

Обзоры

Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Тузовская О.В., Латынцева Л.Д., Николаев К.Ю.

Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы) 4

Пронин Н.А.

Селезеночная артерия: происхождение, морфометрия, топография сосуда по отношению к поджелудочной железе, основные панкреатические ветви 15

Оригинальные исследования

Физиология

Козлов А.В., Федорова П.А., Анашкина А.С., Сафарова А.С., Ким Д.А., Козлова Т.Н.

Роль анатомо-топографических особенностей ангиоархитектоники и скольжения нерва для его восстановления 29

Медико-биологические науки

Кожин П.М., Семенцов А.С., Храпов С.Е., Храпова М.В., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б.

Индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE не увеличивают устойчивость сердца к длительной ишемии/реперфузии 35

Поляков Л.М., Котова М.В., Трифонова Н.В., Соловьева Е.И., Князев Р.А.

Аполипопротеин А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением 45

Амелина Е.В., Летягин А.Ю., Тучинов Б.Н., Толстокулаков Н.Ю., Амелин М.Е., Павловский Е.Н., Гроза В.В., Голушко С.К.

Особенности создания базы данных нейроонкологических 3D MPT-изображений для обучения искусственного интеллекта 51

Клиническая медицина

Кручинина М.В., Белковец А.В., Ожиганова Н.В., Щербакова Л.В.

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом 60

Козлова Е.Е., Корниенко А.Ю.

Способ хирургического лечения вторичной посттравматической глаукомы методом микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с введением имплантата Healaflo: клинический случай 70

Козлов А.В., Федорова П.А., Анашкина А.С., Ким Д.А., Козлова Т.Н.

Применение аргонплазменной коагуляции при маммопластике в качестве профилактики послеоперационных осложнений 77

Павлова А.В., Сыромятникова Л.И., Мехряков С.А., Чазов С.А., Кулеш А.А.

Парадоксальная эмболия с развитием ишемического инсульта на фоне тромбоэмболии легочной артерии: сравнительный анализ двух клинических случаев 82

Профилактическая медицина

Райкова С.В., Комлева Н.Е., Старшов А.М., Мазилев С.И., Новикова Т.А.

Факторы риска развития бронхолегочной патологии у работников производства синтетического полиакрилонитрильного волокна 92

Верхотурова С.В., Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Аксенова Т.А., Ильямакова Н.А.

Маркеры костной резорбции и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови женщин русской и бурятской национальностей, проживающих в Забайкальском крае 100

Юбилей

Чойнзонов Евгений Лхаматирович (к 70-летию со дня рождения) 108

Reviews

- Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Tuzovskaya O.V., Latyntseva L.D., Nikolaev K.Yu.**
Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review) 4
- Pronin N.A.**
The splenic artery: origin, morphometry, topography of the vessel in relation to the pancreas, main pancreatic branches 15

Research articles

Physiology

- Kozlov A.V., Fedorova P.A., Anashkina A.S., Safarova A.S., Kim D.A., Kozlova T.N.**
The role of anatomical and topographic features of angioarchitectonics and nerve gliding for its recovery 29

Biomedical sciences

- Kozhin P.M., Sementsov A.S., Khrapov S.E., Khrapova M.V., Romakh L.P., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B.**
The Keap1/Nrf2/ARE system activators do not increase cardiac resistance to long-term ischemia/reperfusion 35
- Polyakov L.M., Kotova M.V., Trifonova N.B., Soloveva E.I., Knyasev R.A.**
Apolipoprotein A-I inhibits the increased activities of chitotriosidase and β -glucosaminidase in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation 45
- Amelina E.V., Letyagin A.Yu., Tuchinov B.N., Tolstokulakov N.Yu., Amelin M.E., Pavlovsky E.N., Groza V.V., Golushko S.K.**
Specific features of designing a database for neuro-oncological 3D MRI images to be used in training artificial intelligence. 51

Clinical medicine

- Kruchinina M.V., Belkovets A.V., Ozhiganova N.V., Shcherbakova L.V.**
Investigation of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with autoimmune gastritis 60
- Kozlova E.E., Kornienko A.Yu.**
Surgical treatment of secondary postuveal glaucoma by microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with Healaflo implant injection: clinical case 70
- Kozlov A.V., Fedorova P.A., Anashkina A.S., Kim D.A., Kozlova T.N.**
The use of argon plasma coagulation in mammoplasty as a prevention of postoperative complications 77
- Pavlova A.V., Syromyatnikova L.I., Mekhryakov S.A., Chazov S.A., Kulesh A.A.**
Paradoxical embolism with the development of ischemic stroke on the background of pulmonary embolism: comparative analysis of two clinical cases 82

