141,38 ± 22,61 | 140,24 ± 22,38 | 139,01 ± 24,82 | 142,78 ± 22,74 | 140,18 ± 21,71 | 139,94 ± 27,76 |
| ST1 | 131,75 ± 27,14 | 132,41 ± 27,57 | 130,54 ± 27,61 | 132,65 ± 28,92 | 134,73 ± 28,87 | 131,63 ± 28,69 | 131,51 ± 28,20 |
| SN1 | 122,72 ± 24,81 | 122,68 ± 23,27 | 121,26 ± 25,87 | 121,18 ± 27,21 | 122,18 ± 27,29 | 122,41 ± 28,52 | 122,42 ± 24,85 |
| SN2 | 120,47 ± 23,48 | 120,79 ± 22,11 | 119,34 ± 22,62 | 120,18 ± 24,46 | 119,05 ± 22,69 | 119,11 ± 23,42 | 120,38 ± 20,51 |
| NU2 | 89,22 ± 22,43 | 89,26 ± 23,16 | 89,52 ± 23,26 | 90,68 ± 23,25 | 89,18 ± 24,61 | 89,62 ± 19,39 | 89,32 ± 23,46 |
| NU1 | 61,08 ± 15,32 | 61,52 ± 16,49 | 62,23 ± 14,68 | 62,51 ± 15,59 | 61,16 ± 15,31 | 61,89 ± 12,48 | 61,35 ± 17,74 |
| NL1 | 57,59 ± 13,81 | 58,18 ± 15,74 | 58,75 ± 14,94 | 58,78 ± 14,05 | 58,05 ± 14,69 | 57,37 ± 11,07 | 57,19 ± 14,22 |
| NL2 | 76,69 ± 19,98 | 75,72 ± 20,36 | 76,89 ± 20,61 | 77,43 ± 20,42 | 76,89 ± 17,91 | 76,62 ± 20,15 | 76,38 ± 18,16 |
| IN2 | 108,75 ± 19,49 | 108,53 ± 20,46 | 109,11 ± 22,78 | 109,93 ± 19,74 | 108,69 ± 19,71 | 109,42 ± 24,59 | 108,61 ± 20,22 |
| IN1 | 128,98 ± 23,47 | 128,51 ± 24,68 | 130,79 ± 27,43 | 129,62 ± 24,49 | 128,60 ± 25,37 | 128,48 ± 30,82 | 129,48 ± 27,37 |
| IT1 | 153,62 ± 22,18 | 153,71 ± 24,69 | 155,22 ± 23,13 | 154,18 ± 23,84 | 152,49 ± 26,83 | 153,07 ± 32,42 | 152,35 ± 35,84 |
| IT2 | 149,03 ± 24,14 | 146,31 ± 23,73 | 146,63 ± 23,52 | 147,49 ± 24,41 | 148,03 ± 24,32 | 148,18 ± 34,29 | 148,65 ± 30,32 |
| TL2 | 98,44 ± 21,52 | 98,11 ± 19,49 | 97,91 ± 19,36 | 99,67 ± 22,31 | 98,84 ± 21,61 | 98,78 ± 29,22 | 98,17 ± 22,06 |
| TL1 | 71,08 ± 12,57 | 70,29 ± 12,71 | 70,89 ± 11,28 | 72,45 ± 13,62 | 71,58 ± 12,14 | 71,26 ± 12,71 | 71,03 ± 15,69 |

Примечание. average – средняя толщина перипапиллярного СНВС, tempo – в височном квадранте, superior – в верхнем квадранте, nasal – в носовом квадранте, inferior – в нижнем квадранте; TU1, TU2 – в верхних секторах височного квадранта; ST1, ST2 – в височных секторах верхнего квадранта; SN1, SN2 – в назальных секторах верхнего квадранта; NU1, NU2 – в верхних секторах назального квадранта; NL1, NL2 – в нижних секторах назального квадранта; IN1, IN2 – в назальных секторах нижнего квадранта; IT1, IT2 – в височных секторах нижнего квадранта; TL1, TL2 – в нижних секторах височного квадранта.

Таблица 3. Толщина сетчатки до и после лазерной иридэктомии, мкм
Table 3. Retinal thickness before and after Nd:YAG laser iridectomy, μm

| Показатель | До операции | 1 час | 1 день | 3 дня | 1 нед | 1 мес. | 6 мес. |
|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Fovea | 235,54 ± 13,32 | 244,23 ± 17,87* | 249,31 ± 16,09* | 242,16 ± 16,34* | 235,91 ± 13,43 | 235,67 ± 13,18 | 235,18 ± 12,21 |
| Parafovea | 309,60 ± 15,61 | 314,92 ± 19,05* | 317,29 ± 17,36* | 313,13 ± 17,25* | 310,57 ± 13,79 | 309,80 ± 14,83 | 309,54 ± 13,55 |
| Paratempo | 304,14 ± 13,75 | 312,34 ± 17,31* | 316,72 ± 21,23* | 309,34 ± 19,26* | 305,23 ± 13,18 | 304,61 ± 12,72 | 304,17 ± 16,72 |
| Parasuperior | 311,39 ± 18,23 | 315,26 ± 19,52* | 316,37 ± 17,48* | 313,73 ± 15,82* | 312,02 ± 15,91 | 311,31 ± 18,33 | 311,57 ± 12,29 |
| Paranasal | 310,45 ± 12,64 | 316,37 ± 20,62* | 320,61 ± 17,28* | 315,81 ± 17,42* | 311,83 ± 13,27 | 311,16 ± 13,33 | 310,18 ± 12,37 |
| Parainferior | 312,43 ± 17,82 | 315,72 ± 18,73* | 315,44 ± 13,43* | 313,65 ± 16,49* | 313,21 ± 12,78 | 312,12 ± 14,92 | 312,26 ± 12,83 |
| Perifovea | 269,36 ± 14,42 | 269,72 ± 14,31 | 269,14 ± 14,58 | 269,10 ± 14,69 | 269,09 ± 14,09 | 269,36 ± 13,60 | 269,25 ± 14,64 |
| Peritempo | 273,49 ± 12,68 | 274,82 ± 15,69 | 273,96 ± 14,85 | 273,82 ± 16,93 | 272,63 ± 14,57 | 273,64 ± 16,72 | 273,43 ± 13,54 |
| Perisuperior | 265,72 ± 15,85 | 265,25 ± 14,84 | 266,06 ± 14,73 | 265,16 ± 13,37 | 265,45 ± 14,76 | 265,71 ± 12,41 | 265,82 ± 13,77 |
| Perinasal | 273,58 ± 14,39 | 274,11 ± 12,44 | 273,26 ± 13,56 | 273,37 ± 14,05 | 273,82 ± 12,41 | 273,69 ± 11,79 | 273,54 ± 14,32 |
| Perinferior | 264,64 ± 14,74 | 264,69 ± 14,25 | 263,27 ± 15,18 | 264,03 ± 14,39 | 264,46 ± 14,62 | 264,41 ± 13,48 | 264,21 ± 16,92 |

Примечание. fovea – средняя толщина сетчатки в фовеоле, parafovea – на отдалении от фовеолы 3 мм, perifovea – на отдалении от фовеолы 6 мм; квадранты: superior (верхние, 46–135°), nasal (носовые, 136–225°), inferior (нижние, 226–315°) и tempo (темпоральные, 316–345°); * – отличие от величины соответствующего показателя до операции статистически значимо при $p < 0,05$.

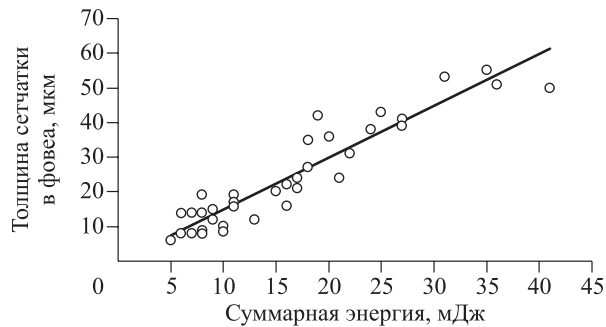


Рис. Зависимость толщины сетчатки в фовеоле через 6 мес. после операции от суммарных значений энергии, затраченной во время проведения лазерной иридэктомии

Fig. The dependence of retina thickness in foveola 6 months after surgery on the total values of the energy spent during Nd:YAG laser iridectomy

верно увеличилась через 1 ч после проведения лазерной иридэктомии в фовеа и парафовеальных участках и продолжала нарастать в течение суток. На 3-и сутки толщина сетчатки в верхнем и нижнем парафовеальных квадрантах достоверно не отличалась от дооперационных значений, а толщина сетчатки в фовеа, параназальном и паратемпоральном квадрантах уменьшилась по сравнению с первыми сутками, но продолжала оставаться значимо больше, чем до операции. Через 7 сут толщина сетчатки вернулась к исходным значениям и не изменялась на протяжении 6 мес. наблюдения. Показатели толщины сетчатки в перифовеальных участках не претерпели существенных изменений после лазерного вмешательства (табл. 3).

Показатель толщины сетчатки в фовеа в послеоперационном периоде коррелировал с суммарными значениями энергии, затраченной во время проведения лазерной иридэктомии, коэффициент корреляции 0,94 ($p < 0,05$) (рисунок). Средняя суммарная энергия составила 24,3 мДж.

Заключение

Таким образом, у пациентов с относительным зрачковым блоком лазерная иридэктомия оказывает незначительное влияние на толщину сетчатки, измеряемую методом ОКТ, не влияет на толщину слоя ганглиозных клеток и толщину перипапиллярного СНВС и является безопасной для центральной зоны сетчатки. Незначительные изменения толщины сетчатки субъективно не ощущаются пациентами, а, следовательно, дополнительная лекарственная терапия для профилактики макулярного отека после лазерной иридэктомии в неосложненных случаях не тре-

буется. Учитывая тесную корреляционную связь между толщиной сетчатки в фовеа в послеоперационном периоде и суммарными значениями энергии, затраченной во время проведения операции, можно рекомендовать технику проведения лазерной иридэктомии с минимальным количеством импульсов и минимальной достаточной энергией для формирования колобомы. Если все же во время операции потребовались высокие значения суммарной лазерной энергии, то в раннем послеоперационном периоде рекомендовано назначение НПВС.

Список литературы / References

1. Гамидов А.А., Большунов А.В. Лазерные оптико-реконструктивные вмешательства в области иридохрусталиковой диафрагмы. *Лазеры в офтальмологии: Вчера, сегодня, завтра*: сб. тр. конф., 24–25 сентября 2009, г. Москва. М.: Capital Press, 2009. 175–180.
2. Аюбян В.С., Дроздова Н.М. Одноимпульсная лазерная иридэктомия. *Вестн. офтальмологии*. 1981; 4: 15–17.
3. Акорьян В.С., Дроздова Н.М. Single-pulse laser iridectomy. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1981; 4: 15–17. [In Russian].
4. Даниленко О.В., Большунов А.В. Лазерная иридэктомия и анатомо-функциональные показатели при первичной закрытоугольной глаукоме. *Вестн. офтальмологии*. 2014; 130 (3): 54–59.
5. Danilenko O.V., Bolshunov A.V. Laser iridectomy and anatomical and functional parameters in primary angle-closure glaucoma. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014; 130 (3): 54–59. [In Russian].
6. Егорова Э.В., Файзиева У.С. Показания к лазерной иридэктомии и оценка ее эффективности на базе ультразвуковой биомикроскопии у пациентов Узбекистана с первичной закрытоугольной глаукомой. *Лазеры в офтальмологии: Вчера, сегодня, завтра*: сб. тр. конф., 24–25 сентября 2009, г. Москва. М.: Capital Press, 2009. 223–228.
7. Egorova E.V., Fayzieva U.S. Indications for laser iridectomy and assessment of its effectiveness based on ultrasound biomicroscopy in patients of Uzbekistan with primary angle-closure glaucoma. *Lasers in ophthalmology: Yesterday, today, tomorrow*: Proc. conf., September 24–25, 2009, Moscow. Moscow: Capital Press, 2009. 223–228. [In Russian].
8. Большунов А.В., Маштаков Д.М. Обоснование использования энергии лазерного излучения в офтальмологии и механизмы его взаимодействия с глазными тканями. В кн.: *Вопросы лазерной офтальмологии*. Ред. А.В. Большунов. М.: Апрель, 2013. 83–90.
9. Bolshunov A.V., Mashtakov D.M. The rationale for the use of laser radiation energy in ophthalmology and the mechanisms of its interaction with eye tissues. In: *Issues of laser ophthalmology*. Ed. A.V. Bolshunov. Moscow: April, 2013. 83–90. [In Russian].
10. Гамидов А.А., Велиева И.А. Лазерные реконструктивные вмешательства на радужке. В кн. *Вопросы лазерной офтальмологии*. Ред. А.В. Большунов. М.: Апрель, 2013. 131–138.
11. Hamidov A.A., Velieva I.A. Laser reconstructive interventions on the iris. In: *Issues of laser ophthalmology*. Ed. A.V. Bolshunov. Moscow: April, 2013. 131–138. [In Russian].
12. Арон-Роза Д., Арон Дж., Грисяманн М., Тизель Р. Использование неодимового: YAG лазер для открытия задней капсулы после операции по имплантации линзы: предварительный отчет. *J. Am. Intraocul. Implant Soc.* 1980; 6 (4): 352–354. doi: 10.1016/s0146-2776(80)80036-x
13. Родин А.С. Биомикроретинометрия. Теоретические основы работы на оптическом когерентном томографе сетчатки и принципы интерпретации томографических изображений. *Офтальмология*. 2006; 3 (2): 81–87.
14. Rodin A.S. Biomicroretinometry. Theoretical foundations of work on an optical coherence tomography of the retina and principles of interpretation of tomographic images. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2006; 3 (2): 81–87. [In Russian].
15. Ко Т.Н., Фуджимото Дж.Г., Дукер Дж.С., Паунеску Л.А., Дрехлер В., Баумал С.Р., Пулиафито С.А., Рейчел Е., Роджерс А.Н., Шуман Дж.С. Сравнение ультравысокой и стандартной разрешения оптической когерентной томографии для визуализации патологии и репарации макулярной дыры. *Ophthalmology*. 2004; 111 (11): 2033–2043. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.05.021
16. Лумбросо Б., Рисполи М. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома). Практическое руководство. М.: Бино, 2014. 208 с.
17. Lumbroso B., Rispoli M. OCT (retina, choroid, glaucoma). Practical guide. Moscow: Binom, 2014. 208 p. [In Russian].
18. Чоплин Н.Т., Ланди Д.С. Глаукома: иллюстрированное руководство. М.: Логосфера, 2011. 354 с.
19. Choplin N.T., Lundy D.C. Atlas of glaucoma. Moscow: Logosfera, 2011. 354 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Альмира Фаритовна Фахрутдинова, ORCID: 0000-0002-8127-9490, e-mail: Al.mira@bk.ru

Алеся Валерьевна Ардамакова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3687-0169, e-mail: chiz6804@yandex.ru

Наталья Анатольевна Федорук, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4347-7231, e-mail: sashvada@mail.ru

Андрей Валентинович Большунов, д.м.н., проф., ORCID 0000-0002-2316-9920, e-mail: bolshlas@mail.ru

Information about the authors:

Almira F. Fahrutdinova, ORCID: 0000-0002-8127-9490, e-mail: Al.mira@bk.ru

Alesya V. Ardamakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3687-0169,
e-mail: chiz6804@yandex.ru

Natalya A. Fedoruk, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4347-7231, e-mail: sashvada@mail.ru

Andrei V. Bolshunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID 0000-0002-2316-9920,
e-mail: bolshlas@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2020

После доработки 30.03.2020

Принята к публикации 25.05.2020

Received 10.03.2020

Revision received 30.03.2020

Accepted 25.05.2020

Выбор предпочтительного метода пластики первичной односторонней паховой грыжи у мужчин

А.С. Ефремов, Е.А. Рутковский

Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Ежегодно осуществляется более 20 миллионов пластик паховых грыж. Международной группой герниологов рекомендовано выполнение у взрослых трансабдоминальной преперитонеальной пластики (ТАПП), тотальной экстраперитонеальной пластики, пластики по Лихтенштейну. На данный момент нет критериев выбора метода пластики у пациентов, которым показаны и ТАПП, и пластика по Лихтенштейну. **Материал и методы.** Проведено исследование двух групп пациентов по 30 человек в каждой, распределенных по методу оперативного лечения: трансабдоминальная предбрюшинная пластика и пластика по Лихтенштейну. В исследование включались пациенты мужского пола с первичной односторонней паховой грыжей старше 18 лет. Группы сравнивались в раннем и позднем послеоперационном периодах. **Результаты и их обсуждение.** Полученные данные показали, что в раннем послеоперационном периоде пациенты после ТАПП показали более высокий уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), чем больные после пластики по Лихтенштейну через 3 ч после операции, при более длительном времени операции. Оценка уровня боли по ВАШ через одни сутки после операции и в момент выписки, выраженности лихорадки, потребности в анальгетиках, срока госпитализации показала преимущество ТАПП перед пластикой по Лихтенштейну. Отдаленные результаты были получены анкетированием по Carolinas Comfort Scale (CCS) через 3 и 6 мес. после операции. У пациентов после ТАПП результат был несколько лучше, чем у больных после пластики по Лихтенштейну. **Заключение.** Предпочтительным методом пластики пахового канала у пациентов, которым возможно проведение открытого и лапароскопического вмешательства, является ТАПП.

Ключевые слова: паховая грыжа, ТАПП, пластика по Лихтенштейну.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ефремов А.С., e-mail: sibirskii.1994@mail.ru

Для цитирования: Ефремов А.С., Рутковский Е.А. Выбор предпочтительного метода пластики первичной односторонней паховой грыжи у мужчин. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 60–62. doi: 10.15372/SSMJ20200408

Choosing the preferred method of primary unilateral inguinal hernia repair in men

A.S. Efremov, E.A. Rutkovsky

Novosibirsk National Research State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

Abstract

More than 20 million inguinal hernia surgeries are performed annually. An international group of herniologists recommended performing transabdominal preperitoneal plastic surgery (TAPP), total extraperitoneal plastic surgery, and Liechtenstein hernioplasty in adults. At the moment, there are no criteria for choosing the method of plastic surgery in patients who may have TAPP, Liechtenstein hernioplasty. The study of two groups of 30 patients divided by the method of surgical treatment: transabdominal preperitoneal plastic (TAPP) and Liechtenstein hernioplasty has been carried out. The study included male patients with primary unilateral inguinal hernia older than 18 years. The groups were compared in the early and late postoperative period. The data obtained revealed that in the early postoperative period, patients after TAPP showed a higher level of pain by the visual-analog scale (VAS) in comparison with the

patients after Liechtenstein plastic surgery in 3 hours after surgery, with longer operation time. The assessment of pain level by VAS in 1 day after surgery, at the time of discharge, the fever level, the analgesics need, and the hospitalization duration showed the TAPP advantage over Liechtenstein hernioplasty. Long-term results were obtained by Carolinas Comfort Scale (CSS) questionnaire within 3, 6 months after the operation. Patients after TAPP showed slightly better results in comparison with patients after Liechtenstein hernioplasty. Therefore, TAPP is the preferred method of inguinal canal surgery in patients with open and laparoscopic surgery.

Key words: inguinal hernia, TAPP, Liechtenstein hernioplasty.

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

Correspondence author: Efremov A.S., e-mail: sibirskii.1994@mail.ru

Citation: Efremov A.S., Rutkovsky E.A. Choosing the preferred method of primary unilateral inguinal hernia repair in men. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 60–62. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200408

Введение

В мире осуществляется более 20 млн пластик паховых грыж ежегодно, что делает данную операцию одной из наиболее часто выполняемых хирургических процедур во всем мире [1]. Международной группой герниологов «Hernia-Surge» из более чем 100 различных методов пластики паховых грыж у взрослых, классифицируемых как тканевая (натяжная) пластика, открытая сетчатая пластика и лапароэндоскопическая сетчатая (ненатяжная) пластика, рекомендованы только тотальная экстраперитонеальная пластика (ТЭП), трансабдоминальная преперитонеальная пластика (ТАПП) и метод пластики по Лихтенштейну [1–4]. Однако выбор оптимального хирургического подхода для пациентов мужского пола с первичной односторонней паховой грыжей до сих пор остается спорным [5].

Цель исследования – определить наиболее предпочтительный метод пластики пахового канала сетчатым имплантатом у пациентов, которым возможно проведение открытого и лапароскопического вмешательства.

Материал и методы

Проводилось проспективное контролируемое клиническое исследование на базе 2-го хирургического отделения ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 25 в период с 2019 по 2020 г. Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы, по 30 человек в каждой, соответственно методу лечения: ТАПП, пластика по Лихтенштейну. В исследование включались мужчины старше 18 лет с односторонней первичной паховой грыжей, которым возможно проведение открытого и лапароскопического вмешательства. Каждый пациент дал добровольное

информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

ТАПП выполнялась одним хирургом высшей категории, метод анестезии – эндотрахеальный наркоз. Грыжесечение, пластика по Лихтенштейну выполнялась одним хирургом высшей категории, метод обезболивания – эпидуральная анестезия. Всем пациентам устанавливалась полипропиленовая сетка «ЭСФИЛ® стандартный» производства «Линтекс» (Россия). Анальгезия в послеоперационном периоде проводилась препаратом кеторолак 2,0 мл внутримышечно по потребности.

Ранние результаты оценивали по уровню боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (через 3 ч, через одни сутки после операции, в момент выписки), по выраженности лихорадки, потребности в анальгетиках, сроку госпитализации, отдаленные – на основании анкетирования пациентов по опроснику Carolinas Comfort Scale через 3 и 6 мес. после операции. Работа не ущемляла права участников исследования, не подвергала их опасности.

Переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группы были однородны по возрасту пациентов (ТАПП – $55,25 \pm 9,05$ года, пластика по Лихтенштейну – $56,34 \pm 7,57$ года). Время операции было больше при ТАПП ($60,0 \pm 8,16$ мин), чем при пластике по Лихтенштейну ($32,1 \pm 6,99$ мин). Уровень боли через 3 ч после операции не различался при ТАПП ($3,1 \pm 1,21$ балла) и пластике по Лихтенштейну ($2,1 \pm 2,20$ балла). Болевой

синдром у пациентов после ТАПП был связан преимущественно с остаточным карбоксиперитонеумом. Через одни сутки после операции уровень боли был выше у пациентов после пластики по Лихтенштейну, чем после ТАПП (соответственно $4,7 \pm 0,98$ и $2,6 \pm 0,94$ балла), в день выписки группы по величине данного показателя не различались (соответственно $0,1 \pm 0,45$ и $0,6 \pm 0,94$ балла). Как следствие болевого синдрома, потребность в анальгетиках была больше в группе пластики по Лихтенштейну ($3,9 \pm 0,97$ дня), чем в группе ТАПП ($2,8 \pm 0,7$ дня). Температура тела не превышала субфебрильных значений ($37,35 \pm 0,42$ °C после ТАПП и $37,18 \pm 0,39$ °C после операции по Лихтенштейну), длительность госпитализации составляла $4,25 \pm 0,44$ и $4,85 \pm 0,88$ дня соответственно.

Оценка отдаленных послеоперационных результатов показала, что через 3 и 6 мес. после ТАПП анкетирование по CCS дало одинаковое количество баллов ($0,05 \pm 0,22$ балла); через 3 мес. после пластики по Лихтенштейну величина показателя была значимо выше, чем после ТАПП ($0,75 \pm 1,52$ балла), а через 6 мес. не отличалась ($0,32 \pm 0,90$ балла).

Выводы

1. В раннем послеоперационном периоде из-за остаточного карбоксиперитонеума уровень боли по ВАШ выше через 3 ч после ТАПП, чем после пластики по Лихтенштейну, при более длительном времени операции. С первых суток уровень боли по ВАШ больше, потребность в анальгетиках и длительность госпитализации больше после пластики по Лихтенштейну, чем после ТАПП.

2. В позднем послеоперационном периоде количество баллов по опроснику CCS после ТАПП меньше, чем после операции по Лихтенштейну.

3. Наиболее предпочтительным методом пластики пахового канала сетчатым имплантатом у

пациентов, которым возможно проведение открытого и лапароскопического вмешательства, является ТАПП.

Список литературы / References

1. Bittner R., Montgomery M.A., Arregui E., Bansal V., Bingener J., Bisgaard T., Buhck H., Duda M., Ferzli G.S., Fitzgibbons R.J., Fortelny R.H., Grimes K.L., Klinge U., Koeckerling F., Kumar S., Kukleta J., Lomanto D., Misra M.C., Morales-Conde S., Reinhold W., Rosenberg J., Singh K., Timoney M., Weyhe D., Chowbey P. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia [International Endohernia Society (IEHS)]. *Surgical Endoscopy*. 2011; 25 (9): 2773–2843. doi: 10.1007/s00464-011-1799-6
2. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22 (1): 1–165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x
3. Lara F.J.P., Del Rey Moreno A., Muñoz H.O. Do we really know the symptoms of inguinal hernia? *Hernia*. 2015; 19 (5): 703–712. doi: 10.1007/s10029-014-1319-4
4. Miserez M., Peeters E., Aufenacker T., Bouillot J.L., Campanelli G., Conze J., Fortelny R., Heikkinen T., Jorgensen A., Kukleta J., Morales-Conde S., Nordin P., Schumpelick V., Smedberg S., Smietanski M., Weber G., Simons M.P. Update with level 1 studies of the European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2014; 18 (2): 151–163. doi: 10.1007/s10029-014-1236-6
5. Poelman M.M., van den Heuvel B., Deelder J.D., Abis G.C., Beudeker N., Bittner R.R., Campanelli G., van Dam D., Dwars B.J., Eker H.H., Fingerhut A., Khatkov I., Koeckerling F., Kukleta J.F., Miserez M., Montgomery A., Munoz Brands R.M., Morales Conde S., Muysoms F.E., Soltes M., Tromp W., Yavuz Y., Bonjer H.J. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias. *Surgical Endoscopy*. 2013; 27 (10): 3505–3519. doi: 10.1007/s00464-013-3001-9

Сведения об авторах:

Александр Сергеевич Ефремов, ORCID: 0000-0001-5698-7877, e-mail: sibirskii.1994@mail.ru
Евгений Александрович Рутковский, к.м.н., e-mail: rea@mail.ru

Information about the authors:

Alexander S. Efremov, ORCID: 0000-0001-5698-7877, e-mail: sibirskii.1994@mail.ru
Yevgeny A. Rutkovsky, candidate of medical sciences, e-mail: rea@mail.ru

Поступила в редакцию 21.04.2020
После доработки 19.05.2020
Принята к публикации 06.07.2020

Received 21.04.2020
Revision received 19.05.2020
Accepted 06.07.2020

Толщина желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин и женщин мезоморфного типа телосложения с нормальным индексом массы тела по данным эхокардиографии

Л.П. Мартиросян, И.А. Баландина

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26*

Резюме

Целью исследования явились эхокардиографическое определение толщины желудочков и межжелудочковой перегородки у лиц мезоморфного типа телосложения с нормальным индексом массы тела и оценка наличия или отсутствия взаимосвязи этих параметров с полом и возрастом обследуемых. **Материал и методы.** Проведен анализ протоколов ультразвукового исследования сердца 202 условно здоровых лиц юношеского возраста, первого и второго периодов зрелого возраста, имеющих мезоморфный тип телосложения, индекс массы тела 18,5–24,99 кг/м², без легочной и сердечной патологии и рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Всех обследуемых разделили на три возрастные группы согласно возрастной периодизации онтогенеза человека (Москва, 1965). Исследование проведено на ультразвуковом сканере Aloka ProSound Alpha 6. **Результаты.** Толщина передней стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки у женщин второго периода зрелого возраста больше, чем у девушек и женщин первого периода зрелого возраста ($p < 0,05$); толщина межжелудочковой перегородки у мужчин второго периода зрелого возраста больше, чем у юношей и мужчин первого периода зрелого возраста ($p < 0,05$). Установлено, что от половой принадлежности человека зависит толщина передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки: у мужчин они статистически значимо больше. У женщин выявлена умеренной силы прямая взаимосвязь толщины левого ($r = 0,425$; $p < 0,001$) и правого ($r = 0,411$; $p < 0,001$) желудочков с возрастом. У мужчин установлена умеренной силы прямая корреляция между толщиной межжелудочковой перегородки и возрастом ($r = 0,331$; $p = 0,014$). **Заключение.** Результаты данного морфологического исследования дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о толщине желудочков сердца и межжелудочковой перегородки у условно здорового человека мезоморфного типа телосложения с нормальным индексом массы тела.

Ключевые слова: эхокардиография, желудочки сердца, межжелудочковая перегородка, половая принадлежность, мезоморфный тип телосложения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мартиросян Л.П., e-mail: lusindamart@list.ru

Для цитирования: Мартиросян Л.П., Баландина И.А. Толщина желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин и женщин мезоморфного типа телосложения с нормальным индексом массы тела по данным эхокардиографии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 63–69. doi: 10.15372/SSMJ20200409

Thickness of the ventricles and interventricular septum in men and women of the mesomorphic body type with normal body mass index according to echocardiography

L.P. Martirosyan, I.A. Balandina

*Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Wagner of Minzdar of Russia
614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26*

Abstract

The aim of the study was to establish the thickness of the ventricles and interventricular septum in individuals of the mesomorphic body type with a normal body mass index according to echocardiography and to assess the presence or absence of a relationship of these parameters with the gender and age of the subjects. **Material and methods.** The analysis of the protocols of ultrasound examination of the heart of 202 conditionally healthy persons of adolescence, the first and second periods of adulthood of the mesomorphic body type with a body mass index of 18.5–24.99 kg/m² was carried out. They have no pulmonary and cardiac pathology and risks of cardiovascular diseases. All subjects were divided into three age groups according to the age periodization of human ontogenesis (Moscow, 1965). Echocardiography was performed using a scanner Aloka ProSound Alpha 6. **Results.** The thicknesses of the anterior wall of the right ventricle, the posterior wall of the left ventricle, and the interventricular septum in women of the second period of adulthood is greater, than in young girl and women of the first period of adulthood ($p < 0.05$); the thickness of the interventricular septum in men of the second period of adulthood is greater, than in young men and men of the first period of adulthood ($p < 0.05$). It has been established that the thickness of the anterior wall of the right ventricle and interventricular septum depends on person gender: it is greater in men. In women, moderate correlation was found between the thickness of both the left ventricle ($r = 0.425$; $p < 0.001$) and the right ($r = 0.411$; $p < 0.001$) with age. A direct relationship (moderate strength) of the thickness of the interventricular septum with age ($r = 0.331$; $p = 0.014$) was found in men. **Conclusion.** The results of this morphological study supplement the information available in the scientific literature on the thickness of the ventricles of the heart and interventricular septum in a conditionally healthy person of the mesomorphic body type with a normal body mass index.

Key words: echocardiography, ventricles of the heart, interventricular septum, gender, mesomorphic body type.

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

Correspondence author: Martirosyan L.P., e-mail: lusindamart@list.ru

Citation: Martirosyan L.P., Balandina I.A. Thickness of the ventricles and interventricular septum in men and women of the mesomorphic body type with normal body mass index according to echocardiography. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 63–69. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200409

Введение

Важной задачей в современном мире является ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием различных методов диагностики, одним из которых является эхокардиография. В литературе, посвященной аспектам анатомических особенностей сердца и его магистральных артерий, установленных на основании данных эхокардиографии, имеется недостаточно сведений о взаимосвязи половой принадлежности индивидуума, возраста и индекса массы тела (ИМТ) с параметрами сердца [1–3]. Некоторые авторы отмечают зависимость между анатомией сердца, с одной стороны, и ИМТ и полом – с другой [4–6].

Правый желудочек является менее изученным отделом сердца. Установлено, что изменение его толщины служит признаком повышенного легочного сосудистого сопротивления и нагрузки от левых камер сердца [7]. У взрослых резкое повышение постнагрузки правого желудочка проявляется его дилатацией, а хроническое – концентрической гипертрофией. Кроме того, к дилатации правого желудочка или истончению его стенок могут приводить инфаркт миокарда правого

желудочка или его дисплазия. Таким образом, становится очевидным, что определение толщины правого желудочка является неотъемлемой частью оценки его функции [8]. Если толщина передней стенки правого желудочка превышает 0,5 см, то дается заключение о гипертрофии правого желудочка [9].

Исследование левого желудочка также входит в первостепенные задачи эхокардиографии, поскольку его размеры, толщина стенок и объемы широко используются в клинической практике и научных исследованиях [10, 11]. В своей работе мы акцентировали внимание на измерении толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, так как гипертрофия миокарда левого желудочка является важным фактором, характеризующим многие врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатию и другую сердечную патологию. При некоторых заболеваниях гипертрофия левого желудочка ассоциирована с риском развития нарушений ритма, острых форм ишемической болезни сердца, внезапной смерти [12]. Одним из критериев гипертрофической кардиомиопатии является увеличение толщины миокарда левого желудочка более чем на 1,5 см в диастолу. В кли-

нической кардиологии для определения типа ремоделирования левого желудочка рассчитывается показатель относительной толщины стенок (ОТС) по общепринятой формуле: $ОТС = (\text{толщина межжелудочковой перегородки} + \text{толщина задней стенки левого желудочка}) / \text{конечный диастолический размер левого желудочка}$. При I типе ремоделирования ОТС не изменена, при II и IV типе $ОТС \geq 0,45$, при III типе $ОТС < 0,45$ [13]. По этим причинам разграничение нормы и патологии очень важно.

Таким образом, для более точной интерпретации данных эхокардиографии при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний необходимо создание четких критериев ультразвуковой анатомии сердца условно здорового человека, учитывающих половые, возрастные и типологические особенности, а также ИМТ.

Цель исследования – с помощью эхокардиографии установить толщину желудочков и межжелудочковой перегородки у лиц мезоморфного типа телосложения с нормальным ИМТ и оценить наличие или отсутствие взаимосвязи этих параметров с полом и возрастом обследуемых.

Материал и методы

Проведен анализ протоколов ультразвукового исследования сердца 202 условно здоровых лиц. Всех обследуемых разделили на три возрастные группы (согласно возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в Москве (1965)): лица юношеского возраста (27 юношей в возрасте от 17 лет до 21 года и 35 девушек в возрасте от 16 до 20 лет), лица первого периода зрелого возраста (38 мужчин в возрасте от 22 до 35 лет и 43 женщины в возрасте от 21 года до 35 лет), лица второго периода зрелого возраста (31 мужчина в возрасте от 36 до 60 лет и 28 женщин в возрасте от 36 до 55 лет). Все обследуемые были мезоморфного типа телосложения, не имели легочную и сердечную патологию и риски сердечно-сосудистых заболеваний, не являлись спортсменами, проходили дообследование в Пермском краевом врачебно-физкультурном диспансере в период с 2017 по 2019 г.

К мезоморфному типу телосложения отнесли мужчин и женщин с индексом телосложения 29–31, индексом ширины грудной клетки 130–140 с учетом классификации В.Н. Шевкуненко и А.М. Геселевича (1938). В нашем исследовании длина их тела составила 169–185 см ($174,97 \pm 5,3$), длина туловища 49,0–55,5 см

($52,3 \pm 2,13$); индекс относительной длины туловища равнялся $29,85 \pm 0,5$, индекс грудной клетки – $137,1 \pm 1,3$; ИМТ варьировал от 18,5 до $24,99 \text{ кг/м}^2$. Все пациенты дали информированное согласие на проведение сонографического исследования и обработку данных. Ультразвуковое исследование выполнено на ультразвуковом сканере Aloka ProSound Alpha 6 (Hitachi Aloka Medical Ltd., Япония). Измеряли толщину передней стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Измерения производились согласно рекомендациям по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых: обновленная информация Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. [14].

Толщину передней стенки правого желудочка определяли из окологрудинного доступа по длинной оси в М-режиме во время диастолы на уровне передней створки трехстворчатого клапана. Толщину задней стенки левого желудочка устанавливали из окологрудинного доступа по длинной оси левого желудочка в М-режиме в конце диастолы от эндокарда задней стенки до эпикарда задней стенки левого желудочка. Толщину межжелудочковой перегородки измеряли из окологрудинного доступа по длинной оси левого желудочка в М-режиме в конце диастолы от эндокарда передней поверхности межжелудочковой перегородки в правом желудочке до эндокарда задней поверхности межжелудочковой перегородки в левом желудочке.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat-2015». Результаты представили в виде среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего (m), максимального (Max) и минимального (Min) значений, среднего квадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации ($Cvar$), медианы (Me). Для изучения влияния пола на изучаемые параметры сердца определяли коэффициент сопряженности Пирсона (Ki); при величине $0,00 \leq Ki < 0,30$ считали, что зависимости нет, при $0,30 \leq Ki < 0,70$ – зависимость умеренная, при $0,70 \leq Ki < 1,00$ – зависимость выраженная (при достоверности выборочного $Ki p < 0,05$). Для оценки влияния возраста определяли коэффициент корреляции Пирсона (r); при $0,00 \leq |r| < 0,30$ – зависимости нет, при $0,30 \leq |r| < 0,70$ – зависимость умеренная, при $0,70 \leq |r| < 1,00$ – зависимость выраженная.

Результаты

В табл. 1–3 отражены показатели толщины желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин и женщин разных возрастных групп.

У женщин мезоморфного типа телосложения с нормальным ИМТ в трех возрастных группах

(юношеский возраст, первый и второй периоды зрелого возраста) с помощью критерия Краскела – Уоллиса выявлены статистически значимые различия толщины передней стенки правого желудочка ($p = 0,010$), задней стенки левого желудочка ($p < 0,001$), межжелудочковой перегородки ($p = 0,006$), у женщин второго периода зрелого

Таблица 1. Морфометрическая характеристика желудочков и межжелудочковой перегородки у юношей и девушек ($n = 62$)

Table 1. Morphometric characteristics of the ventricles and interventricular septum in young men and women ($n = 62$)

| Морфометрический показатель | $M \pm m$ | Max | Min | σ | Cvar | Me |
|---|----------------|------|-----|----------|------|------|
| Юноши ($n = 27$) | | | | | | |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм | $4,1 \pm 0,04$ | 4,6 | 3,7 | 0,2 | 5,4 | 4,2 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм | $10,2 \pm 0,1$ | 11,4 | 8,8 | 0,7 | 6,5 | 10,2 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | $9,8 \pm 0,2$ | 11,7 | 8,1 | 0,8 | 8,2 | 10,1 |
| Девушки ($n = 35$) | | | | | | |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм | $3,7 \pm 0,1$ | 4,5 | 3,3 | 0,3 | 9,1 | 3,7 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм | $9,3 \pm 0,3$ | 11,3 | 7,4 | 1,0 | 10,4 | 9,3 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | $9,2 \pm 0,3$ | 11,7 | 7,7 | 1,1 | 12,1 | 9,4 |

Таблица 2. Морфометрическая характеристика желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин и женщин первого периода зрелого возраста ($n = 81$)

Table 2. Morphometric characteristics of the ventricles and interventricular septum in men and women of the first period of adulthood ($n = 81$)

| Морфометрический показатель | $M \pm m$ | Max | Min | σ | Cvar | Me |
|---|----------------|------|-----|----------|------|------|
| Мужчины ($n = 38$) | | | | | | |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм | $4,2 \pm 0,2$ | 4,8 | 3,6 | 0,3 | 7,9 | 4,2 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм | $10,0 \pm 0,7$ | 11,9 | 7,8 | 1,3 | 13,4 | 10,2 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | $10,0 \pm 0,6$ | 11,2 | 6,8 | 1,2 | 11,7 | 10,2 |
| Женщины ($n = 43$) | | | | | | |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм | $3,8 \pm 0,1$ | 4,9 | 3,2 | 0,4 | 9,4 | 3,8 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм | $9,6 \pm 0,3$ | 11,2 | 8,1 | 0,7 | 7,7 | 9,7 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | $9,3 \pm 0,3$ | 11,7 | 7,5 | 1,0 | 10,3 | 9,3 |

Таблица 3. Морфометрическая характеристика желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин и женщин второго периода зрелого возраста ($n = 59$)

Table 3. Morphometric characteristics of the ventricles and interventricular septum in men and women of the second period of adulthood ($n = 59$)

| Морфометрический показатель | $M \pm m$ | Max | Min | σ | Cvar | Me |
|---|----------------|------|-----|----------|------|------|
| Мужчины ($n = 31$) | | | | | | |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм | $4,2 \pm 0,1$ | 4,7 | 3,5 | 0,3 | 6,7 | 4,2 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм | $10,5 \pm 0,3$ | 11,7 | 9,3 | 0,6 | 5,4 | 10,6 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | $10,5 \pm 0,3$ | 11,9 | 9,3 | 0,7 | 6,7 | 10,3 |
| Женщины ($n = 28$) | | | | | | |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм | $4,0 \pm 0,1$ | 4,6 | 3,2 | 0,3 | 8,5 | 4,0 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм | $10,3 \pm 0,3$ | 11,9 | 8,0 | 0,8 | 7,7 | 10,3 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | $10,0 \pm 0,3$ | 11,8 | 8,4 | 1,0 | 9,6 | 10,2 |

возраста величины этих показателей больше, чем у девушек и женщин первого периода зрелого возраста.

У мужчин мезоморфного типа телосложения с нормальным ИМТ в трех возрастных группах обнаружены достоверные различия толщины межжелудочковой перегородки ($p = 0,016$), у мужчин второго периода зрелого возраста она больше, чем у юношей и мужчин первого периода зрелого возраста. Статистически значимых различий толщины передней стенки правого желудочка и задней стенки левого желудочка у лиц мужского пола не установлено ($p > 0,05$).

Выявлена умеренной силы взаимосвязь толщины передней стенки правого желудочка ($Ki = 0,450$; $p = 0,001$) и толщины межжелудочковой перегородки ($Ki = 0,342$; $p = 0,019$) с половой принадлежностью обследуемого.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что толщина передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки зависит от половой принадлежности человека, у мужчин их величины больше, чем у женщин.

При анализе влияния возрастных особенностей на исследуемые параметры у женщин мезоморфного типа телосложения с нормальным ИМТ выявлена умеренной силы прямая взаимосвязь толщины как левого ($r = 0,425$; $p < 0,001$), так и правого ($r = 0,411$; $p < 0,001$) желудочков с возрастом. У лиц мужского пола установлена умеренной силы прямая зависимость между толщиной межжелудочковой перегородки и возрастом ($r = 0,331$; $p = 0,014$).

Обсуждение

По сведениям некоторых авторов, взаимосвязь размеров сердца с половой принадлежностью и возрастом у взрослых лиц относительно незначительная, и для практических нужд на это можно не обращать внимания [15]. Мы установили, что толщина передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки статистически достоверно взаимосвязана с полом индивидуума. По данным литературы, как у мужчин, так и у женщин отмечается выраженная прямая зависимость между толщиной межжелудочковой перегородки и возрастом человека [16]. Результаты нашего исследования выявили статистически достоверную взаимосвязь толщины межжелудочковой перегородки с возрастом только у лиц мужского пола.

Обнаруженную нами гендерную зависимость толщины передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки можно объяснить следующими факторами: увеличение абсолют-

ных размеров сердца происходит параллельно с увеличением длины тела и его массы. Большое влияние на величину сердца оказывает развитие мускулатуры в организме. Этим объясняется тот факт, что при равнозначных параметрах длины и массы тела у лиц женского пола сердце меньше, чем у лиц мужского пола [17].

Стоит отметить, что в рекомендациях по количественной оценке структуры и функции камер сердца 2015 г. Европейской и Американской ассоциаций эхокардиографии приведены параметры левого желудочка отдельно как для мужчин, так и для женщин. В отношении правого желудочка полового разделения по эталонным нормативам, к сожалению, не представлено.

Заключение

Толщина передней стенки правого желудочка у мужчин больше, чем у женщин. Статистически достоверная взаимосвязь толщины межжелудочковой перегородки с возрастом индивидуума отмечается только у лиц мужского пола. Результаты данного морфологического исследования дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о толщине желудочков сердца и межжелудочковой перегородки у условно здорового человека мезоморфного типа телосложения с нормальным ИМТ с учетом половой принадлежности в трех возрастных группах. Они могут послужить основой для выявления отдельных закономерностей возрастной анатомии, имеют практическую значимость в качестве эталонных показателей нормы и будут полезны врачам функциональной диагностики при проведении ультразвукового исследования сердца.

Список литературы / References

1. Benoy N.S. Normal reference range values in adult echocardiography: Further evidence that race matters. *Indian Heart J.* 2016; 68 (6): 758–759. doi: 10.1016/j.ihj.2016.04.004
2. Grünig E., Henn P., D'Andrea A., Claussen M., Ehlken N., Maier F., Naeije R., Nagel C., Prange F., Weidenhammer J., Fischer C., Bossone E. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6 (1): 117–124. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978031
3. Devereux R.B., de Simone G., Arnett D.K., Best L.G., Boerwinkle E., Howard B.V., Kitzman D., Lee E.T., Mosley T.H.Jr., Weder A., Roman M.J. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (8): 1189–1194. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063

4. Maffessanti F., Muraru D., Esposito R., Gripari P., Ermacora D., Santoro C., Tamborini G., Galderisi M., Pepi M., Badano L.P. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (5): 700–710. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000706
5. Choi J.O., Shin M.S., Kim M.J., Jung H.O., Park J.R., Sohn I.S., Kim H., Park S.M., Yoo N.J., Choi J.H., Kim H.K., Cho G.Y., Lee M.R., Park J.S., Shim C.Y., Kim D.H., Shin D.H., Shin G.J., Shin S.H., Kim K.H., Park J.H., Lee S.Y., Kim W.S., Park S.W. Normal echocardiographic measurements in a Korean population study: Part I. Cardiac chamber and great artery evaluation. *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2015; 23 (3): 158–172. doi: 10.4250/jcu.2015.23.3.158
6. Daimon M., Watanabe H., Abe Y., Hirata K., Hozumi T., Ishii K., Ito H., Iwakura K., Izumi C., Matsuzaki M., Minagoe S., Abe H., Murata K., Nakatani S., Negishi K., Yoshida K., Tanabe K., Tanaka N., Tokai K., Yoshikawa J. Gender differences in age-related changes in left and right ventricular geometries and functions. Echocardiography of a healthy subject group. *Circ. J.* 2011; 75 (12): 2840–2846. doi: 10.1253/circj.cj-11-0364
7. Бартош-Зеленая С.Ю., Новиков В.И., Гусева О.А. Возможности эхокардиографии в оценке правых камер сердца в норме и при очаговом поражении миокарда. *Вестн. СПбГУ. Мед.* 2013; (2): 28–45.
- Bartosh-Zelenaya S.Yu., Novikov V.I., Guseva O.A. Possibilities of echocardiography in assessing the right heart chambers in normal and focal myocardial damage. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint-Petersburg University. Medicine*. 2013; 2: 28–45. [In Russian].
8. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., Sutton M.S.J., Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*. 2006; 7 (2): 79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
9. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. М.: Видар, 1999. 512 с.
- Fejgenbaum H. Echocardiography. Moscow: Vidar, 1999. 512 p. [In Russian].
10. Ярославская Е.И., Морова Н.А. Структурно-геометрические параметры правого желудочка сердца. *Казан. мед. журн.* 2008; 89 (1): 8–11.
- Yaroslavskaya E.I., Morova N.A. Structural and geometric parameters of the right ventricle of the heart. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2008; 89 (1): 8–11. [In Russian].
11. Кузнецов В.А., Шанаурина Н.В., Юркина Ю.А., Криночкин Д.В., Герасименко С.М. Оценка левой и правой частей межжелудочковой перегородки с помощью эхокардиографии *in vitro*. *Мед. визуализация*. 2013. 4: 88–93.
- Kuznetsov V.A., Shanaurina N.V., Yurkina Yu.A., Krinochkin D.V., Gerasimenko S.M. Assessment of the left and right parts of the interventricular septum using echocardiography *in vitro*. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2013. 4: 88–93. [In Russian].
12. Elhendy A., Modesto K.M., Mahoney D.W., Khandheria B.K., Seward J.B., Pellikka P.A. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (1): 129–135. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02667-0
13. Богданов Д.В. Типы ремоделирования миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 20 (5): 71–75. doi: 10.15829/1560-4071-2015-5-71-75
- Bogdanov D.V. Types of myocardial remodeling in hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015; 20 (5): 71–75. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-5-71-75
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
15. Йонаш В. Клиническая кардиология. Прага, 1968. 741 с.
- Jonash V. Clinical cardiology. Praga, 1968. 741 p. [In Russian].
16. Angelo L.C.S., Vieira M.L.C., Rodrigues S.L., Morelato R.L., Pereira A.C., Mill J.G., Krieger J.E. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 89 (3): 168–173. doi: 10.1590/s0066-782x2007001500007
17. Привес М.Г. Анатомия человека. М.: Книга по требованию, 2016. 402 с.
- Prives M.G. Human anatomy. Moscow: Kniga po trebovaniyu, 2016. 402 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Лусине Пиросовна Мартirosян, e-mail: lusindamart@list.ru

Ирина Анатольевна Баландина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about authors:

Lusine P. Martirosyan, ORCID: 0000-0003-3738-0281, e-mail: lusindamart@list.ru

Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066,
e-mail: balandina_ia@mail

Поступила в редакцию 20.05.2020

После доработки 30.06.2020

Принята к публикации 12.07.2020

Received 20.05.2020

Revision received 30.06.2020

Accepted 12.07.2020

Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин

С.В. Янковская, Е.Г. Новикова, Е.А. Епанчинцева, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Цель исследования – изучить влияние избыточной массы тела, ожирения и типа распределения жира на отягощенность коморбидной соматической патологией мужчин – пациентов клиники терапевтического профиля. **Материал и методы.** На базе терапевтической клиники в период с 2018 по 2019 г. проведено наблюдательное одномоментное исследование 216 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 78 лет, госпитализированных в плановом порядке. У мужчин были измерены рост, масса тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитаны величины отношения ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ). Выраженность клинических признаков старения оценена при помощи опросника AMS, коморбидная отягощенность – посредством анализа историй болезни с использованием шкалы CIRS. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что избыточная МТ и ожирение приводят к увеличению отягощенности по сердечно-сосудистой, эндокринной патологии и общей коморбидности у мужчин. Влияние типа распределения жира различно при разном ИМТ пациентов. При нормальной МТ верхний тип распределения жира приводит к увеличению коморбидной отягощенности только по патологии сосудов, при избыточной МТ – по патологии сосудов и эндокринной системы, при ожирении – по патологии сосудов, сердца и общей коморбидной отягощенности. **Заключение.** Избыточная МТ и ожирение ассоциированы с увеличением отягощенности по сердечно-сосудистой, эндокринной патологии и общей коморбидной отягощенности у мужчин, а верхний тип распределения жира выступает в качестве самостоятельного фактора коморбидной отягощенности по сосудистой патологии вне зависимости от ИМТ.

Ключевые слова: мужчины, индекс массы тела, тип распределения жира, коморбидность, шкала CIRS, сердечно-сосудистая патология, эндокринная патология, опросник AMS, старение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Янковская С.В., e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Для цитирования: Янковская С.В., Новикова Е.Г., Епанчинцева Е.А., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 70–77. doi: 10.15372/SSMJ20200410

Association of comorbid somatic pathology with fat distribution type and body mass index in men

S.V. Iankovskaia, E.G. Novikova, E.A. Epanchintseva, B.B. Pinkhasov, V.G. Selyatitskaya

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The purpose of the study was to investigate the effect of overweight, obesity and fat distribution type on the severity of comorbid somatic pathology in men. **Material and methods.** 216 men, aged from 22 to 78 years, who were patients of therapeutic clinic from 2018 to 2019 years, were observed. Height, body weight, waist (WC) and hip (HC) circumference were measured using standard anthropometric procedures, and then WC/HC and body mass index (BMI) were calculated. Clinical signs of aging were estimated by using the AMS questionnaire. The CIRS was scored from the medical records after hospitalization. **Results and discussion.** It was shown that overweight and obesity increase the burden of cardiovascular, endocrine and general comorbidity in men. Nevertheless, the burden of cardiovascular pathology did not differ between overweight and obesity men. The contribution of fat distribution type in separate BMI-

groups is different. The upper fat distribution type in normal body weight increases the burden of vascular pathology, in overweight – vascular pathology and endocrine system, in obesity – cardiovascular pathology, and general comorbidity in men. **Conclusion.** Thus, the BMI ≥ 25 kg/m² is associated with an increase burden of cardiovascular, endocrine and general comorbidity and upper fat distribution type increases the burden of vascular pathology in men.

Key words: men, body mass index, fat distribution type, comorbidity, CIRS, cardiovascular pathology, endocrine pathology, AMS questionnaire, aging.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflict of interest.

Correspondence author: Iankovskaia S.V., e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Citation: Iankovskaia S.V., Novikova E.G., Epanchintseva E.A., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Association of comorbid somatic pathology with fat distribution type and body mass index in men. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 70–77. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200410

Введение

Социальное и экономическое развитие страны приводит к увеличению средней продолжительности жизни населения, что, в свою очередь, влечет за собой значительные проблемы в области здравоохранения, поскольку с возрастом количество хронических соматических заболеваний, приходящихся на одного человека, увеличивается [1]. Так, в исследовании К. Barnett et al. [2] выявлено, что доля пациентов, имеющих два и более хронических заболевания, в первом периоде зрелого возраста составила 11,3 %, а во втором практически в три раза больше, а именно 30,4 %.

Понятие «коморбидность» подразумевает одновременное сосуществование двух и более хронических неинфекционных заболеваний у одного пациента, объединенных общими звеньями этиопатогенеза. Для оценки индекса коморбидной отягощенности разработаны различные шкалы, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. По мнению ведущих специалистов [3], шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) наиболее полно охватывает как наличие, так и степень тяжести поражения конкретных органов и систем.

По современным представлениям ожирение рассматривается в качестве одного из основных предикторов коморбидной отягощенности. Однако конституционально-алиментарное ожирение по своим характеристикам является неоднородным. Принято различать абдоминальный (верхний) и глутеофemorальный (нижний) фенотипы ожирения в зависимости от локализации основного жирового депо. Накопление жировой ткани в абдоминальной области подразумевает накопление жира как в подкожном слое, так и перивисцерально. С точки зрения доказательной медицины именно висцеральное ожирение рассматривается как основной фактор риска развития гипертонической

болезни, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и других хронических неинфекционных заболеваний [4, 5], в связи с чем абдоминальный фенотип ожирения относят к метаболически нездоровому ожирению (МНЗО).

Глутеофemorальный фенотип ожирения относят к метаболически здоровому ожирению (МЗО). Так, в работе М. Mongraw-Chaffin et al. [6] риски сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с МЗО не отличались от таковых у пациентов с нормальной массой тела (МТ). Вероятной причиной данного феномена является функциональная неоднородность адипоцитов в различных жировых депо. Так, адипоциты подкожно-жировой клетчатки чувствительны к инсулину и обладают большими буферными свойствами в отношении глюкозы и триглицеридов по сравнению с висцеральными адипоцитами, что позволяет длительно поддерживать уровень углеводного и липидного обмена на нормальном уровне [7, 8]. Следовательно, типы распределения жира могут влиять на коморбидную отягощенность по соматической патологии, что требует дальнейшего изучения этого феномена. Однако при длительном чрезмерном потреблении калорий резервы подкожно-жирового депо со временем истощаются и МЗО переходит в МНЗО за счет увеличения висцерального жирового депо, что влечет за собой развитие дислипидемий, инсулинрезистентности, интенсификацию системного воспаления [9].

Ранее экспертами ВОЗ предложено в клинической практике при обследовании пациентов производить типирование распределения жира на абдоминальное и глутеофemorальное по величине отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) [10], а в работе [11] были уточнены критерии отнесения к верхнему и нижнему типам распределения жира.

Цель исследования – изучить влияние избыточной МТ, ожирения и типа распределения жира

на отягощенность коморбидной соматической патологией мужчин – пациентов клиники терапевтического профиля.

Материал и методы

На базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины в период с 2018 по 2019 г. проведено наблюдательное одномоментное исследование 216 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 78 лет, госпитализированных в плановом порядке. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и соответствовало принципам Хельсинкской декларации и приказам Минздрава РФ. Все пациенты были ознакомлены с ходом исследования и подписали добровольное информированное согласие. Не включали в исследование пациентов в случае наличия острой инфекционной патологии, хронических заболеваний в стадии декомпенсации или добровольного отказа от участия в исследовании.

У мужчин утром натощак измеряли рост, МТ, ОТ и ОБ. Рассчитывали отношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате (кг/м²). При ОТ/ОБ < 0,95 пациента относили к группе с нижним типом распределения жира (НТРЖ), при ≥ 0,95 – к группе с верхним типом распределения жира (ВТРЖ) [11]. При ИМТ < 25,0 кг/м² мужчин относили к группе 1 ($n = 57$) с нормальной МТ, при $25,0 \leq \text{ИМТ} < 30,0$ кг/м² – к группе 2 ($n = 75$) с избыточной МТ, а при ИМТ ≥ 30 кг/м² – к группе 3 ($n = 84$) с ожирением. На основании величины ОТ/ОБ пациентов внутри каждой группы распределили на подгруппы с нижним и верхним типами распределения жира: 1Н ($n = 47$) и 1В ($n = 10$); 2Н ($n = 30$) и 2В ($n = 45$); 3Н ($n = 14$) и 3В ($n = 70$) соответственно.

Для оценки выраженности симптомов старения использовали опросник Aging Males' Symptoms (AMS). Сумма баллов от 17 до 26 оценена как отсутствие, от 27 до 36 – минимальные, от 37 до 49 баллов – умеренные, более 50 – выраженные клинические признаки старения [12]. Коморбидную отягощенность определяли посредством анализа историй болезни с использованием шкалы CIRS. Шкала учитывала как наличие патологии 14 органов и систем, так и степень их тяжести (0–4 балла), и была заполнена в соответствии с руководством [13].

Все параметры проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмагорова – Смирнова с поправкой Лилифорса. Количественные характеристики представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25%; 75%]), качественные характеристики – в виде абсолют-

ного (n) и относительного (%) числа случаев. Сравнение двух независимых групп проведено при помощи критерия Манна – Уитни, трех независимых групп – при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ параметров выполнен с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). За критический уровень значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты

Структура коморбидной соматической патологии представлена в табл. 1. В общей выборке пациентов коморбидная отягощенность по шкале CIRS составила 7,0 [5,0; 9,0] балла, основной вклад в нее внесли патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата, верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы.

Сравнение параметров 1-й, 2-й и 3-й групп пациентов представлено в табл. 2. Стоит отметить наличие достоверных различий в отягощенности по патологии сердечной, сосудистой, эндокринной систем и суммарной коморбидной отягощенности между сравниваемыми группами. Отягощенность по эндокринной патологии и общая коморбидность нарастали с увеличением ИМТ ($1 < 2 < 3$); отягощенность по сердечно-сосудистой патологии у пациентов с избыточной МТ и ожирением была выше, чем у лиц с нормальной МТ ($1 < 2, 1 < 3$), при этом группы 2 и 3 между собой по данному показателю не различались.

После распределения пациентов на подгруппы отмечено, что при НТРЖ количество пациентов при увеличении ИМТ уменьшается ($47 > 30 > 14$), в то время как в подгруппе с ВТРЖ увеличивается ($10 < 45 < 70$), при этом численность подгрупп 1Н и 3Н различается в 3,5 раза, в то время как 1В и 3В – в 7 раз (табл. 3). В подгруппах с нормальной МТ выявлены достоверные различия по отягощенности патологией сосудов ($1Н < 1В$); в подгруппах с избыточной МТ – по патологии сосудов и эндокринной системы, а также ИМТ ($2Н < 2В$); в подгруппах с ожирением – по патологии сердца, сосудов и общей коморбидной отягощенности ($3Н < 3В$).

Медиана возраста мужчин составила 58,0 года, при этом обращает на себя внимание возрастная неоднородность сравниваемых подгрупп. Подгруппы с НТРЖ (1Н-2Н-3Н, $p = 0,305$) и ВТРЖ (4В-5В-6В, $p = 0,583$) не различались по возрасту, в то время как подгруппы пациентов с ВТРЖ при нормальной ($1Н < 1В, p < 0,050$), избыточной ($2Н < 2В, p = 0,027$) массе тела и ожирении ($3Н < 3В, p < 0,001$) были старше пациентов с НТРЖ (см. табл. 3).

Таблица 1. Структура коморбидной патологии у обследованных пациентов мужского пола, n (%)

Table 1. The structure of comorbid pathology in the examined male patients, n (%)

| Параметр CIRS | Баллы по шкале CIRS | | | | |
|--|---------------------|------------|------------|-----------|---------|
| | 0 баллов | 1 балл | 2 балла | 3 балла | 4 балла |
| Болезни сердца | 110 (50,9) | 7 (3,2) | 68 (31,5) | 30 (13,9) | 1 (0,5) |
| Болезни сосудов | 43 (19,9) | 2 (0,9) | 136 (63,0) | 27 (12,5) | 8 (3,7) |
| Болезни крови | 209 (96,8) | 4 (1,9) | 2 (0,9) | 1 (0,5) | 0 |
| Болезни органов дыхания | 146 (67,6) | 26 (12,0) | 36 (16,7) | 7 (3,2) | 1 (0,5) |
| Болезни органов чувств | 194 (89,8) | 17 (7,9) | 5 (2,3) | 0 | 0 |
| Патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта | 129 (59,7) | 81 (37,5) | 2 (0,9) | 4 (1,9) | 0 |
| Патология нижнего отдела желудочно-кишечного тракта | 196 (90,7) | 13 (6,0) | 4 (1,9) | 0 | 3 (1,4) |
| Болезни печени | 178 (82,4) | 24 (11,1) | 12 (5,6) | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Болезни почек | 161 (74,5) | 54 (25,0) | 1 (0,5) | 0 | 0 |
| Болезни мочеполового тракта | 153 (70,8) | 54 (25,0) | 4 (1,9) | 2 (0,9) | 3 (1,4) |
| Болезни опорно-двигательного аппарата | 77 (35,6) | 139 (64,4) | 0 | 0 | 0 |
| Болезни нервной системы | 183 (84,7) | 10 (4,6) | 8 (3,7) | 10 (4,6) | 5 (2,3) |
| Болезни эндокринной системы | 112 (51,9) | 58 (26,9) | 45 (20,8) | 1 (0,5) | 0 |
| Психические нарушения | 212 (98,1) | 4 (1,9) | 0 | 0 | 0 |

Таблица 2. Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов 1–3 групп

Table 2. Anthropometric and clinical characteristics of patients from 1–3 groups

| Исследуемый показатель | Нормальная МТ (группа 1, n = 57) | Избыточная МТ (группа 2, n = 75) | Ожирение (группа 3, n = 84) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Возраст, лет | 54,0 [39,0; 61,0] | 59,0 [46,0; 66,0]* | 58,0 [48,0; 64,0] |
| ИМТ, кг/м ² | 23,30 [21,20; 24,18] | 27,30 [26,30; 28,60]*** | 32,79 [30,90; 36,31]***,### |
| ОТ/ОБ | 0,89 [0,85; 0,93] | 0,95 [0,92; 0,99]*** | 1,00 [0,97; 1,04]*** |
| AMS, баллы | 29,0 [24,0; 36,0] | 34,0 [27,0; 44,0]** | 35,0 [28,0; 45,0]** |
| Болезни сердца, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 2,0]** | 2,0 [0,0; 2,0]*** |
| Болезни сосудов, баллы | 2,0 [0,0; 2,0] | 2,0 [2,0; 2,0]** | 2,0 [2,0; 2,0]*** |
| Болезни крови, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] |
| Болезни органов дыхания, баллы | 0,0 [0,0; 1,0] | 0,0 [0,0; 1,0] | 0,0 [0,0; 1,0] |
| Болезни органов чувств, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] |
| Патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, баллы | 0,0 [0,0; 1,0] | 0,0 [0,0; 1,0] | 0,0 [0,0; 1,0] |
| Патология нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] |
| Болезни печени, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] |
| Болезни почек, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 1,0] | 0,0 [0,0; 1,0] |
| Болезни мочеполовой системы, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 1,0] | 0,0 [0,0; 1,0] |
| Болезни опорно-двигательного аппарата, баллы | 1,0 [0,0; 1,0] | 1,0 [0,0; 1,0] | 1,0 [0,0; 1,0] |
| Болезни нервной системы, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] |
| Болезни эндокринной системы, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 1,0]** | 1,0 [1,0; 2,0]***,### |
| Психические нарушения, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] |
| Сумма баллов по шкале CIRS | 5,0 [4,0; 7,0] | 7,0 [4,0; 9,0]** | 8,0 [6,0; 10,0]***,### |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы 1 (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы 2 (## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