Preventive medicine

- Raikova S.V., Komleva N.E., Starshov A.M., Mazilov S.I., Novikova T.A.**
Risk factors for the development of bronchopulmonary pathology in workers producing synthetic polyacrylonitrile fiber 92
- Verkhoturova S.V., Gorbunov V.V., Tsarenok S.Yu., Aksenova T.A., Iljamakova N.A.**
Serum bone resorption markers and 25-hydroxyvitamin D level in women of the Trans-Baikal region of the Russian and Buryat nationalities 100

Anniversary

- Choinzonov Evgeny Lkhamatsyrenovich (on the occasion of his 70th birthday) 108

Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы)

О.В. Цыганкова^{1,2}, О.В. Тимощенко¹, О.В. Тузовская¹, Л.Д. Латынцева¹,
К.Ю. Николаев¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

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

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность является глобальной кардиологической проблемой. Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении данной нозологии благодаря появлению новой группы лекарственных средств – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) (глифлозинов), которые у пациентов как с имеющейся исходно сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса, так и при наличии факторов риска ее развития оказывают стойкое положительное влияние на число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Привлекательным для клинициста является и ряд плеiotропных эффектов ингибиторов SGLT2, к которым относят умеренную потерю массы тела, уменьшение жировых отложений в висцеральных жировых депо, снижение уровня печеночных трансаминаз в крови, стимуляцию эритропоэза, что органично дополняет стратегию комплексной кардиоренометаболической протекции и подчеркивает уникальную роль этого класса препаратов в современной кардиологии. В недалеком будущем нам предстоит узнать результаты продолжающихся в настоящее время множественных исследований глифлозинов, что, высоко вероятно, откроет новые исторические горизонты в терапии пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, в том числе различных категорий пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, глифлозины, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, анемия, неалкогольная жировая болезнь печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Тимощенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимощенко О.В., Тузовская О.В., Латынцева Л.Д., Николаев К.Ю. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):4–14. doi: 10.18699/SSMJ20220601

Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review)

O.V. Tsygankova^{1,2}, O.V. Timoshchenko¹, O.V. Tuzovskaya¹, L.D. Latyntseva¹,
K.Yu. Nikolaev¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

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

Abstract

Chronic heart failure is a global cardiac problem. The last decade can rightly be called a breakthrough in the treatment of this nosology, due to the emergence of a new group of drugs – SGLT2 inhibitors (gliflozins), which, both in patients with initial heart failure with different ejection fraction, and in the presence of risk factors for its development, have a persistent positive impact on the number of hospitalizations for heart failure. A number of pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors are also attractive to the clinician, which include moderate weight loss, a decrease in body fat in visceral fat depots, a decrease in the level of hepatic transaminases in the blood, stimulation of erythropoiesis, which organically complements the strategy of complex cardiorenometabolic protection and emphasizes the unique role of this class drugs in modern cardiology. In the near future, we will have to learn the results of the ongoing multiple studies of gliflozin, which is highly likely to open new historical horizons in the treatment of patients with cardiovascular diseases, including various categories of patients with acute and chronic heart failure.

Key words: SGLT2 inhibitors, gliflozins, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, anemia, non-alcoholic fatty liver disease.

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

Financing: The work was partially carried out according to the State task within the framework of the budget topic, reg. No. 122031700094-5.

Correspondence author: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Tuzovskaya O.V., Latyntseva L.D., Nikolaev K.Yu. Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):4–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220601

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это глобальная кардиологическая проблема, затрагивающая более 64 миллионов человек во всем мире. По данным отечественных эпидемиологических исследований, ее распространенность составляет 7 %. Около половины пациентов имеют сохранную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), и их количество увеличивается на 1 % в год в сравнении с теми, у кого диагностирована ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ). Подобная динамика связана с увеличением продолжительности жизни, высокими темпами распространения ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и артериальной гипертензии (АГ) [1–5].

Достижения медицины, появление новых классов препаратов и технических устройств позволили значительно снизить смертность и число госпитализаций из-за ХСН [6]. В арсенале медицинских специалистов сегодня имеются эффективные лекарственные препараты, улучшающие прогноз при ХСНнФВ, в то время как для пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСнсФВ) по-прежнему не разработаны успешные терапев-

тические стратегии [7]. Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении ХСН благодаря появлению новой группы препаратов с принципиально иным механизмом действия – ингибиторов SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа), или глифлозинов. Их вклад в снижение числа случаев общей и сердечно-сосудистой смертности, а также госпитализаций по поводу ХСН, наряду с улучшением качества жизни, бесспорен.