Таблица 3. Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов в подгруппы
Table 3. Anthropometric and clinical characteristics of patients from 6 subgroups

| Параметр | Нормальная МТ | | | | Избыточная МТ | | | | Ожирение | |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------|
| | НТРЖ (подгруппа 1Н, n = 47) | ВТРЖ (подгруппа 1В, n = 10) | p | НТРЖ (подгруппа 2Н, n = 30) | ВТРЖ (подгруппа 2В, n = 45) | p | НТРЖ (подгруппа 3Н, n = 14) | ВТРЖ (подгруппа 3В, n = 70) | p | |
| | Возраст, лет | 53,0 [37,0; 60,0] | 61,0 [49,0; 73,0] | 0,049 | 54,5 [39,0; 64,0] | 60,0 [56,0; 66,0] | 0,027 | 45,5 [39,0; 56,0] | 59,0 [51,0; 65,0] | <0,001 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,10 [20,90; 24,18] | 23,97 [22,15; 24,40] | 0,299 | 26,68 [25,90; 28,33] | 28,10 [26,73; 28,85] | 0,007 | 31,68 [30,26; 35,60] | 32,9 [31,20; 36,32] | 0,310 | |
| ОТ/ОБ | 0,87 [0,83; 0,90] | 0,98 [0,97; 1,03] | <0,001 | 0,91 [0,89; 0,93] | 0,99 [0,96; 1,01] | <0,001 | 0,93 [0,90; 0,94] | 1,02 [0,98; 1,04] | <0,001 | |
| AMS, баллы | 28,0 [24,0; 35,0] | 34,5 [29,5; 36,5] | 0,164 | 37,5 [27,0; 46,5] | 33,0 [27,0; 43,0] | 0,736 | 39,0 [23,0; 42,0] | 34,5 [28,0; 45,0] | 0,777 | |
| Болезни сердца, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,5 [0,0; 2,0] | 0,109 | 0,0 [0,0; 2,0] | 1,0 [0,0; 2,0] | 0,594 | 0,0 [0,0; 2,0] | 2,0 [0,0; 2,0] | 0,005 | |
| Болезни сосудов, баллы | 1,0 [0,0; 2,0] | 2,0 [2,0; 2,0] | 0,008 | 2,0 [0,0; 2,0] | 2,0 [2,0; 3,0] | 0,023 | 2,0 [0,0; 2,0] | 2,0 [2,0; 2,0] | 0,002 | |
| Болезни эндокринной системы, баллы | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,758 | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,0; 2,0] | 0,006 | 1,0 [1,0; 1,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,156 | |
| Сумма CIRS, баллы | 4,0 [3,0; 6,0] | 6,0 [5,0; 8,0] | 0,066 | 6,5 [3,0; 8,0] | 7,0 [5,0; 9,0] | 0,141 | 5,5 [5,0; 8,0] | 8,0 [7,0; 10,0] | 0,001 | |

Выраженность клинических признаков мужского старения, оцененная при помощи опросника AMS, была выше у мужчин с избыточной МТ ($p = 0,010$) или ожирением ($p = 0,004$), чем у лиц с нормальной МТ (см. табл. 2), однако при разбиении на подгруппы – достоверно не различалась между подгруппами с НТРЖ и ВТРЖ при нормальной (1Н–1В, $p = 0,164$), избыточной (2Н–2В, $p = 0,736$) массе тела и ожирении (3Н–3В, $p = 0,777$) (см. табл. 3).

Для оценки ассоциации возраста, ИМТ и ОТ/ОБ с коморбидной соматической патологией был проведен корреляционный анализ. Патология эндокринной системы демонстрировала корреляционные связи средней силы с антропометрическими особенностями пациентов (ИМТ ($r = 0,654$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = 0,508$; $p < 0,001$)) и очень слабые – с возрастом ($r = 0,157$; $p = 0,021$). В отношении патологии сердечно-сосудистой системы и общей коморбидности больший вклад вносили возраст и ОТ/ОБ по сравнению с ИМТ. Так, коэффициент корреляции суммарной коморбидной отягощенности с возрастом составил 0,513 ($p < 0,001$), с величиной ОТ/ОБ – 0,474 ($p < 0,001$), с ИМТ – 0,385 ($p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные результаты показали большую частоту встречаемости сосудистых заболеваний (80,1 %), патологии опорно-двигательного аппарата (64,4 %), болезней сердца (49,1 %) и эндокринной системы (48,1 %) среди обследованных нами мужчин, что несколько больше величин, полученных другими исследователями [14, 15], но, вероятно, отличия обусловлены особенностями выборки пациентов. В настоящем исследовании больным была показана плановая госпитализация в стационар в связи с неэффективностью амбулаторного лечения, в основном – сосудистой и коморбидной с ней патологии. В качестве этиопатогенетических факторов выявленной коморбидности могли выступать нарушения питания, ритма жизни, психоэмоциональные стрессы и т.д., позволяя характеризовать ее как сочетание болезней цивилизации [16].

Ожирение является одним из наиболее распространенных факторов риска сочетанных заболеваний. Поэтому закономерно, что при анализе результатов по коморбидной отягощенности в зависимости от ИМТ выявлен больший индекс коморбидности в отношении эндокринной патологии и суммарной коморбидности у мужчин с ожирением по сравнению с нормальной и избыточной МТ, что согласуется с ранее полученными сведениями [5, 17].

Однако группы с избыточной МТ и ожирением в отношении сердечно-сосудистой отягощенности не различались между собой. Следует отметить, что литературные сведения по данной проблематике весьма противоречивы [14, 18]. Можно было предположить, что в качестве фактора риска коморбидной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии пациентов выступает не столько ИМТ, сколько избыточное накопление жировой ткани в различных жировых депо. В этой связи после разбиения групп на подгруппы на основании типа распределения жира проведено сравнение подгрупп (1Н–1В, 2Н–2В и 3Н–3В). Обращает на себя внимание численная и возрастная неоднородность сравниваемых подгрупп: мужчины подгрупп с ВТРЖ были старше, чем представители подгрупп с НТРЖ, а количество пациентов возрастало с увеличением ИМТ в подгруппах с ВТРЖ и уменьшалось в подгруппах с НТРЖ. Вероятнее всего, данная неоднородность обусловлена характерной динамикой накопления жировой ткани у мужчин – с возрастом жировая МТ увеличивается, причем преимущественно за счет висцерального жирового депо [4].

В подгруппах с верхним типом распределения жира по сравнению с нижним все мужчины имели большую отягощенность по сосудистой патологии (см. табл. 3). Можно предположить, что в отношении сосудистой патологии в качестве основного фактора коморбидности выступает хроническое системное воспаление, развивающееся в результате гиперпродукции провоспалительных цитокинов висцеральной жировой тканью и со временем приводящее к эндотелиальной дисфункции [19].

Вместе с тем мужчины в подгруппе с ВТРЖ при избыточной МТ имели более выраженную коморбидную отягощенность по патологии эндокринной системы и больший ИМТ, чем пациенты с НТРЖ (см. табл. 3). Несбалансированное питание и малоподвижный образ жизни у мужчин с возрастом приводят к накоплению жировой МТ преимущественно за счет гипертрофии висцеральной жировой ткани, что ассоциировано с развитием гипертриглицеридемии и инсулинрезистентности [20]. Однако в условиях достаточной физической активности возможен иной сценарий развития – гипертрофия преимущественно подкожных адипоцитов, в том числе в глутеофemorальной области, что является нейтральным в отношении углеводного и жирового обмена [7].

Стоит также отметить различия подгрупп с ожирением. У мужчин с ВТРЖ и ожирением выявлена большая отягощенность по кардиальной патологии и суммарной коморбидности по сравнению с мужчинами с НТРЖ (см. табл. 3).

Полученные данные подкрепляют гипотезу о существовании различных метаболических фенотипов ожирения и согласуются с ранее проведенными исследованиями [6, 21]. Таким образом, полученные результаты подтверждают, что НТРЖ соответствует метаболически здоровому, а ВТРЖ – метаболически нездоровому ожирению. Вероятнее всего, в роли протекторного фактора при НТРЖ выступает длительное кумулирование алиментарного избытка триглицеридов подкожными адипоцитами глутеофemorальной области, позволяющее избежать эффектов липотоксичности [7].

Оценка вклада избыточной МТ в выраженность симптомов старения затруднительна: группы 1–2 различаются не только по антропометрическим характеристикам, но и по возрасту. В то же время отмечено увеличение выраженности симптомов старения у группы 3 по сравнению с группой 1, а по возрасту они не различались (см. табл. 2). Следовательно, ожирение, но не типы распределения жира, может выступать в качестве фактора риска преждевременного старения мужского организма. Работа по схожей тематике, проведенная ранее, не выявила связи выраженности симптомов старения с ожирением у мужчин [22].

Согласно проведенному корреляционному анализу, увеличение коморбидной отягощенности по эндокринной патологии ассоциировано с ИМТ и величиной отношения ОТ/ОБ, в то время как сердечно-сосудистой и общей коморбидной отягощенности – с возрастом и ОТ/ОБ. На основании этого индекс ОТ/ОБ и ИМТ могут быть использованы для скрининга при оценке риска отягощенности по эндокринной, сердечно-сосудистой патологии и общей коморбидной отягощенности.

Заключение

Основной вклад в коморбидную отягощенность мужчин вносят патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также опорно-двигательного аппарата. ИМТ ≥ 25 кг/м² ассоциирован с увеличением отягощенности по сердечно-сосудистой, эндокринной патологии и общей коморбидной отягощенности у мужчин, а ВТРЖ выступает в качестве самостоятельного фактора коморбидной отягощенности по сосудистой патологии вне зависимости от ИМТ. ВТРЖ у пациентов с избыточной МТ связан с увеличением отягощенности по эндокринной, в то время как при ожирении – по кардиальной патологии. Полученные данные и анализ литературы позволяют рассматривать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов висцеральной жировой тканью в качестве связующего патогенетическо-

го звена коморбидности сердечной, сосудистой и эндокринной патологии, однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Liu Z., Kuo P.-L., Horvath S., Crimmins E., Ferrucci L., Levine M. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15 (12): 1–20. doi: 10.1371/journal.pmed.1002718
2. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380 (9836): 37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
3. Paker N., Buğdaycı D., Gökşenoğlu G., Tekdöş D., İnce N. The reliability of the cumulative illness rating scale and the frequency of comorbidity in stroke. *Turk. J. Phys. Med. Rehab.* 2017; 63 (1): 9–13. doi: 10.5606/tftrd.2017.66642
4. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р., Лутов Ю.В. Ассоциация возрастного ожирения с метаболическим синдромом у мужчин. *Успехи геронтологии.* 2016; 29 (1): 86–92.
Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Lutov Yu.V. Association of aging-related obesity and metabolic syndrome in men. *Adv. Gerontol.* 2016; 6 (3): 224–230.
5. Kachur S., Lavie C.J., Schutter A., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017; 108 (3): 212–228. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05022-4
6. Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Anderson C.A.M., Burke G.L., Haq N., Kalyani R.R., Ouyang P., Sibley C.T., Tracy R., Woodward M., Vaidya D. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (17): 1857–1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055
7. Manolopoulos K.N., Karpe F., Frayn K.N. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int. J. Obes.* 2010; 34 (6): 949–959. doi: 10.1038/ijo.2009.286
8. Piché M.E., Vasan S.K., Hodson L., Karpe F. Relevance of human fat distribution on lipid and lipoprotein metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr. Opin. Lipidol.* 2018; 29 (4): 285–292. doi: 10.1097/mol.0000000000000522
9. Karpe F., Pinnick K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 11 (2): 90–100. doi: 10.1038/nrendo.2014.185
10. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15 (7): 539–553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
11. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health.* 2012; 4 (12): 1381–1389. doi: 10.4236/health.2012.412A200
12. Daig I., Heinemann L.A., Kim S., Leungwatanakij S., Badia X., Myon E., Moore C., Saad F., Potthoff P., Thai D.M. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health Qual. Life Outcomes.* 2003; 1 (1): 77. doi: 10.1186/1477-7525-1-77
13. Miller M.D., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh: University of Pittsburgh School of Medicine, 1991. 30 p.
14. Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцева Н.В., Андреев А.Н., Стрюкова О.Ю., Фоминых М.И., Акимова А.В. Оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 58 (2): 62–66.
Izmozherova N.V., Popov A.A., Tagiltseva N.V., Andreev A.N., Striukova O.I., Fominykh M.I., Akimova A.V. Assessment of the effect of body weight on the frequency of cardiovascular diseases in menopausal women. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2006; 58 (2): 62–66. [In Russian].
15. Dennis D., Tampin B., Jacques A., Hebdenn-Todd T., Carter V., McLintock M., Hurn E., Cooper I. The prevalence of back pain in patients in one Australian tertiary hospital population. *Musculoskeletal Care.* 2017; 16 (1): 112–117. doi: 10.1002/msc.1219
16. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 2221–2236. doi: 10.2147/DMSO.S216791
17. Lee D.H., Keum N., Hu F.B., Orav E.J., Rimm E.B., Willett W.C., Giovannucci E.L. Comparison of the association of predicted fat mass, body mass index, and other obesity indicators with type 2 diabetes risk: two large prospective studies in US men and women. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33: 1113–1123. doi: 10.1007/s10654-018-0433-5
18. Janssen I. Morbidity and mortality risk associated with an overweight BMI in older men and women. *Obesity.* 2007; 15 (7): 1827–1840. doi: 10.1038/oby.2007.217
19. Moreno-Viedma V., Amor M., Sarabi A., Bilban M., Staffler G., Zeyda M., Stulnig T.M. Common dysregulated pathways in obese adipose tissue and atherosclerosis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15 (120): 1–12. doi: 10.1186/s12933-016-0441-2
20. Берсенёва О.А., Агеева Е.С. Особенности этиопатогенеза метаболического синдрома. *Крым.*

журн. эксперим. и клин. медицины. 2019; 9 (2): 67–75.

Bersenyeva O.A., Ageeva E.S. Features of etio-pathogenesis of metabolic syndrome. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2019; 9 (2): 67–75. [In Russian].

21. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1 (2): 152–162. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7

22. Васильева О.В., Селятицкая В.Г. Связь ожирения с уровнем тестостерона, признаками тревоги, депрессии и ускоренного старения у мужчин. *Сиб. науч. мед. журн*. 2018; 38 (1): 81–86. doi: 10.15372/SSMJ20180113

Vasileva O.V., Selyatitskaya V.G. Correlation between obesity and testosterone level, anxiety symptoms, depression and accelerated aging in men. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (1): 81–86. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180113

Сведения об авторах:

Светлана Валерьевна Янковская, ORCID: 0000-0001-8486-3185

Елена Геннадьевна Новикова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4723-0666

Елена Александровна Епанчинцева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9041-2687

Борис Борисович Пинхасов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X

Вера Георгиевна Селятицкая, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289

Information about the authors:

Svetlana V. Iankovskaia, ORCID: 0000-0001-8486-3185

Elena G. Novikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4723-0666

Elena A. Epanchintseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9041-2687

Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4579-425X

Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289

Поступила в редакцию 27.05.2020

Принята к публикации 16.06.2020

Received 27.05.2020

Accepted 16.06.2020

Роль психосоциального фактора в клинике ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита

О.С. Шубина^{1,2}, Л.А. Уколова^{1,3}, Л.А. Богодерова¹, Н.А. Шабанова¹

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Резюме

Статья посвящена исследованию психосоматических особенностей пациентов с ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС). **Материал и методы.** Исследование проходило в три этапа. Цель первого этапа – изучить ведущие личностные черты, превалирующие типы отношения к болезни у пациентов с РА и АС. Цель второго этапа – изучить роль социального фактора у пациентов с РА на модели семьи, выявить связь внутрисемейных проблем с длительностью и степенью активности болезни, уровнем образования. На третьем этапе предполагалось продемонстрировать эффективность биоповеденческой терапии при коррекции болевого синдрома у больных РА. Контингент исследования: пациенты с достоверным диагнозом ревматоидного РА и АС, 1-й этап – 26 человек (20 мужчин, 6 женщин), 2-й этап – 14 пациентов (11 женщин, 3 мужчин), 3-й этап – 46 женщин с РА. Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное, рентгенологическое обследование. Использовались анкетные психологические тесты, опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Результаты.** На первом этапе исследования выявлено стремление у женщин с РА подчеркнуть мужественность, а также ипохондричность, повышенная тревожность, эмоциональная незрелость. У мужчин с РА ведущие черты: ипохондричность, эмоциональная незрелость. Типы отношения к болезни у женщин: эргопатический – 79 %, гармоничный – 37 %, неврастенический – 32 %; у мужчин: эргопатический – 57 %. Обнаружена значимая корреляционная взаимосвязь между длительностью заболевания у женщин и эргопатическим и гармоничным типом отношения к болезни. Второй этап исследования позволил в группе с РА выявить отчужденность, нежелание и невозможность самостоятельно решать проблемы семьи. По итогам третьего этапа исследования установлено, что приобретенный пациентками навык волевого контроля альфа-ритма позволил им контролировать интенсивность болевого синдрома и снизить потребность в приеме высоких доз НПВП. Достигнута редукция чувства беспомощности, безысходности. **Заключение.** В ходе исследования выявлены психологические, социальные проблемы у пациентов с РА и АС, обосновывающие междисциплинарный подход при ведении таких пациентов с участием и ревматолога, и психотерапевта. Современные возможности психотерапии позволяют снизить фармакологическую нагрузку в процессе лечения.

Ключевые слова: хронические заболевания суставов, хроническая боль, психосоматические аспекты болезни суставов, нейробиоуправление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Богодерова Л.А., e-mail bogoderova_okb@mail.ru

Для цитирования: Шубина О.С., Уколова Л.А., Богодерова Л.А., Шабанова Н.А. Роль психосоциального фактора в клинике ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 78–85. doi: 10.15372/SSMJ20200411

The role of psychosocial factor in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis

O.S. Shubina^{1,2}, L.A. Ukolova^{1,3}, L.A. Bogoderova¹, N.A. Shabanova¹

¹Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

²Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2/12

³Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Abstract

The article is devoted to the study of the psychosomatic characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS). The study has been divided into 3 stages. The purpose of the first stage was to study the leading personality traits and prevailing types of attitude towards the disease in patients with RA and AS. The purpose of the second stage was to study the role of the social factor in RA patients based on the family pattern, to identify the relationship of intra-family problems with the duration and degree of the disease activity, the level of education. The third stage was aimed to demonstrate the effectiveness of biobehavioral therapy for the correction of pain in patients with RA. **Material and methods.** The contingent study consisted of patients with a reliable diagnosis of rheumatoid RA and AS, stage 1 – 26 patients (20 men, 6 women), stage 2 – 14 patients (11 women, 3 men), stage 3 – 46 women with RA. The patients underwent clinical, laboratory, X-ray examination. Psychological questionnaires and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) were used. **Results.:** Hypochondria, increased anxiety, emotional immaturity, men's behavioral characteristics in women have been revealed at the first stage of the study. In men with RA, the leading features are hypochondria, emotional immaturity. Types of attitude to the disease in women were: ergopathic 79 %, harmonious 37 %, neurasthenic 32 %; in men: ergopathic 57 %. The significant intercorrelation between the disease duration in women and the ergopathic and harmonious type of attitude toward the disease was found. The second stage of the study allowed the RA group to identify alienation, unwillingness and inability to independently solve family problems. According to the results of the third stage of the study, it was found that the patient's acquired ability to control the alpha rhythm voluntarily allowed them to control the intensity of the pain syndrome and reduce the need for taking high doses of NSAIDs. A reduction of feelings of helplessness, hopelessness has been achieved. **Conclusions.** The study revealed psychological and social problems in patients with RA and AS, substantiating an interdisciplinary approach in the management of the patients with the rheumatologist and psychotherapist participation. Modern possibilities of psychotherapy can reduce the pharmacological burden in the treatment process.

Key words: chronic joints disease, chronic pain, psychosomatic aspects of joints disease, neurobiofeedback.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Bogoderova L.A., e-mail bogoderova_okb@mail.ru

Citation: Shubina O.S., Ukolova L.A., Bogoderova L.A., Shabanova N.A. The role of psychosocial factor in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 78–85 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200411

Введение

Хронические заболевания суставов аутоиммунной природы часто становятся причиной инвалидизации. В связи с этим вопрос сохранения двигательной активности для этой группы пациентов чрезвычайно актуален. Ревматологи всего мира признают недостаточность одного лишь медикаментозного подхода в лечении болезней суставов. Во многих исследованиях показана роль

и эффективность реабилитационных программ, включающих физио-, бальнеолечение, лечебную физкультуру, и многих других методов реабилитации [1, 2]. Все чаще речь идет и о психотерапии как о важном компоненте восстановительной терапии [1–4]. Подчеркивается важность вклада понимания личностных особенностей пациентов, роли социального фактора [5–10], поведенческих паттернов [11–13] в эффективность реабилитации. Получило развитие и такое направление ин-

тегративной психотерапии, как биоповеденческая терапия, базирующаяся на принципе биологической обратной связи и традициях когнитивно-поведенческой психотерапии [6, 14]. Изучаются и психодинамические аспекты развития суставного синдрома.

Н.И. Коршунов и соавт. [15] отмечают, что в реальной ревматологической практике психосоматический или, иначе, «биопсихосоциальный» подход ведения пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС) хотя и декларируется, но фактически игнорируется, несмотря на широко используемый термин «качество жизни». Из всех заболеваний суставов наиболее изученным с точки зрения психосоматического подхода является РА. Основоположник психосоматического направления Ф. Александер отнес РА к классической семерке психосоматических заболеваний, при которых психологический фактор играет ведущую роль в патогенезе, клинике и прогнозе болезни. Анкилозирующий спондилит (АС), как и другие заболевания суставов, изучен гораздо меньше. Биопсихосоциальная модель в подходе к изучению данного заболевания представляется наиболее адекватной в связи с тем, что ранняя диагностика психологических и социальных проблем больного, подключение к процессу реабилитации психологов, психотерапевтов, психиатров может в значительной степени повысить эффективность лечебных и реабилитационных программ. Несвоевременная коррекция психологических проблем больных РА вызывает затруднения в правильной оценке активности РА и приводит к неэффективности усиления лекарственной терапии. Однако результаты исследования в области психосоматических аспектов суставного синдрома зачастую не используются в практике ревматологов. Большой редкостью является подключение к процессу лечения психотерапевта.

Актуальность развития и внедрения психокоррекционных подходов в ревматологической клинике очень высока, это позволяет потенцировать эффективность лечения и реабилитации данной группы пациентов. Многочисленными исследованиями показано, что эффективность терапии тесно связана с тем, как пациент представляет свою болезнь. Особенностью пациентов с РА является ориентация на внутренние критерии оценки действительности, неудовлетворенность, нередко враждебное отношение к окружающим, неверие в успех лечения. Наличие собственной концепции заболевания, скептицизм в отношении эффективности лечения затрудняют терапию [8, 11]. На эмоциональное состояние пациентов с РА и АС значительное влияние оказывают отношения с близкими людьми. Является очевидным

и вклад коммуникативных нарушений в процесс течения РА. Раннее выявление внутрисемейных проблем, их адекватная и своевременная коррекция позволяют оптимизировать процесс комплексной реабилитации и социальной адаптации больных с РА и АС.

Активность воспалительного процесса при РА связана с субъективным восприятием боли. М.И. Савельева [11] отмечает взаимонаправленное влияние выраженности болевых ощущений и эмоционально-личностных особенностей. Н.С. Крыжановская с соавт. [16], V.G. Sinclair [12] подчеркивают, что уровень восприятия боли определяется не столько особенностями течения заболевания, сколько снижением стрессоустойчивости, ростом эмоциональной напряженности, пессимизмом, пассивным болевым поведением, состоянием беспомощности. L.A. Bradley [10] отмечает, что в контексте РА уместна модель заученной беспомощности, убежденности пациента, что невозможно эффективное разрешение ситуации, при этом двигательная беспомощность обратно коррелирует с комплаентностью пациента.

Разработанная в последние десятилетия технология нейробиоуправления по альфа-ритму ЭЭГ показала свою эффективность и при коррекции болевого синдрома у больных РА. Нейробиоуправление, представляющее собой синтез когнитивно-поведенческой терапии и тренинга на основе биологической обратной связи по альфа-ритму ЭЭГ, позволяет потенцировать эффект лечения, воздействуя как на центральные механизмы болевого синдрома, так и на поведенческие паттерны при хронической боли [2]. Альфа-ритм ЭЭГ представляет собой ритм спокойного бодрствования, его превалирование соответствует ясному, светлому, спокойному состоянию; напротив, низкоамплитудный альфа-ритм соответствует подавленности, тревоге. Данные нейрофизиологов свидетельствуют о том, что при болевом синдроме амплитуда альфа-ритма снижена, кроме того, при хронической боли происходит смещение диапазона альфа-волн в сторону медленно-волновой активности [17]. Обучение волевому контролю альфа-ритма позволяет научить пациента справляться с болевым синдромом, снизив дозу обезболивающих препаратов. Одними из важнейших психологических моделей, объясняющих эффективность нейробиоуправления, являются модель самоэффективности (позволяющая пациенту осознать собственные ресурсы при управлении болью) и когнитивная модель (подчеркивающая роль внутреннего диалога пациента, способствующая «переформатированию» его дисфункциональных убеждений относительно заболевания).

Материал и методы

На базе ревматологического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы в пилотном режиме с 2009 по 2019 г. проводилось исследование психосоматической «картины» у пациентов с верифицированным диагнозом хронической патологии суставов РА [18] и АС [19]. При включении пациентов в исследование изучалась как клиническая характеристика (пол, возраст, длительность и степень активности болезни), так и психосоматический статус путем анкетирования с использованием опросников [20].

Все исследования были условно разделены на три этапа не по временному признаку, а согласно поставленным целям и задачам по изучению психосоматического статуса.

Цель первого этапа – изучить ведущие личностные черты, превалирующие типы отношения к болезни у пациентов с АС и РА, а также общие и отличительные характеристики психосоматического статуса в зависимости от нозологии и длительности болезни. При анкетировании пациентов как с АС, так и с РА использовались единые опросники: опросник Мини-СМИЛ, личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ) [7, 11]. В 2018 г. обследовано и проанкетировано 26 пациентов с АС: 20 мужчин (средний возраст $39,1 \pm 8,8$ года, длительность заболевания $10,6 \pm 5,1$ года) и 6 женщин (средний возраст $41,0 \pm 8,5$ года, длительность заболевания $12,0 \pm 8,5$ года). В 2019 г. обследованы 26 пациентов с РА: 19 женщин (средний возраст $53,3 \pm 11,7$ года) и 7 мужчин (средний возраст $54,29 \pm 14,2$ года), 58 % пациентов имели позднюю стадию болезни.

Цель второго этапа – изучить роль социального фактора у пациентов с РА на модели семьи, выявить внутрисемейные проблемы, их взаимосвязь с длительностью и степенью активности болезни, а также уровнем образования. Для анализа внутрисемейных отношений использовались клиничко-психологическое интервью, опросник «Конструктивно-деструктивная семья», методика «Семейная социограмма» [18]. Исследование проводилось в 2012 г. Обследовано 14 пациентов с РА (11 женщин и 3 мужчин, средний возраст 52 года), имевших высокую степень активности РА по индексу DAS 28 [21]. Средняя продолжительность заболевания 4 года; 10 пациентов имели среднеспециальное, 3 – среднее, 1 – высшее образование; в браке состояло 10 человек.

Задачей третьего этапа было продемонстрировать возможность эффективного влияния на течение РА посредством психосоматической кор-

рекции с использованием метода нейробиоуправления по альфа-ритму в сочетании с рациональной психотерапией [14]. В исследование, которое продолжалось с 2009 по 2013 г., было включено 46 женщин (средний возраст $47,04 \pm 5,27$ года). Активность заболевания по индексу DAS 28 была минимальной, его продолжительность составила от 6 мес. до 15 лет. На фоне базисной терапии РА метотрексатом учитывалась ежедневная индивидуальная доза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на протяжении последних 4 месяцев. Случайным образом все обследованные были разделены на две группы, сопоставимые по клиническим и социально-демографическим параметрам: основную (30 пациентов, которым на фоне продолжения медикаментозной терапии РА был проведен курс альфа-стимулирующего тренинга в сочетании с рациональной психотерапией) и контрольную (16 человек, получавших только стандартное медикаментозное лечение).

Динамика интенсивности суставной боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале, степень активности РА – по индексу DAS 28, функциональная недостаточность – с помощью опросника HAQ [21]. Для оценки психологического статуса и стратегий совладания со стрессом (копинги) помимо клиничко-психологического интервью использовался тест Амирхана [22]. Курс состоял из 10 сеансов альфа-стимулирующего тренинга с использованием аппаратно-программного комплекса БОСЛАБ (НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ СОАН). Пациентам до начала сеанса нейробиоуправления по альфа-ритму ЭЭГ предлагалось постараться вызвать у себя состояние, ассоциирующееся со спокойным бодрствованием. Если добиться поставленной цели удавалось, кривая, отражающая тренд изменения амплитуды альфа-ритма в режиме реального времени, пересекала установленный порог, и пациентки слышали звук (сигнал). Чем дольше пациентки сохраняли состояние покоя, тем чаще становился сигнал обратной связи. Проведение сеанса альфа-стимулирующего нейробиоуправления состояло из следующих этапов: определение границ альфа-ритма ЭЭГ (проба открытых и закрытых глаз), мониторинг ЭЭГ при биполярном наложении электродов при монтаже F-4, O-2 d течение 1-й минуты, альфа-стимулирующее нейробиоуправление (20 мин), повторное мониторинг ЭЭГ, проба открытых и закрытых глаз.

Облегчение достижения пациентом цели тренинга достигалось при использовании врачом элементов психорелаксационной терапии, обязательным этапом была рациональная психотерапия, проводимая с целью формирования

правильного представления о болезни. Краткосрочное катаристическое исследование проводилось через месяц: выполнялось клиническое обследование на предмет степени активности РА, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и степени функциональной недостаточности (HAQ), психологическое тестирование по шкале Амирхана [22].

Результаты и их обсуждение

В ходе первого этапа исследования были выявлены основные личностные черты у женщин по результатам теста Мини-СМИЛ [22]: стремление подчеркнуть мужественность – 68 %, ипохондричность и повышенная тревожность – 63 %, эмоциональная незрелость – 58 %. У мужчин ведущие черты: ипохондричность – 71 %, эмоциональная незрелость – 57 %. По результатам ЛОБИ встречаемость типов отношения к болезни у женщин: эргопатический – 79 %, гармоничный – 37 %, неврастенический – 32 %; у мужчин: эргопатический – 57 %. Обнаружена значимая корреляционная взаимосвязь между длительностью заболевания у женщин и эргопатическим типом отношения к болезни, гармоничным типом отношения к болезни. Таким образом, женщин как с РА, так и с АС объединяет преобладание подчеркнутой мужественности и ипохондричности, мужчин – преобладание ипохондричности и отсутствие критики к своему состоянию. Понимание особенностей отношения к болезни у пациентов с суставным синдромом в зависимости от гендерной принадлежности позволяет выявить психотерапевтические мишени для коррекции психоэмоционального состояния пациентов, что дает возможность сформировать у пациентов правильное представление о болезни, сделать их отношение к проводимому лечению более конструктивным, научить «жить с болезнью», не игнорируя, но и не драматизируя ее.

Второй этап исследования позволил в исследуемой группе больных РА выявить проблемы внутрисемейных отношений, характеризующиеся стремлением больных к отчужденности, нежеланием понимать и решать данные проблемы, невозможностью самостоятельного решения возникших проблем и связанное с этим нарастающее чувство вины, компенсированным контролирующим влиянием на остальных членов семьи. Мужчины с РА не выделяют себя в качестве ключевой фигуры в семье, а женщины подчеркивают свое лидерство и зависимость от себя других членов семьи. Выявлена достоверная корреляционная связь между внутрисемейными проблемами и степенью активности РА. Зависимостей от дли-

тельности заболевания и уровня образования не обнаружено. Таким образом, в ходе данного исследования продемонстрирована высокая частота встречаемости внутрисемейных проблем у больных РА, показана их специфика. Была выявлена зависимость степени активности РА от напряженности внутрисемейных отношений. Обоснована необходимость участия психотерапевта, семейного психолога в программе комплексной реабилитации больных с РА.

По итогам третьего этапа исследования установлено, что приобретенный пациентками навык волевого контроля альфа-ритма позволил им контролировать интенсивность болевого синдрома и снизить потребность в приеме высоких доз НПВП. Подавление таких поведенческих проявлений, как беспомощность, безысходность, также можно отнести к позитивным результатам, достигнутым в ходе исследования. Эти наблюдения подтверждались данными психологического тестирования. Субъективная оценка боли по визуальной аналоговой шкале снизилась после курса тренинга в группе исследования с 50,5 до 16,0 балла, показатели шкалы социальной поддержки по тесту Амирхана – с 27,5 до 24,0 балла, индекс DAS 28 – на 0,8, показатели шкалы «Разрешение проблем» увеличились с 23,5 до 28,5 балла. У семи больных потребность в НПВП снизилась до ситуационных приемов разовых стандартных доз не более трех раз в 10 дней, а у 11 пациентов – до 1–2 раза в 10 дней.

Выводы

1. РА и АС имеют гендерные особенности по распространенности этих заболеваний. РА чаще встречается у женщин, АС – у мужчин. Психологический статус тоже зависит от пола.

2. Выявленные психологические, социальные проблемы у пациентов с РА и АС обосновывают междисциплинарный подход при ведении таких пациентов с участием и ревматолога, и психотерапевта.

3. Современные возможности психотерапии не требуют использования фармакологического лечения. Когнитивные и поведенческие техники направлены на развитие навыков управления, контроля над болью, снижение психологической зависимости от лекарств, усиление мотивации к достижению успеха.

Заключение

Представленные результаты пилотных исследований, касающихся психосоматических аспектов суставного синдрома при РА и АС, коррекции

болевого синдрома, можно рассматривать как «точки роста» для дальнейшего изучения роли психологических факторов в патогенезе, клинике и прогнозе заболеваний суставов с целью более активного внедрения полученных результатов в практическую деятельность ревматологов.

Список литературы / References

1. Dissanayake R.K., Bertouch J.V. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int. J. Rheum. Dis.* 2010; 13 (4): 324–334. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01563.x
2. Lindberg N.E., Lindberg E., Psychotherapy in rheumatoid arthritis – a parallel-process study of psychic state and course of rheumatic disease. *Rheumatology*. 1996; 55 (1): 28–39.
3. Кремлева О.В. Психотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом (с позиций биопсихосоциального подхода): автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007.
4. Kremleva O.V. Psychotherapy in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis (biopsychosocial approach): abstract of thesis ... doct. med. sciences. Saint-Petersburg, 2007. [In Russian].
5. Astin J.A., Beckner W., Soeken K., Hochberg M.C., Berman B. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2002; 47 (3): 291–302. doi: 10.1002/art.10416
6. Андрианова И.А., Амирджанова В.Н., Жорняк А.П., Кричевская О.А. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом (результаты I этапа многоцентрового исследования качества жизни при ревматоидном артрите). *Науч.-практ. ревматология*. 2006; 44 (2): 11–17.
7. Andrianova I.A., Amirdzhanova V.N., Zhornyak A.P., Krichevskaya O.A. Quality of life complex assesment in patients with rheumatoid arthritis (results of the first level of multicentral study of life quality in rheumatoid arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006; 44 (2): 11–17. [In Russian]
8. Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Харченко С.А., Адамович Е.И. Психофизиологические основы применения лечебного метода биологической обратной связи. *Вестн. ВолгГМУ. Сер. II. Естеств. науки*. 2015; 3 (13): 87–95. doi: 10.15688/jvolsu11.2015.3.9
9. Grekhov R.A., Suleymanova G.P., Kharchenko S.A., Adamovich E.I. Psychophysiology basics of application biofeedback. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya II. Estestvennye nauki = Science Journal of Volgograd State University. Natural Sciences*. 2015; 3 (13): 87–95. [In Russian]. doi: 10.15688/jvolsu11.2015.3.9
10. Грехов Р.А. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у ревматологических пациентов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2010.
11. Grekhov R.A. Psychosomatic relationships and internal picture of disease in patients with rheumatoid arthritis: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Volgograd, 2010. [In Russian].
12. Лисицина Т.А., Вельтищев Д.Ю., Герасимов А.Н., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Зелтан А.Е., Новиков А.А., Александров Е.Н., Таллеров А.Б., Коваленко Л.П., Дурнев А.Д., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. *Клин. медицина*. 2013; (3): 54–61.
13. Lisitsina T.A., Veltishev D.Yu., Gerasimov A.N., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Zeltan A.E., Novikov A.A., Alexandrova E.N., Tallerov A.V., Kovalenko A.P., Durnev A.D., Krasnov V.N., Nasonov E.L. Perception of pain in rheumatoid arthritis: relation to inflammation to psychic disorders, functional status and quality of life. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine*. 2013; (3): 54–61. [In Russian].
14. Ревматология: клинические рекомендации. Ред. Е.Л. Насонов. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 708 с.
15. Rheumatology: clinical guidelines. Ed. E.L. Nasonov. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 708 p. [In Russian].
16. Bradley L.A. Psychosocial factors and disease outcomes in rheumatoid arthritis: old problems, new solutions and future agenda. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1611–1614. doi: 10.1002/anr.1780321220
17. Савельева М.И. Ревматоидный артрит: психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Ярославль, 1995.
18. Savelieva M.I. Rheumatoid arthritis: psychosomatic relationship and internal picture of disease: abstract of thesis ... cand. psychol. sciences. Yaroslavl, 1995. [In Russian].
19. Sinclair V.G. Predictors of pain catastrophizing in women with rheumatoid arthritis. *Arch. Psychiatr. Nurs.* 2001; 15 (6): 279–288. doi: 10.1053/apnu.2001.28686
20. Sharpe L. Psychosocial management of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis: challenges and solutions. *J. Pain Res.* 2016; 9: 137–146. doi: 10.2147/JPR.S83653
21. Шабанова Н.А., Шубина О.С., Уколова Л.А., Тов Н.Л. Биоповеденческая терапия ревматоидного артрита. *Бюл. сиб. медицины*. 2013; (3): 135–140. doi: 10.20538/1682-0363-2013-2-135-140
22. Shabanova N.A., Shubina O.S., Ukolova L.A., Tov N.L. Biobehavioral therapy of rheumatoid arthritis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; (3): 135–140. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2013-2-135-140

15. Коршунов Н.И., Курыгин А.Г., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание. *Науч.-практ. ревматология*. 2015; 53 (5): 469–471.
- Korshunov N.I., Kurygin A.G., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V. Rheumatoid arthritis as a psychosomatic disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53 (5): 469–471. doi: dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015469-471
16. Крыжановская Н.С., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит в свете психологических проблем. *Терапевт. архив*. 2000; (5): 79–82.
- Kriganovsky N.S., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis in context of psychological problems. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archive*. 2000; (5): 79–82. [In Russian].
17. Шубина О.С., Мельников М.Е., Веретельников И.А. Исследование частотных диапазонов альфа-ритма головного мозга у больных с хронической головной болью напряжения в курсе температурно-электромиографического биоуправления. *Бюл. сиб. медицины*. 2010 (2): 42–46.
- Shubina O.S., Melnikov M.Ye., Veretelnikov I.A. Investigation of alpha-wave frequency characteristics in the patients with chronic tension headache and its modification during electromyographic-temperature training. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2010; (2): 42–46. [In Russian].
18. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Лапшина С.А., Мясуютова Л.И., Румянцева О.А., Салихов И.Г. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. *Науч.-практ. ревматология*. 2013; 51 (6): 604–608. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
- Erdes Sh.F., Bochkova A.G., Dubinina T.V., Lapshina S.A., Myasoutova L.I., Rummyantseva O.A., Salikhov I.G. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51 (6): 604–608. [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
19. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O., Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M.W., Hobbs K., Huizinga T.W.J., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T.K., Laing T., Mease P., Ménard H.A., Moreland L.W., Naden R.L., Pincus T., Smolen J.S., Stanislawski-Biernat E., Symmons D., Tak P.P., Upchurch K.S., Vencovsky J., Wolfe F., Hawker G. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69: 1580–1588. doi: 10.1002/art.27584
20. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. СПб.: Питер, 2009. 672 с.
- Eidemiller E.G., Justitskis V. Psychology and psychotherapy of family. Saint-Petersburg: Piter, 2009. 672 p.
21. Олюнин Ю.А. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. В кн. *Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями*. М.: Издательская группа Ассоциации ревматологов России, 2007; 3–12.
- Olyunin Yu.A. Evaluation of the activity and effectiveness of the treatment of rheumatoid arthritis. In: *International indices for assessing the activity, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases*. Moscow: Publishing group of Association of Russian rheumatologists, 2007; 3–12. [In Russian].
22. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. М.: Бахрах-М, 2011. 664 с.
- Raigorodskiy D.Ya. Practical Psychodiagnostic. Moscow: Bakhrakh-M, 2011. 664 p.

Сведения об авторах:

Ольга Сергеевна Шубина, к.м.н., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Любовь Анатольевна Уколова, к.м.н., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Лариса Александровна Богодерова, e-mail: bogoderova_okb@mail.ru

Наталья Александровна Шабанова, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Information about the authors:

Olga S. Shubina, candidate of medical sciences, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Lubov A. Ukolova, candidate of medical sciences, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Larisa A. Bogoderova, e-mail: bogoderova_okb@mail.ru

Natalia A. Shabanova, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

Поступила в редакцию 01.10.2019

После доработки 02.12.2019

Принята к публикации 19.06.2020

Received 01.10.2019

Revision received 02.12.2019

Accepted 19.06.2020

Особенности ВИЧ-инфекции у взрослых

Л.Н. Афтаева, В.Л. Мельников, С.В. Вотолкина, А.Р. Судапина, М.В. Никольская

*Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40*

Резюме

Инфекция, вызываемая ВИЧ, по-прежнему является важнейшей медицинской проблемой ввиду своей высокой распространенности и летальности. **Материал и методы.** С целью изучения и выявления клинических проявлений, частоты их встречаемости, а также эпидемиологических особенностей данного заболевания в Пензенской области проанализировано 150 историй болезни. **Результаты и их обсуждение.** ВИЧ-инфекция чаще встречается у мужчин, средний возраст которых составляет $35,7 \pm 9,1$ года, в 69 % случаев – это неработающие люди; средняя длительность заболевания (по дате постановки на диспансерный учет) – $4,2 \pm 4,1$ года; лидирующим фактором заражения являются незащищенные половые контакты (35 %); отмечается снижение доли инфицирования парентеральным путем при употреблении наркотических средств (32 %); в структуре клинических проявлений преобладает бронхолегочная патология (58 %) и хронический вирусный гепатит С (60 %); диагностированными оппортунистическими инфекциями чаще являлись кандидоз ротовой полости и пищевода (23 %), пневмоцистные пневмонии (8 %) и саркома Капоши (2 %). В этиологической структуре гнойных менингитов и менингоэнцефалитов доминирует золотистый стафилококк (25 %). Основным этиологическим фактором развития серозных менингитов и менингоэнцефалитов чаще являются ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типов (12 %) и РНК энтеровируса (11 %).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, клинические проявления, эпидемиологические особенности, структура сопутствующей патологии, оппортунистические инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Афтаева Л.Н., e-mail: l.aftaeva@mail.ru

Для цитирования: Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Вотолкина С.В., Судапина А.Р., Никольская М.В. Особенности ВИЧ-инфекции у взрослых. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 86–90. doi: 10.15372/SSMJ20200412

Features of HIV infection in adults

L.N. Aftaeva, V.L. Mel'nikov, S.V. Votolkina, A.R. Sudapina, M.V. Nikol'skaya

*Penza State University
440026 Penza, Krasnaya str., 40*

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection remains a major medical problem due to its high prevalence and mortality. In order to study and identify clinical manifestations, frequency of their occurrence, as well as epidemiological features of this disease in the Penza region, we have analyzed 150 case histories. According to the results of the research, HIV infection is more common in men whose average age is 35.7 ± 9.1 years; in 69 % of cases-these are unemployed people; the average duration of the disease (by the date of registration at the dispensary) – 4.2 ± 4.1 years; unprotected sex is the leading factor of infection (35 %); there is a decrease in the share of infection by parenteral route with the use of drugs (32 %); in the structure of clinical manifestations, bronchopulmonary pathology (58 %) and chronic viral hepatitis C (60 %) prevails; diagnosed opportunistic infections were more often candidiasis of the oral cavity and esophagus (23 %), pneumocystic pneumonia (8 %) and Kaposi's sarcoma (2 %). The etiological structure of purulent meningitis and meningoencephalitis is dominated by *Staphylococcus aureus* (25 %). The main etiological factor in the development of serous meningitis and meningoencephalitis are more often HSV DNA type 1, type 2 (12 %) and Enterovirus RNA (11 %).

Key words: HIV infection, clinical manifestations, epidemiological features, structure of concomitant pathology, opportunistic infections.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Aftaeva L.N., e-mail: l.aftaeva@mail.ru

Citation: Aftaeva L.N., Mel'nikov V.L., Votolkina S.V., Sudapina A.R., Nikol'skaya M.V. Features of HIV infection in adults. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 86–90 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200412

Введение

ВИЧ, впервые описанный в 80-х годах XX столетия, начал свое быстрое распространение, превратившись в глобальную угрозу для всего человечества. ВИЧ-инфекция является антропонозным заболеванием с гемоконтактным путем передачи, медленно прогрессирующим и характеризующимся поражением иммунной системы с развитием СПИД. Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной защиты являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, которые при отсутствии специфического лечения приводят к гибели инфицированного человека [1, 2].

Инфекция, вызываемая ВИЧ, приобрела характер пандемии. В мире число людей, живущих с ВИЧ, в 2018 г. составило 37,9 млн человек. Количество новых случаев заражения в том же году определялось как 1,7 млн человек. Несмотря на наличие антиретровирусной терапии (АРВТ), смертность от данной инфекции остается высокой и в 2018 г. составила 770 000 человек [2].

В Российской Федерации по состоянию на 31 декабря 2018 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции определялось как 1 326 239 человек, заболеваемость составила 686,2 на 100 тыс. населения. В последние годы в России ВИЧ-инфекция диагностируется в более старших возрастных группах: если в 2001 г. 87 % ВИЧ-инфицированных получали диагноз в возрасте 15–29 лет, то в 2018 г. 82 % больных были впервые выявлены в возрасте старше 30 лет [3]. Преимущественно в 2018 г. заболевание диагностировалось в возрасте 30–50 лет (70 %). ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции, более половины больных, впервые выявленных в 2018 г., заразились при гетеросексуальных контактах (57,5 %), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 39 % [3–5].

В текущем году в целом по Пензенской области также продолжается снижение доли внутривенного пути передачи в общей структуре заболеваемости, она уменьшилась с 30,1 до 24,1 %,

что связано с увеличением употребления синтетических психоактивных веществ [6, 7]. При этом доля жителей Пензы с установленным внутривенным путем заражения среди всех выявленных сокращается намного быстрее: в 2018 г. она составляла 52,2 %, а по итогам 6 месяцев 2019 г. – 32,1 % [6].

ВИЧ-инфекция имеет стадийное течение. Первой стадией является инкубационный период, который длится от 4 недель до 3 месяцев (в единичных случаях может увеличиться до 1 года). Затем наступает стадия первичных проявлений продолжительностью от нескольких дней до нескольких месяцев (в среднем 2–3 недели). Она может протекать в нескольких формах: 2А – бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют; 2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний, может проявляться разнообразными клиническими симптомами (увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания на коже и слизистых оболочках, увеличение печени, селезенки, появление диареи и др.); 2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.) [4, 7].

Третья стадия (субклиническая) характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита. Единственным клиническим проявлением заболевания может являться персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Также возможны лабораторные изменения (анемия, тромбоцитопения). Длительность субклинической стадии варьирует от 2–3 до 20 лет и более (в среднем 6–7 лет).

Четвертая стадия характеризуется возникновением вторичных заболеваний. При 4А стадии (обычно начинается через 6–7 лет от момента заражения) развиваются бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. На стадии 4Б (через 7–10 лет от момента заражения) кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению, развиваются поражения внутренних органов, могут отмечаться локализован-

ная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы. Признаком перехода ВИЧ-инфекции в стадию 4Б может являться туберкулез, ограниченный одной анатомической областью. Стадия 4В (через 10–12 лет от момента заражения) характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. В течение данной стадии выделяют фазы прогрессирования и ремиссии [4, 8].

ВИЧ-инфекция остается беспрецедентной по своим размерам глобальной проблемой в области здравоохранения, что связано с экономическими и социальными потерями. С учетом значимости данной проблемы мы изучили особенности течения ВИЧ-инфекции и характер сопутствующей патологии у больных старше 18 лет в Пензенской области.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни людей старше 18 лет с ВИЧ-инфекцией, проживающих на территории Пензенской области. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

Результаты и их обсуждение

В структуре ВИЧ-инфицированных преобладали мужчины (72 %). Возраст пациентов варьировал от 20 до 66 лет ($35,7 \pm 9,1$ года). Средняя длительность заболевания (по дате постановки на диспансерный учет) составила $4,2 \pm 4,1$ года. Социально-экономическую составляющую представили 31 % работающих, остальные – неработающие лица (69 %). Средняя продолжительность пребывания на стационарном лечении – $12,6 \pm 1,5$ дня. На момент госпитализации АРВТ получали 42,5 % пациентов.

Сбор эпидемиологического анамнеза показал, что 32 % больных являлись потребителями инъекционных наркотиков, в местах лишения свободы находились 7 % ВИЧ-инфицированных, у 12 % обследованных выявлены множественные татуировки на кожных покровах, не исключали незащищенные половые контакты 35 % заболевших и 14 % человек указывали на злоупотребление алкоголем.

Нами проведен анализ клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Диагноз ВИЧ-инфекции

впервые установлен в условиях стационара 12 % пациентам. С сопутствующим диагнозом кишечной инфекции были госпитализированы 2 % обследованных, с хроническим вирусным гепатитом С направлены 46 % больных, с герпетической инфекцией – 2 %, с лихорадкой неясного генеза – 50 %. Патология печени регистрировалась у 88 % пациентов. Доминировал хронический вирусный гепатит С (60 % обследованных), хронический вирусный гепатит В диагностирован среди 14 % заболевших, токсический гепатит выявлен в 3 % случаев. Диагноз цирроза печени установлен у 14 % пациентов: один случай цирроза печени в исходе вирусного гепатита В и С, двое обследованных с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С, у троих госпитализированных выявлен цирроз печени смешанного генеза (токсический и в исходе вирусного гепатита С).

Спектр поражения кожи и слизистых оболочек при ВИЧ-инфекции чрезвычайно широк: инфекционные дерматозы (гнояничковые, вирусные, микотические, паразитарные заболевания), опухолевые поражения (рак, саркома, лимфома кожи), аллергические заболевания (себорейный, токсико-аллергические дерматиты) и специфичные для ВИЧ-инфекции изменения (эозинофильный фолликулит, волосатая лейкоплакия, бактериальный ангиоматоз, липоатрофия, саркома Капоши) [8]. Поражение кожи наблюдалось у 13 % обследованных. Аллергический дерматит отмечался у четырех больных, саркома Капоши – у двух пациентов, по пять случаев себорейного дерматита и рожистого воспаления, распространенная пиодермия диагностирована у одного обследуемого, герпетическая инфекция выявлена у трех человек.

Кандидозная инфекция отмечалась у 34 заболевших (23 %), среди которых восемь пациентов с распространенным кандидозом ротовой полости и пищевода. Зарегистрировано четыре случая бактериального сепсиса стафилококковой этиологии, из них два осложненных инфекционным эндокардитом. У одного больного выявлен токсоплазмоз головного мозга, диагноз поставлен на основании данных ПЦР ликвора, при выполнении спиральной компьютерной томографии визуализировались очаговые изменения затылочной доли левой гемисферы, гипотрофические изменения головного мозга. Острый паховый лимфаденит установлен у двух пациентов.

Поражение ЦНС в виде менингита и менингоэнцефалита выявлено у 28 человек (19 % обследованных), среди них 12 случаев гнойного менингита (в том числе пять – гнойного менингоэнцефалита) и 16 случаев серозного менингита (в том числе три – серозного менингоэнцефали-

та. При верификации диагноза с помощью анализа спинно-мозговой жидкости методом ПЦР и бактериологического исследования у 25 % пациентов выделен *Staphylococcus aureus*, по 13 % случаев приходится на обнаружение *Neisseria meningitidis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Неуточненные бактериальные менингиты установлены в 49 % случаев. При серозном менингите выявлены следующие этиологические факторы: ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типа (12 % пациентов), РНК *Enterovirus* (11 %), *Candida albicans* (9 %). У 68 % обследованных этиология заболевания не установлена. Все пациенты при поступлении предъявляли жалобы на головную боль, нарушение сознания до уровня сопора отмечалось у 14 % больных менингитом. Менингеальный синдром в виде ригидности затылочных мышц установлен у 98 % пациентов, симптомом Кернига – в 69 % случаев. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалась 78 % заболевших, летальных исходов не было.

Анемия установлена у 25 больных (16 %), среди них у 17 пациентов анемия I степени, у семи обследованных – II степени, у одного заболевшего – III степени. Среди всех обследованных на потерю массы тела до 5 кг указывали шесть больных, снижение веса до 10 кг выявлено у четырех человек, кахексия установлена у девяти пациентов.

При анализе клинических проявлений бронхолегочная патология, представленная пневмонией, бронхитом и туберкулезом, отмечалась в 58 % (87) случаев. Из них преобладающее значение имела пневмония, которая была установлена у 54 % (47) больных: у 12 пациентов регистрировалась пневмоцистная пневмония, подтвержденная бактериологически, септические формы пневмоний выявлены у девяти обследованных. Диагноз туберкулеза легких имел место в 28 % случаев. Рентгенологически диагностирован бронхит у 18 % пациентов. Для верификации возбудителя бактериологическое исследование мокроты проведено у 78 % (117) пациентов, отрицательный результат получен в 12 % случаев. Выделены: *Candida albicans* (29 человек), *Streptococcus viridians* (27 обследованных), *Neisseria sicca* (11 пациентов), *S. aureus* (12 больных); *Str. anginosus*, *N. flava* и *Str. pneumoniae* (по четыре случая); *Str. oralis*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* (по два случая). Исследование носоглоточной слизи методом ПЦР выполнено у 27 % больных, отрицательный результат получен в 10 % случаев. Выявлены: ДНК вируса Эпштейна – Барр (4 % пациентов), ДНК вируса герпеса 6-го типа (7 % больных), РНК вируса гриппа типа А (6 % обследованных).

Анализ на вирусную нагрузку и иммунограмму был проведен у 55 человек (37 %). Отрицательная вирусная нагрузка на фоне АРВТ регистрировалась у 8 пациентов, низкая (до 1000 копий/мл) – у 7, средняя (1000–10 000 копий/мл) – у 9, высокая (10 000–100 000 копий/мл) – у 15, очень высокая (более 100 000 копий/мл) – у 16. Содержание CD4-позитивных лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (тяжелый иммунодефицит) выявлено у 38 % обследуемых, от 200 до 349 клеток/мкл (выраженный иммунодефицит) – у 22 %, от 350 до 499 клеток/мкл (умеренный иммунодефицит) – у 17 %, более 500 клеток/мкл – у 23 %.

Заключение

Выявлены следующие особенности течения ВИЧ-инфекции среди взрослого населения Пензенской области:

1. Инфицирование ВИЧ чаще наблюдается у мужчин, средний возраст которых составляет $35,7 \pm 9,1$ года.

2. Доминирующим фактором заражения являются незащищенные половые контакты (в 35 % случаев).

3. Диагностированными оппортунистическими инфекциями чаще являются кандидоз ротовой полости и пищевода (23 %), пневмоцистные пневмонии (8 %) и саркома Капоши (2 %).

4. В структуре клинических проявлений преобладают бронхолегочная патология (58 %) и хронический вирусный гепатит С (60 %).

5. В этиологической структуре гнойных менингитов и менингоэнцефалитов доминирует золотистый стафилококк (25 %).

6. Основным этиологическим фактором развития серозных менингитов и менингоэнцефалитов чаще является ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типов (12 %) и РНК энтеровируса (11 %).

Список литературы / References

1. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Ред. В.В. Покровский. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 160 с.

HIV infection and AIDS. Clinical recommendations. Ed. V.V. Pokrovsky. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 160 p. [In Russian].

2. Global AIDS monitoring 2019: indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS. Geneva: UNAIDS, 2018. 203 p. doi: 10.18356/8175a524-en

3. Справка Федерального информационно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИЭ Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в

2018 году». Режим доступа: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2018.pdf

Reference of the Federal information and methodological center for AIDS prevention and control of the Federal state budgetary INSTITUTION Central research Institute of Rospotrebnadzor «HIV infection in the Russian Federation in 2018». [In Russian]. Available at: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2018.pdf

4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Боева Е.В. ВИЧ-инфекция: алгоритм формирования развернутого клинического диагноза. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018; 10 (1): 7–24.

Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Leonova O.N., Boeva E.V. HIV infection: an algorithm for forming a detailed clinical diagnosis. *VICH-infektsiya i Immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressions*. 2018; 10 (1): 7–24. [In Russian].

5. Rumbwere Dube B.N., Marshall T.P., Ryan R.P., Omonijo M. Predictors of human immunodeficiency virus (HIV) infection in primary care among adults living in developed countries: a systematic review. *Syst. Rev*. 2018; 7 (1): 82. doi:10.1186/s13643-018-0744-3

6. «Об эпидситуации по ВИЧ-инфекции и итогах реализации приоритетного Национального проекта в сфере здравоохранения (ПНП) по разделу «Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» в Пензенской области за 6 месяцев 2019 года». Справка

Роспотребнадзора по Пензенской области. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_region/news_details_region.php?ELEMENT_ID=12925.

«On HIV surveillance and the results of the implementation of the priority National project in the field of health (PPP) under the section “Prevention of HIV infection, hepatitis B and C, detection and treatment of HIV patients” in the Penza region for 6 months of 2019». Certificate of Rospotrebnadzor in the Penza region. [In Russian]. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_region/news_details_region.php?ELEMENT_ID=12925.

7. Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Афтаева Л.Н., Митрофанова Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня CD4 клеток. *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки*. 2016; (3): 115–121. doi: 10.21685/2072-3032-2016-3-13

Melnikov V.L., Rybalkin S.B., Aftayeva L.N., Mitrofanova N.N. Clinical and epidemiological features of HIV infection depending on the level of CD4 cells. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University News. Volga Region. Medical Sciences*. 2016; (3): 115–121. [In Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2016-3-13

8. Ameen M. Cutaneous markers of HIV infection and progression. *Curr. HIV Res*. 2010; 8 (6): 450–455. doi: 10.2174/157016210793499349

Сведения об авторах:

Лариса Николаевна Афтаева, к.м.н., e-mail: l.aftaeva@mail.ru

Виктор Львович Мельников, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meib@pnzgu.ru

Светлана Викторовна Вотолкина, ORCID: 0000-0003-1341-351X, e-mail: svotolkina@bk.ru

Алина Рашидовна Судапина, ORCID: 0000-0003-3343-3542, e-mail: sudapinaa@mail.ru

Марина Викторовна Никольская, к.м.н., e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Information about the authors:

Larisa N. Aftaeva, candidate of medical sciences, e-mail: l.aftaeva@mail.ru

Viktor L. Mel'nikov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meib@pnzgu.ru

Svetlana V. Votolkina, ORCID: 0000-0003-1341-351X, e-mail: svotolkina@bk.ru

Alina R. Sudapina, ORCID: 0000-0003-3343-3542, e-mail: sudapinaa@mail.ru

Marina V. Nikol'skaya, candidate of medical sciences, e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.12.19

После доработки 21.05.2020

Принята к публикации 08.07.2020

Received 04.12.19

Revision received 21.05.2020

Accepted 08.07.2020

Хориодальный кровоток у больных с глаукомой в условиях офтальмогипертензии и компенсированного внутриглазного давления

Т.Н. Юрьева^{1,2,3}, С.И. Жукова¹, И.В. Помкина¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России 664079 г. Иркутск, мкрн. Юбилейный, 100

³ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме

Цель исследования – оценить изменения хориоретинального кровотока в раннем послеоперационном периоде после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и определить их взаимосвязь с уровнем внутриглазного давления (ВГД). **Материал и методы.** В исследование включено 36 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 1–2-й стадии, с уровнем ВГД по Гольдману (ВГДg) выше 21 мм рт. ст. на максимальном гипотензивном режиме. Всем пациентам выполнена антиглаукомная операция (НГСЭ) одним хирургом. ВГД измеряли методом динамической двунаправленной аппланации на анализаторе биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (Reichert Inc., США). При оценке результатов во внимание принимались показатели ВГДg. В объем обследования включена оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография (RTVue XR Avanti, Optovue Inc., США) диска зрительного нерва и макулярной области. Наряду со структурными показателями диска зрительного нерва, слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), ретинального ганглиозного комплекса (РГК) оценивали плотность капилляров радиального перипапиллярного сплетения (РПС), поверхностного сосудистого сплетения (ПСС), глубокого сосудистого сплетения (ГСС) и толщину хориоидеи. **Результаты.** На основании оценки изменения показателей глазного кровотока в послеоперационном периоде все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 28 пациентов (28 глаз), у которых отмечено улучшение показателей ОКТ-ангиографии после операции, 2-я группа – 8 пациентов (8 глаз), у которых по данным ОКТ-ангиографии выявлено отсутствие изменений или снижение показателей глазного кровотока после операции. У пациентов обеих групп уровень ВГДg до хирургического лечения был сопоставим. На 3-и сутки после НГСЭ ВГДg в первой группе снизилось до $9,3 \pm 1,2$ мм рт. ст., тогда как во 2-й группе в послеоперационном периоде наблюдалась гипотония (ВГДg $3,6 \pm 1,3$ мм рт. ст., $p = 0,001$). У всех пациентов после антиглаукомной операции выявлено достоверное увеличение толщины хориоидеи в центральном отделе и перипапиллярно: соответственно в 1-й группе на 23 и 26 %, во 2-й – на 48 и 62 %. Во 2-й группе отмечено значительное увеличение калибра крупных сосудов и толщины сосудистой оболочки в целом до 115,4 % от исходного. У пациентов 1-й группы на фоне нормализации офтальмотонуса выявлена тенденция к увеличению плотности капилляров ПСС (от $40,9 \pm 5,4$ до $41,1 \pm 3,6$ %) и ГСС (от $43,9 \pm 6,1$ до $44,7 \pm 5,97$ %). Отмечен положительный тренд повышения плотности капилляров РПС (от $46,6 \pm 8,9$ до $47,2 \pm 9,0$ %). У пациентов 2-й группы плотность капилляров статистически значимо снижалась: от $39,9 \pm 3,64$ до $37,6 \pm 2,48$ % (ПСС) и от $41,1 \pm 4,72$ до $38,7 \pm 3,51$ % (ГСС). **Заключение.** Уменьшение офтальмотонуса после НГСЭ сопровождалось в большинстве случаев умеренным увеличением толщины хориоидеи и тенденцией к улучшению кровотока в ретинальных сплетениях. Послеоперационная гипотония характеризуется дисрегуляцией хориодального кровотока, декомпрессионным нарушением топографических взаимоотношений, что в целом влечет за собой формирование хориодальной эффузии и отслойки сосудистой оболочки.

Ключевые слова: хориоретинальный кровоток, первичная открытоугольная глаукома, офтальмотонус, ОКТ-ангиография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Жукова С.И., e-mail: zhukswetlana@yandex.ru

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Жукова С.И., Помкина И.В. Хориодальный кровоток у больных с глаукомой в условиях офтальмогипертензии и компенсированного внутриглазного давления. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 91–97. doi: 10.15372/SSMJ20200413

Choroidal blood flow in glaucoma patients in conditions of ophthalmic hypertension and compensated intraocular pressure

T.N. Yureva^{1,2,3}, S.I. Zhukova¹, I.V. Pomkina¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Irkutsk branch
664033 Irkutsk, Lermontov str., 337

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of Minzdrav of Russia
664049 Irkutsk, Yubileyny microdistrict, 100

³ Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia
664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1

Abstract

Purpose. To evaluate changes in chorioretinal blood flow in the early postoperative period after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and determine their relationship with the level of Goldman intraocular pressure (IOPg). **Material and methods.** The study included 36 patients with primary open-angle glaucoma of stage 1–2, with an IOP level above 21 mm Hg at the maximum hypotensive mode. All patients underwent glaucoma surgery (NPDS) by a single surgeon. IOP measurement was performed by dynamic bidirectional applanation using the Ocular Response Analyzer (Reichert Inc., USA). When evaluating the results, the Goldman IOP indicators (IOPg) were taken into account. The ophthalmic examination included optical coherence tomography of the optic disk and macular area, as well as assessment of the blood flow of these structures using optical coherence tomography in angio mode (OCTA) (RTVue XR Avanti, Optovue Inc., CIIIA). The thickness of the choroid was estimated using crossline protocols performed through the center of the fovea in the horizontal and vertical meridians. **Results.** Based on the assessment of changes in the indicators of ocular blood flow in the postoperative period, all patients were divided into 2 groups: group 1 – 28 patients (28 eyes) who showed improvement in OCTA after surgery, group 2 – 8 patients (8 eyes) who, according to OCTA data, showed no changes or decreased indicators of ocular blood flow after surgery. In patients of both groups, the level of IOPg before surgical treatment was comparable. On the 3rd day after NPDS IOPg in the group 1 decreased to 9.3 ± 1.2 mm Hg, while in group 2 hypotonia was detected (IOPg 3.6 ± 1.3 mm Hg, $p = 0,001$). All patients showed an increase in the thickness of the choroid in the central area and peripapillary after glaucoma surgery: in group 1 by 23 and 26 %, in group 2 by 48 and 62 %, respectively. In group 2 there was a significant increase in the large vessels caliber and the vascular membrane thickness as a whole to 115.4 % of the original. In group 1 patients, against the background of normalization of ophthalmotonus, there was a tendency to increase the capillary density of the superficial vascular plexus (from 40.9 ± 5.38 to 41.1 ± 3.56 %) and the deep vascular plexus (from 43.9 ± 6.1 to 44.7 ± 5.97 %). There was a positive trend of increasing capillary density in the radial peripapillary plexus (from 46.6 ± 8.9 to 47.2 ± 9.0 %). In patients of group 2, capillary density significantly decreased: from 39.9 ± 3.64 to 37.6 ± 2.48 % in the superficial vascular plexus and from 41.1 ± 4.72 to 38.7 ± 3.51 % in the deep vascular plexus. **Conclusion.** A decrease in the level of ophthalmotonus after NPDS was accompanied, in most cases, by a moderate increase in the thickness of the choroid and a tendency to improve blood flow in the retinal plexuses. Postoperative hypotension is characterized by dysregulation of choroidal blood flow, decompression violation of topographic relationships, which generally leads to the formation of choroidal effusion and vascular detachment.

Key words: chorioretinal blood flow, primary open-angle glaucoma, ophthalmotonus, OCT angiography.

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

Correspondence author: Zhukova S.I., e-mail: zhukswetlana@yandex.ru

Citation: Yureva T.N., Zhukova S.I., Pomkina I.V. Choroidal blood flow in glaucoma patients in conditions of ophthalmic hypertension and compensated intraocular pressure. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 91–97 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200413

Введение

Глаукома является второй ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире. Несоответствие в продукции внутриглазной жидкости и ее дренаже через трабекулярную сеть приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД), что на сегодняшний день рассматривается как ключевой фактор риска формирования и прогрессирования глаукомы [1, 2]. Появление возможности прижизненной оценки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) структурных изменений головки зрительного нерва, а в последние годы и его кровоснабжения, позволило дать утвердительный ответ о значимости в патогенезе глаукомной оптической нейропатии как механического, так и сосудистого фактора.

Известно, что превышение толерантного уровня ВГД меняет соотношение между внутриглазным давлением и давлением спинно-мозговой жидкости, в результате чего увеличивается градиент решетчатой мембраны, вызывая деформацию и механическое сдавление аксонов ганглиозных клеток сетчатки, нарушая ретроградный аксональный транспорт нейротрофических факторов. Усугубляют или инициируют данный патологический процесс изменения гемодинамики, в первую очередь на уровне преламинарной, ламинарной и ретроламинарной частей зрительного нерва, определяя формирование и степень выраженности интраневральной ишемии [3, 4].

С позиций ОКТ наиболее информативными и специфичными критериями диагностики и мониторинга данных патогенетических моментов является оценка толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозных клеток сетчатки, состояния преламинарной зоны и непосредственно lamina cribrosa. Трактовка же результатов ОКТ-ангиографии на сегодняшний день неоднозначна. Данные о значимости изменения плотности капилляров радиального перипапиллярного (РПС), поверхностного (ПСС) и глубокого сосудистого сплетения (ГСС) сетчатки в ранней диагностике глаукомы носят противоречивый характер. Особый интерес в плане раскрытия ключевых звеньев патогенеза, диагностики и мониторинга глаукомы представляет изучение изменений головки зрительного нерва – места инициального повреждения ганглиозных клеток сетчатки, в кровоснабжении которой на всех уровнях принимают участие сосуды хориоидеи.

Практически все исследования хориоидеи у больных глаукомой были посвящены изучению взаимосвязи между изменением ее толщины и уровнем ВГД и прошли несколько этапов. Не-

достаточная визуализация хориоидеи в 2000–2009 гг., оценка хориодального кровотока по данным доплерографии объясняют выводы об отсутствии различий в толщине хориоидеи между здоровыми субъектами и больными глаукомой [5, 6]. Появление в 2010 г. ОКТ с улучшенной глубиной визуализации позволило повысить информативность исследования и доказать, что у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) наблюдается значимое снижение толщины хориоидеи по сравнению с нормой, особенно при глаукоме нормального давления [7–11]. Большое количество работ посвящено оценке эффективности гипотензивной терапии и измерению толщины хориоидеи после антиглаукомных операций, сопровождающихся значимым снижением ВГД [12–15]. Однако до сих пор вопросы о том, какие именно структуры вовлечены в процесс адаптации при резком перепаде ВГД, остается открытым. Увеличение толщины хориоидеи – это увеличение калибра сосудов, приток крови или интерстициальный отек? Может ли являться утолщение хориоидеи в раннем послеоперационном периоде триггером к развитию хориодальной эффузии?

Цель настоящего исследования – оценить изменения хориоретинального кровотока в раннем послеоперационном периоде после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у пациентов с ПОУГ и определить их взаимосвязь с уровнем ВГД.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное обследование 36 пациентов (36 глаз) с ПОУГ развитой стадии с суб- и декомпенсированным ВГД (табл. 1). Основные критерии включения в клиническую группу: ВГД по Гольдману выше 21 мм рт. ст. на медикаментозной гипотензивной терапии; отклонение рефракции $\pm 3,0$ Дптр; состояние оптических сред, позволяющее получить уровень ОКТ-сигнала не ниже 0,7; артериальное давление от 110 до 130 систоли-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ПОУГ

Table 1. POAG patients characteristics

| Показатель | Пациенты с ПОУГ |
|------------------------------|-----------------|
| Возраст, лет | 54,6 \pm 6,4 |
| Длина переднезадней оси, мм | 23,8 \pm 1,1 |
| Острота зрения | 0,94 \pm 0,1 |
| Площадь ДЗН, мм ² | 1,96 \pm 0,31 |

ческое и от 70 до 90 диастолическое; отсутствие острых и хронических системных сосудистых заболеваний (инсульты, преходящие сосудистые нарушения, некомпенсированные сахарный диабет, артериальная гипертензия или гипотония).

Всем пациентам с целью компенсации ВГД была проведена НГСЭ. ВГД измеряли методом динамической двунаправленной аппланации на анализаторе биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (Reichert Inc., США). В объем стандартного диагностического обследования была включена ОКТ в режиме ангиографии (RTVue XR Avanti, Optovue Inc., США). Наряду со структурными показателями диска зрительного нерва (ДЗН), СНВС, ретинального ганглиозного комплекса (РГК) оценивали относительную плотность капилляров РПС, ПСС, ГСС и толщину хориоидеи. Плотность капилляров рассчитывалась автоматически алгоритмом декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA). Толщину хориоидеи измеряли вручную от ретинального пигментного эпителия до склерохориоидального сочленения: в проекции фовеа, перифовеолярно (в 3 мм от центра фовеа) и перипапиллярно (на расстоянии 500 и 1000 мкм от края мембраны Бруха) в четырех сегментах (протокол Crossline, выполненный через центр фовеа и ДЗН в горизонтальном и вертикальном меридианах) с определением среднего значения. Обследование проводили до НГСЭ и через 3 дня после операции.

Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Для оценки различий между группами использовали критерий Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

На основании сравнительного анализа изменения плотности капилляров ПСС, РПС и ГСС перед операцией и в раннем послеоперационном периоде все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 28 пациентов (28 глаз), у которых отмечено улучшение показателей ОКТ-ангиографии после операции, 2-я группа – 8 пациентов (8 глаз), у которых по данным ОКТ-ангиографии выявлено отсутствие положительной динамики или даже ухудшение изучаемых показателей.

У пациентов обеих групп уровень ВГДг до хирургического лечения варьировал от 26,2 до 36,4 мм рт. ст., что соответствовало декомпенсированному уровню офтальмогипертензии. Несмотря на то что объем выполненного хирургического вмешательства был сопоставим, интраоперационные осложнения отсутствовали, на 3-и сутки после операции в первой группе ВГДг снизилось до 7,2–10,4 мм рт. ст., тогда как у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде была выявлена гипотония глаза – ВГДг варьировало от 2,8 до 4,3 мм рт. ст. (табл. 2). На фоне нормализации офтальмотонуса у пациентов 1-й группы выявлена тенденция к увеличению плотности капилляров ППС и РПС, хотя различие не было статически значимым. Увеличение плотности капилляров ГСС после проведенной антиглаукомной операции носило достоверный характер (см. табл. 2). У пациентов 2-й группы, несмотря на значимое снижение офтальмотонуса, отмечено ухудшение показателей ОКТ-ангиографии, особенно в ГСС.

Значимые отличия были установлены и со стороны хориоидеи: ее толщина увеличилась у всех пациентов, с максимальным изменением в

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей ВГД и хориоретинального кровотока у больных с ПОУГ до и после НГСЭ

Table 2. Comparative analysis of IOP and chorioretinal blood flow in POAG patients before and after NPDS

| Показатель | Исходные | | 3-и сутки после операции | |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|-----------------|
| | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 |
| ВГД, мм рт. ст. | 29,2 ± 6,4 | 28,8 ± 5,7 | 9,3 ± 1,2*** | 3,6 ± 1,3*** |
| Плотность капилляров ПСС, % | 40,9 ± 5,4 | 38,9 ± 3,6 | 41,1 ± 3,6 | 36,6 ± 2,5 |
| Плотность капилляров ГСС, % | 43,9 ± 6,1 | 41,1 ± 4,7 | 44,7 ± 6,00 | 39,7 ± 3,5* |
| Плотность капилляров РПС, % | 46,6 ± 8,9 | 45,8 ± 5,6 | 47,2 ± 9,0 | 45,0 ± 3,7** |
| Толщина хориоидеи (центр), мкм | 251,4 ± 45,2 | 274,3 ± 22,7 | 308,9 ± 37,4*** | 406,2 ± 46,7*** |
| Толщина хориоидеи перипапиллярно, мкм | 123,7 ± 32,8 | 122,5 ± 64,2 | 156,2 ± 21,4*** | 198,1 ± 16,2*** |
| Длина переднезадней оси, мм | 23,8 ± 1,2 | 23,5 ± 0,8 | 23,6 ± 0,6 | 23,1 ± 0,6* |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величины показателя соответствующей группы до операции: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

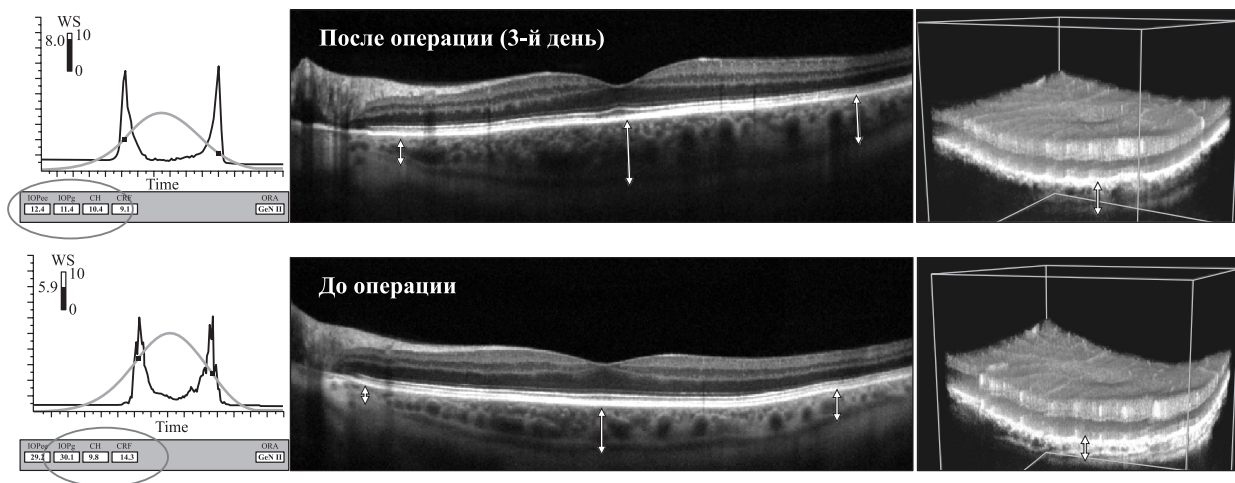


Рис. 1. Изменение хориоидеи при нормализации ВГД
Fig. 1. Choroidal changes in IOP stabilization

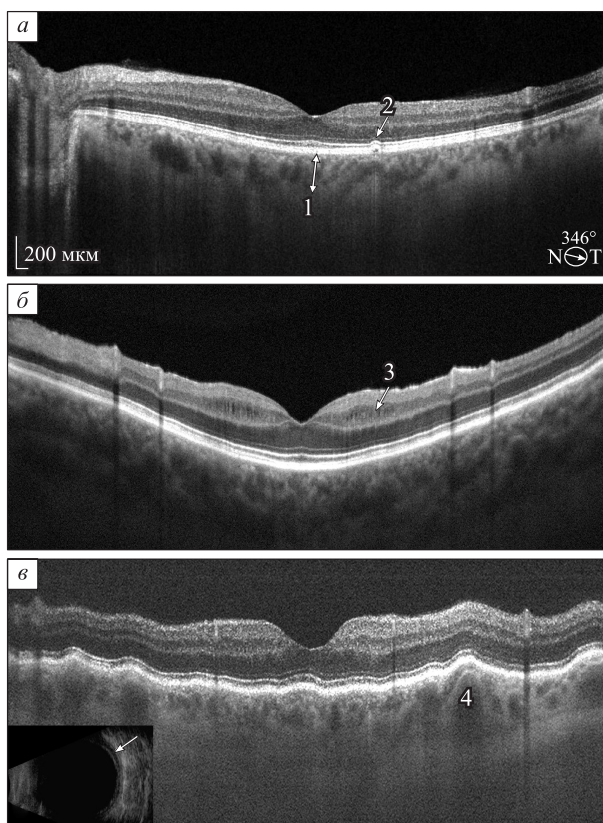


Рис. 2. Изменения сетчатки и хориоидеи в раннем послеоперационном периоде: а – выраженное увеличение толщины в целом (1), локальная отслойка ретиального пигментного эпителия (2); б – отек нейросенсорной сетчатки (3), в – деформация поверхности сетчатки и пигментного эпителия за счет выраженного увеличения калибра крупных хориодальных сосудов (4), отслойка сосудистой оболочки (стрелка)

Fig. 2. Retinal and choroidal changes in the early post-operative period: а – pronounced increase in thickness generally (1), local detachment of the retinal pigment epithelium (2); б – edema of the neurosensory retina (3), в – retinal and pigment epithelium surface deformation due to pronounced increase in the caliber of large choroidal vessels (4), choroid detachment (arrow)

нижнем и назальном сегментах, участвующих в кровоснабжении нижнетемпоральной части ДЗН. В 1-й группе после операции толщина хориоидеи превышала дооперационное значение на 23,1 % в центральном отделе и на 26,3 % перипапиллярно (см. табл. 2, рис. 1). Во 2-й группе наблюдалось значимое увеличение толщины хориоидеи (в некоторых случаях – до 115,4 % от исходного), что сопровождалось уменьшением аксиальной длины глаза (от эпителия роговицы до

пигментного эпителия сетчатки), достигающим 0,3 мм. В каждом втором случае визуализировались диффузный отек нейросенсорной сетчатки и участки локальной отслойки пигментного эпителия, эффузия хориоидеи и цилиохориоидальная отслойка (рис. 2).

Обсуждение

Оценка состояния хориоидеи и его изменений у больных глаукомой в последние годы является целью большого числа исследований. Скорее всего это объясняется тем, что кровоснабжение головки зрительного нерва преимущественно осуществляется за счет сосудов хориоидеи. Так, с темпоральной стороны в кровоснабжении поверхности ДЗН участвуют веточки хориодальных сосудов, преламинарная часть кровоснаб-

жаются капиллярами перипапиллярных хориоидальных сосудов, веточками коротких задних цилиарных артерий, а ламинарная часть – терминальными артериолами перипапиллярной хориоидеи (артериального круга Цинна – Галера). Установлено, что ретинальные и хориоидальные сосуды по-разному реагируют на колебания ВГД, что указывает на различия в механизмах адаптации сосудистой системы глаза к значительному и резкому перепаду ВГД.

К факторам, влияющим на толщину хориоидеи, относятся возраст, осмотическое давление в экстраклеточном пространстве, длина глазного яблока и ВГД. Хориоидальные сосуды, в отличие от ретинальных, лишь частично подвержены ауторегуляции, при этом обеспечены миогенной и метаболически поддерживаемой регуляцией. Давление хориоидальной жидкости, содержащейся в увеальной ткани и супрахориоидальном пространстве, примерно на 2 мм рт. ст. ниже, чем в стекловидном теле. Эта разница давления и поддерживает стабильное положение хориоидеи и сетчатки [16]. В ответ на декомпрессию глазного яблока в ходе антиглаукомной операции снижается давление на сосудистую оболочку, увеличивается диаметр сосудов, повышается приток крови и в целом происходит увеличение толщины хориоидеи. Эти саногенетические механизмы, сопровождающие нормализацию ВГД, были подтверждены исследованиями Н. Кojима и К. Нироока [17], в которых ОКТ-сканы были преобразованы в двоичные изображения с использованием программного обеспечения Image. Просветленная область соответствовала просвету сосудов, светлая – интерстициальному пространству. Это позволило авторам утверждать, что увеличение толщины хориоидеи после трабекулэктомии происходит за счет увеличения как интерстициального пространства (на 109,0%), так и просвета сосудов (на 103,5%) [17].

В отличие от положительного эффекта, возникающего при нормализации офтальмотонуса, послеоперационная гипотония сопровождается сосудистой дисрегуляцией. Происходит снижение градиента давления между внутриглазными, вортикозными и глазничными венами, уменьшается венозная перфузия, повышается трансмуральное давление в капиллярах, увеличивается проницаемость сосудистой стенки. Наличие фенестрированной стенки хориокапилляров, отсутствие онкотического давления во внутри- и внесосудистых пространствах, отсутствие лимфатических сосудов потенцируют формирование хориоидальной эффузии [18, 19]. С другой стороны, в условиях глубокой гипотонии происходит нарушение и топографических соотношений между склерой и

сосудистой оболочкой. Значительное увеличение толщины хориоидеи и ее площади относительно площади сопряженных участков склеры и мембраны Бруха приводит к отслаиванию хориоидеи от склеры с развитием отрицательного давления между оболочками и формированием полноценной клинической картины цилиохориоидальной отслойки.

Заключение

Снижение офтальмотонуса путем проведения НГСЭ сопровождается в большинстве случаев умеренным увеличением толщины хориоидеи и тенденцией к улучшению ретинального кровотока. Послеоперационная гипотония характеризуется дисрегуляцией хориоидального кровотока, декомпрессионным нарушением топографических взаимоотношений, что в целом влечет за собой формирование хориоидальной эффузии и отслойки сосудистой оболочки и, как следствие, снижение состоятельности вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги.

Список литературы / References

1. Tham Y.-Ch., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–3070. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2009; 20 (2): 73–81. doi: 10.1097/ICU.0b013e32831eef82
3. Diekmann H., Fischer D. Glaucoma and optic nerve repair. *Cell Tissue Res.* 2013; 353 (2): 327–337. doi: 10.1007/s00441-013-1596-8
4. Cherecheanu A.P., Garhofer G., Schmidl D., Werkmeister R., Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13: 36–42. doi: 10.1016/j.coph.2012.09.003
5. Xu S., Huang S., Lin Z.J., Liu W.M., Zhong Y.S. Color doppler imaging analysis of ocular blood flow velocities in normal tension glaucoma patients: a meta-analysis. *J. Ophthalmol.* 2015: 919610. doi: 10.1155/2015/919610
6. De Moraes C.G., Reis A.S., Cavalcante A.F., Sano M.E., Susanna R.Jr. Choroidal expansion during the water drinking test. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 247 (3): 385–389. doi: 10.1007/s00417-008-0969-2
7. Lin Z.J., Huang Sh.Y., Xie B., Zhong Yi.Sh. Peripapillary choroidal thickness and open-angle glau-

- coma: a meta-analysis. *J. Ophthalmol.* 2016; 5484568. doi: 10.1155/2016/5484568
8. Spaide R.K., Koizumi H., Pozzoni M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (4): 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
9. Karahan E., Tuncer I., Er. D., Zengin M.O. Correlation of peripapillary choroidal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in normal subjects. *Semin. Ophthalmol.* 2017; 32 (5): 602–606. doi: 10.3109/08820538.2016.1139736
10. Lin Z., Huang S., Huang P., Guo L., Shen X., Zhong Y. The diagnostic use of choroidal thickness analysis and its correlation with visual field indices in glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189376. doi: 10.1371/journal.pone.0189376
11. Spaide R.F., Koizumi H., Pozzoni M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (4): 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
12. Boltz A., Schmidl D., Weigert G., Lasta M., Pemp B., Resch H., Garhöfer G., Fuchsjäger-Mayrl G., Schmetterer L. Effect of latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4410–4415. doi: 10.1167/iovs.11-7263
13. Schmidl D., Weigert G., Dorner G.T., Resch H., Kolodjaschna J., Wolzt M., Garhofer G., Schmetterer L. Role of adenosine in the control of choroidal blood flow during changes in ocular perfusion pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (8): 6035–6039. doi: 10.1167/iovs.11-7491
14. Юрьева Т.Н., Жукова С.И. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Рос. офтальмол. журн.* 2019; 12 (3): 43–49. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49
- Yureva T.N., Zhukova S.I. OCT angiography in a comprehensive assessment of the effectiveness of hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal.* 2019; 12 (3): 43–49. [In Russian]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49
15. Kojima H., Hirooka K., Sonoda S., Sakamoto T., Kiuchi Y. Changes in choroidal area following trabeculectomy: Long-term effect of intraocular pressure reduction. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0209145. doi: 10.1371/journal.pone.0209145
16. Курьшева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме. *Глаукома.* 2014; 13 (1): 60–67.
- Kuryshva N.I., Ardzhvishvili T.D., Fomin A.V. The choroid in glaucoma. *Glaukoma = Glaucoma.* 2014; 13 (1): 60–67. [In Russian].
17. Kojima H., Hirooka K., Nitta E., Ukegawa K., Sonoda S., Sakamoto T. Changes in choroidal area after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *PLoS One.* 2018; 13 (8): e0201973. doi: 10.1371/journal.pone.0201973
18. Brubaker R.F., Pederson J.E. Ciliochoroidal detachment. *Surv. Ophthalmol.* 1983; 27 (5): 281–289. doi: 10.1016/0039-6257(83)90228-x
19. Anvesh B.Y., Salim S., Fekrat S. Diagnosis and management of choroidal effusions. *Eyenet.* 2012; 47–49.

Сведения об авторах:

Татьяна Николаевна Юрьева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0547-7521, e-mail: tnyurieva@mail.ru
Светлана Ивановна Жукова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0227-7682, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru
Ирина Викторовна Помкина, e-mail: xii.83@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Yureva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0547-7521, e-mail: tnyurieva@mail.ru
Svetlana I. Zhukova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0227-7682, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru
Irina V. Pomkina, e-mail: xii.83@mail.ru

Поступила в редакцию 30.06.2020
После доработки 07.07.2020
Принята к публикации 14.07.2020

Received 30.06.2020
Revision received 07.07.2020
Accepted 14.07.2020

Динамика избыточной массы тела среди женщин молодого и зрелого возраста открытой городской популяции: двадцатилетние тренды

М.М. Каюмова, Е.И. Гакова

Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Резюме

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности избыточной массы тела во всех экономически развитых странах мира, где к началу века повсеместно был зарегистрирован ее рост. По данным ВОЗ, избыточную массу тела (ИМТ) имеют около 30 % жителей планеты, в связи с чем ВОЗ признала ее новой неинфекционной «эпидемией XXI века». Целью исследования явилось определение двадцатилетней динамики распространенности ИМТ среди женщин молодого и зрелого возраста открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. **Материал и методы.** Одномоментные эпидемиологические исследования были проведены на репрезентативных выборках в 1996 и 2016 гг. среди женщин 25–64 лет с выделением категорий молодого и зрелого возраста. ИМТ определялась на основании индекса массы тела (ИМТ), при ИМТ $\geq 30,0$ регистрировалось ожирение, при ИМТ $\geq 25,0$ – ИМТ. **Результаты.** За 20 лет мониторинга открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлена позитивная тенденция к снижению распространенности ИМТ среди женщин молодого возраста. По данным первого и второго скринингов установлена негативная тенденция к росту распространенности ожирения и ИМТ среди женщин молодого возраста при переходе от третьего к четвертому десятилетию жизни. Согласно данным первого скрининга обнаружена негативная тенденция к росту распространенности ожирения и ИМТ среди женщин зрелого возраста при переходе от пятого к шестому десятилетию жизни, по данным второго скрининга в тех же группах – к росту распространенности ИМТ. **Заключение.** Изменение популяционного здоровья в определенные временные отрезки, зависящее от социально-экономических, экологических, поведенческих факторов, в каждый период времени и в каждой отдельно взятой популяции требует проведения специфических, эпидемиологически обусловленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: избыточная масса тела, мониторинг популяции, женщины, зрелый возраст, молодой возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Каюмова М.М., e-mail: kayumova@infarkta.net

Для цитирования: Каюмова М.М., Гакова Е.И. Динамика избыточной массы тела среди женщин молодого и зрелого возраста открытой городской популяции: двадцатилетние тренды. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 98–103. doi: 10.15372/SSMJ20200414

Dynamics of over body weight among women of young and mature age of open city population: twenty years of trends

М.М. Kayumova, E.I. Gakova

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

Abstract

Introduction Epidemiological studies indicate a high prevalence of overweight in all economically developed countries of the world, its growth was registered everywhere by the beginning of the century. According to the World Health Organization, over 30 % of the world's inhabitants have overweight, and therefore, WHO has recognized it as a new

non-infectious «21st century epidemic». **The aim** of the study was to determine the twenty-year dynamics of the prevalence of overweight among young and mature women in the open population of the mid-urban city of Western Siberia. **Material and methods.** Simultaneous epidemiological studies were conducted on representative samples in 1996 and 2016 among women of 25–64 years old with the allocation of categories of young and mature age. Overweight was determined based on body mass index (BMI), with $BMI \geq 30.0$ obesity was recorded, with $BMI \geq 25.0$ – overweight. **Results.** Over 20 years of monitoring the open population of the mid-urbanized city of Western Siberia, a positive trend has been established to reduce the prevalence of overweight in the category of young women. In the age range in relation to the prevalence of BMI according to the first and second screenings in the open urban population, a negative trend has been established for an increase in the prevalence of obesity and overweight among young women during the transition from the third to the fourth decade of life. According to the first screening in an open urban population, a negative trend was found to increase the prevalence of obesity and overweight among mature women during the transition from the fifth to the sixth decade of life, according to the second screening in the same groups, to an increase in the prevalence of overweight. **Conclusion.** Changes in population health at certain time intervals, depending on socio-economic, environmental, and behavioral factors, in each time period and in each individual population require specific, epidemiologically-related preventive measures.

Key words: overweight, population monitoring, women, adulthood, young age.

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

Correspondence author: Kayumova M.M., e-mail: kayumova@infarkta.net

Citation: Kayumova M.M., Gakova E.I. Dynamics of over body weight among women of young and mature age of open city population: twenty years of trends. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020; 40 (4): 98–103. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200414

Введение

Ожирение – избыточное отложение жира в организме – может быть либо самостоятельным полиэтиологическим заболеванием, либо синдромом, развивающимся при различных заболеваниях, который может исчезать после ликвидации вызвавшей его причины. Любое ожирение – это избыточная масса тела (ИМТ), но, тем не менее, собственно ожирению, как несомненной болезни, предшествует ИМТ в диапазоне индекса массы тела (иМТ) от 25 до 29,9 кг/м² [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности ИМТ во всех экономически развитых странах мира, где к началу века повсеместно был зарегистрирован ее рост [2]. По данным ВОЗ, ИМТ имеют около 30 % жителей планеты, в связи с чем ВОЗ признала ее новой неинфекционной «эпидемией XXI века». По экспертным оценкам ВОЗ, к 2030 г. на планете будет проживать 1,1 млрд человек с иМТ 30,0 кг/м² и более [3]. Существенный рост частоты встречаемости ожирения с течением времени продемонстрирован в рамках исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) по изучению метаболического синдрома в США [4]. При анализе данных National Health Interview Survey (NHIS) (США) выявлен прирост распространенности ожирения 0,61 % в год среди работающих лиц старше 18 лет за 16-летний период мониторинга популяции [5].

Роль ожирения как негативного прогностического фактора была определена в рамках оценки структуры и прогностического значения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в России. По данным исследования российской национальной выборки, наибольшая доля очень полных мужчин проживает на Юге, а меньше всего мужчин с ИМТ зарегистрировано на Урале, Северо-Западе и в Центре России. При анализе распределения иМТ у женщин по географическому положению оказалось, что наибольший процент самых худых женщин отмечался на Северо-Западе, а наименьший – в Сибири и на Дальнем Востоке. В то же время на Юге каждая пятая женщина имела иМТ > 31,0 кг/м² [6].

Согласно Европейским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, вероятность развития и выраженность сердечно-сосудистой патологии нарастают с увеличением иМТ. При иМТ более 25 кг/м² требуется коррекция веса, так как появляется риск развития сердечно-сосудистой патологии, при иМТ, превышающем 30 кг/м², этот риск значительно увеличивается [7]. В соответствии с этим определение вектора движения эпидемиологической ситуации в отношении распространенности ИМТ у современных женщин разных возрастных категорий представляется крайне актуальным, поскольку является определяющим фактором в эффективном планировании и реализации профилактических программ в регионе [8, 9].

Целью исследования явилось определение двадцатилетней динамики распространенности ИМТ среди женщин молодого и зрелого возраста открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Материал и методы

Одномоментные эпидемиологические исследования были проведены среди женщин трудоспособного возраста Центрального административного округа г. Тюмени в 1996 и 2016 гг. Репрезентативные выборки сформированы из избирательных списков среди женщин 25–64 лет методом «случайных чисел» – по 250 человек в десятилетиях жизни 25–34, 35–44 (молодой возраст), 45–54, 55–64 лет (зрелый возраст). В 1996 г. отклик составил 81,3 %, в 2016 г. – 70,3 %.

В рамках кардиологических скринингов для определения ИМТ рост и масса тела измерялись последовательно в любом порядке. Использовался вертикальный ростомер, установленный на жесткой основе. Рост замерялся в положении стоя, без обуви и тяжелой верхней одежды с точностью до 0,5 см. Масса тела обследуемого без обуви и верхней одежды определялась на медицинских весах, установленных на жесткой основе. Вес регистрировался с точностью до 0,1 кг.

Для анализа изучаемых параметров были использованы унифицированные критерии оценки. Избыточная масса тела определялась на основании традиционного индекса Кетле II или ИМТ, рассчитанного по формуле: вес (кг)/рост² (м²). У лиц с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² регистрировалось ожирение (строгие критерии, ИМТ2), у лиц с ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² – ИМТ (расширенные критерии, ИМТ1).

Стандартизация данных по возрасту проведена прямым методом стандартизации с использованием повозрастной структуры городского населения 25–64 лет РФ. Для оценки статистически значимых различий показателей между группами использовался критерий Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Изучение ИМТ2 согласно данным первого скрининга показало, что распространенность ожирения у женщин увеличивалась с возрастом (таблица). По расширенным критериям распространенность ИМТ1 у женщин была положительно связана с возрастом во всем возрастном диапазоне, статистически значимые различия показателя имели место в категориях молодого и зрелого возраста (см. таблицу).

По данным второго скрининга, в отличие от женщин прошлого поколения у современных женщин распространенность ожирения увеличивалась не только в категории молодого возраста (25–44 лет) от третьего к четвертому десятилетию жизни, но и при переходе в возрастную категорию зрелого возраста (см. таблицу). Далее, в категории зрелого возраста, при переходе от пятого к шестому десятилетию жизни, показатель оставался практически стабильным. Несколько иная тенденция имела место по распространенности ИМТ по расширенным критериям (ИМТ1). Так, частота встречаемости ИМТ1 увеличивалась как в категории молодого возраста от третьего к четвертому десятилетию жизни, так и в категории зрелого возраста от пятого к шестому десятилетию (см. таблицу).

Таблица. Двадцатилетняя динамика распространенности ИМТ у женщин открытой популяции

Table. Twenty-year dynamics of the prevalence of overweight in women of the open population

| Возраст, лет | Число обследованных | | ИМТ1 | | | | ИМТ2 | | | |
|--------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | n | | % | | n | | % | |
| | 1996 г. | 2016 г. | 1996 г. | 2016 г. | 1996 г. | 2016 г. | 1996 г. | 2016 г. | 1996 г. | 2016 г. |
| 25–34 | 201 | 125 | 73 | 25** | 36,3 | 20,0 | 23 | 16 | 11,4 | 12,8 |
| 35–44 | 199 | 194 | 125### | 99*## | 62,8 | 51,0 | 60### | 46# | 30,2 | 23,7 |
| 45–54 | 208 | 167 | 142 | 121### | 68,3 | 72,5 | 68 | 76### | 32,7 | 45,5 |
| 55–64 | 205 | 217 | 169 | 192 | 82,4 | 88,5 | 94## | 105 | 45,9 | 48,4 |
| 25–64 | 813 | 703 | 509 | 452 | 62,6 | 64,3 | 245 | 243 | 29,4 | 34,6 |
| СП | | | | | 74,2 | 61,7 | | | 28,0 | 34,4 |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от количества женщин при первом скрининге (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и предыдущей возрастной категории (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$); СП – стандартизованный по возрасту показатель.

Результаты двух скринингов показали достаточно стабильную ситуацию по распространенности ожирения в женской популяции за 20-летний период ее мониторинга по общепопуляционному показателю, а также в категориях молодого и зрелого возраста существенной динамики распространенности ожирения у женщин не отмечалось, в то же время у женщин зрелого возраста в пятом десятилетии жизни отмечалась статистически незначимая тенденция к росту показателя (см. таблицу). При этом за период мониторинга популяции динамика распространенности ИМТ по стандартизованному по возрасту показателю, а также в категории зрелого возраста оставалась практически стабильной, вместе с тем в категории молодого возраста отмечалась положительная статистически значимая тенденция к снижению распространенности показателя как в третьем, так и в четвертом десятилетиях жизни (см. таблицу).

Обсуждение

Согласно данным первого скрининга, у тюменских женщин как по строгим, так и по расширенным критериям распространенность ИМТ была значительно ниже, чем в мегаполисе Западной Сибири – г. Новосибирске [8, 10]. Учитывая наличие взаимосвязей ИМТ с другими конвенционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях, полученные данные могут быть обоснованы тем, что концентрация общего холестерина в плазме крови тюменских женщин также была несколько ниже во всех возрастных группах (за исключением пятого десятилетия жизни), чем у новосибирских сверстниц [10, 11]. Эта возрастная категория женщин зрелого возраста и по динамике ожирения в процессе мониторинга популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири также явилась рискогенной. Вместе с тем полученная в настоящем исследовании возрастная динамика, а также негативная динамика распространенности ожирения в процессе мониторинга популяции у женщин зрелого возраста соответствует известной тенденции к большему увеличению массы тела с возрастом среди женщин в связи с гормональной перестройкой организма [12].

В соответствии с данными литературы, тенденцию к снижению распространенности ИМТ у женщин молодого возраста за период мониторинга популяции можно объяснить как пропагандой здорового образа жизни, так и благоприятным влиянием неконвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, динамика кото-

рых в тюменской популяции является предметом дальнейшего изучения [10, 13]. Вместе с тем, согласно результатам второго скрининга, в ходе которого наряду с конвенционными изучались и неконвенционные факторы риска, у молодых женщин тюменской популяции выявлена большая личная ответственность за свое здоровье и наиболее позитивное отношение к здоровому образу жизни [14]. Что же касается отсутствия динамики и сохранения достаточно высоких показателей ИМТ и ожирения у женщин зрелого возраста, необходимо отметить более высокую распространенность ИМТ в третьем и четвертом десятилетиях жизни в группах двадцатилетней давности; таким образом, стабильно высокие показатели ожирения у данной категории обследованных вполне обоснованы. В то же время женщины зрелого возраста не только чаще подвергались воздействию стрессоров в семье, но среди них имела место и наиболее высокая доля лиц, сомневающих в идеях профилактики здоровья и здорового образа жизни [14, 15]. Эта ситуация, безусловно, создает благоприятную почву для работы профилактической службы практического здравоохранения в г. Тюмени, которая должна акцентироваться именно на категориях лиц молодого трудоспособного возраста как наиболее перспективных и восприимчивых к перестройке образа жизни, своего и своих детей.

Таким образом, результаты мониторинга тюменской популяции, с одной стороны, настораживают вследствие отсутствия положительной динамики по распространенности ожирения среди женщин зрелого возраста за двадцатилетний период, с другой стороны, учитывая позитивную динамику распространенности ИМТ у молодых женщин, подтверждают зависимость профиля соматических факторов риска от поведенческих факторов и объективно-субъективного показателя здоровья населения. Так, настоящее исследование показало, что изменение популяционного здоровья в определенные временные отрезки, зависящее от социально-экономических, экологических, поведенческих факторов, в каждый период времени и в каждой отдельно взятой популяции требует проведения специфических эпидемиологически обусловленных профилактических мероприятий.

Выводы

1. По данным 20-летнего мониторинга в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири у женщин установлены разнонаправленные тенденции динамики ИМТ в категориях молодого и зрелого возраста.

2. Согласно данным первого и второго скринингов, в открытой городской популяции установлена негативная тенденция к росту распространенности ожирения и ИМТ среди женщин молодого возраста при переходе от третьего к четвертому десятилетию жизни.

3. По данным первого скрининга в открытой городской популяции установлена негативная тенденция к росту распространенности ожирения и ИМТ среди женщин зрелого возраста при переходе от пятого к шестому десятилетию жизни, по данным второго скрининга в тех же группах – к росту распространенности ИМТ.

Список литературы / References

1. Ожирение. Ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 146 с.
2. Obesity. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2008. 146 p. [In Russian].
3. Serena L., Chin M.C., Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2009; 38 (1): 57–59.
4. Noncommunicable disease country profiles. WHO: Geneva, 2014. 142 p.
5. Lin S.X., Pi-Sunyer E.X. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes—a preliminary analysis of the NHALES 1999–2002 data. *Ethn. Dis*. 2007; 17 (1): 35–39.
6. Caban A.J., Lee D.J., Fleming D.E., Gomez-Marin O., LeBlanc W., Pitman T. Obesity in US workers: The national health interview survey, 1986 to 2002. *Am. J. Public Health*. 2005; 25: 1614–1622. doi: 10.2105/ajph.2004.050112
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2005; 4 (1): 4–9.
8. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors affecting mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 4 (1): 4–9. [In Russian].
9. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Рос. кардиол. журн*. 2017; (6): 7–85.
10. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017; (6): 7–85. [In Russian].
11. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х., Загородных Е.Ю., Смазнова О.В., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Избыточная масса тела в городской сибирской популяции – двенадцатилетние тренды. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2012; 11 (3): 58–61. doi 10.15829/1728-8800-2012-3-58-61
12. Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.H., Zagorodnych E.Yu., Smaznova O.V., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Overweight in an urban Siberian population: 12-year trends. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (3): 58–61. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-58-61
13. Акимов А.М., Гакова Е.И., Акимова А.А., Кузнецов В.А. Физическая активность при наличии и отсутствии ишемической болезни сердца в открытой популяции (гендерные различия). *Сиб. науч. мед. журн*. 2018; 38 (1): 77–80. doi: 10.15372/ssmj20180112
14. Akimov A.M., Gakova E.I., Akimova A.A., Kuznetsov V.A. Physical activity in the presence and absence of ischemic heart disease in an open population (gender differences). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (1): 77–80. [In Russian]. doi: 10.15372/ssmj20180112
15. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск, 2000. 284 с.
16. Gafarov V.V., Pak V.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Epidemiology and prevention of chronic noncommunicable diseases for 2 decades and during the socio-economic crisis in Russia. Novosibirsk, 2000. 284 p.
17. Акимова Е.В., Драчева Л.В., Гакова Е.И., Журавлева Т.Д., Олферьев А.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Распространенность дислипидемии в открытой популяции Тюмени. *Терапевт. архив*. 2004; 76 (1): 38–41.
18. Akimova E.V., Dracheva L.V., Gakova E.I., Zhuravleva T.D., Olferyev A.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. The prevalence of dyslipidemia in the open Tyumen population. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2004; 76 (1): 38–41. [In Russian].
19. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens Ch.H., Walters E.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Manson J.E. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1999; 280 (21): 1843–1848. doi: 10.1001/jama.280.21.1843
20. Бабин А.Г., Четчикова Е.А., Колтунов И.Е. Психосоматический аспект ожирения как фактор риска метаболического синдрома. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2010; 9 (7): 71–78.
21. Babin A.G., Chechetkina E.A., Koltunov I.E. Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010; 9 (7): 71–78. [In Russian].
22. Акимов А.М., Акимова А.А., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В. Отношение к своему

здоровью и семейный статус в открытой городской популяции: гендерные различия. *Мир науки, культуры и образования*. 2016; (6): 282–285.

Akimov A.M., Akimova A.A., Gakova E.I., Kayumova M.M., Gafarov V.V. The attitude towards one's own health and family status in the urban population: gender differences. *Mir nauki, kul'tury i obrazovaniya = World of Science, Culture and Education*. 2016; (6): 282–285. [In Russian].

15. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. журн.* 2018; 38 (4): 127–129.

Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population, gender differences. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (4): 127–129. [In Russian].

Сведения об авторах:

Марина Михайловна Каюмова, к.м.н., ORCID 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net

Екатерина Ивановна Гакова, к.м.н., ORCID 0000-0002-0255-697X, e-mail: gakova@infarkta.net

Information about the authors:

Marina M. Kayumova, candidate of medical sciences, ORCID 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net

Ekaterrina I. Gakova, candidate of medical sciences, ORCID 0000-0002-0255-697X, e-mail: gakova@infarkta.net

Поступила в редакцию 18.03.2020

После доработки 01.04.2020

Принята к публикации 05.05.2020

Received 18.03.2020

Revision received 01.04.2020

Accepted 05.05.2020