Крупные клинические исследования, в которых принимали участие пациенты с ХСН (DAPA-HF (дапаглифлозин) [8], EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин), DELIVER (дапаглифлозин)) продемонстрировали снижение госпитализаций по поводу СН и смерти от сердечно-сосудистых причин, причем в два последних протокола включали больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной (ранее – промежуточной) ФВ ЛЖ (ХСНусФВ). В DAPA-HF продемонстрировано снижение относительного риска обоих компонентов первичной комбинированной конечной точки в группе дапаглифлозина: как госпитализаций, связанных с ухудшением те-

чения ХСН (на 30 %, относительный риск (ОР) 0,70, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,59–0,83), так и сердечно-сосудистой смерти (на 18 %, ОР 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,98). Преимущество дапаглифлозина в отношении снижения риска событий первичного исхода наблюдалось уже к 28-му дню терапии [8]. Результаты исследования DAPA-HF привели к глобальному пересмотру терапевтических стратегий при ХСН и ФВ, позволив ингибиторам SGLT2 войти в руководства по ведению пациентов с ХСН в составе необходимой «тетра-терапии», включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) [9, 10].

В 2021 г. появились результаты революционного исследования EMPEROR-PRESERVED, где участвовали пациенты как с СД2, так и без него, имеющие ХСНсФВ и ХСНусФВ II–IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (ФВ ЛЖ > 40 %; медиана 54 %), которые получали эмпаглифлозин ($n = 2997$) или плацебо ($n = 2991$) в дополнение к стандартной терапии. Впервые у пациентов со «несниженной ФВ» была достигнута первичная комбинированная конечная точка – госпитализация по причине ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин, риск наступления которой при применении эмпаглифлозина был на 21 % меньше по сравнению с плацебо (ОР 0,79, 95 % ДИ 0,69–0,90, $p < 0,001$) [11]. В мае 2022 г. опубликованы результаты исследования DELIVER – самого крупного и широкомасштабного на сегодняшний день, выполненного среди пациентов с ФВ > 40 % ($n = 6263$), в котором в дополнение к стандартной терапии в одной из групп применялся дапаглифлозин ($n = 3131$). Продemonстрировано значимое снижение риска наступления комбинированной первичной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или ухудшение ХСН, определявшееся либо как незапланированная госпитализация по поводу ХСН, либо как экстренное обращение к врачу по поводу ХСН. В среднем за 2,3 года указанный первичный исход возник у 16,4 % человек в группе дапаглифлозина и у 19,5 % в группе плацебо (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,73–0,92, $p < 0,001$). Ухудшение ХСН произошло в 11,8 % случаев в группе дапаглифлозина и в 14,5 % в группе плацебо (ОР 0,79, 95 % ДИ 0,69–0,91), сердечно-сосудистая смерть наступила у 7,4 и 8,3 % пациентов соответственно (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,74–1,05) [12].

До опубликования данных DELIVER бытовало мнение, что инновационные препараты для лечения ХСН, ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибиторы и глифлозины, эффективны только при ФВ < 60 % [4, 13]. В протоколе PARAGON не выявлено улучшения исходов у пациентов с ХСН и ФВ > 45 %, получавших валсартан/сакубитрил (ОР 0,87, 95 % ДИ 0,753–1,005, $p = 0,058$ для первичной конечной точки), при положительном влиянии на качество жизни. Его преимущества над валсартаном регистрировались лишь в двух подгруппах – у женщин и у пациентов с ФВ 45–57 % [13]. Аналогично эмпаглифлозин в EMPEROR-PRESERVED при субанализе не показал какого-либо эффекта при ФВ ≥ 60 % [14]. Результаты исследования DELIVER значительно расширили палитру представлений о возможности терапии ХСН на всем ее протяжении, независимо от ФВ ЛЖ, явившись логичным продолжением предыдущего исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин продемонстрировал снижение риска стандартной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН или смерть от ССЗ) у пациентов с СН и ФВ [8]. Принципиально важно, что в заранее запланированном субанализе эффект препарата был сходным у лиц с ФВ ЛЖ ≥ 60 % и < 60 % [12], что является уникальным в сравнении со всеми имеющимися сегодня на лекарственном рынке средствами для лечения СН.

Исторически первым представителем ингибиторов SGLT2 в Российской Федерации являлся дапаглифлозин, который имеет следующие актуальные зарегистрированные показания: СД2 в моно- или комбинированной терапии; ХСН (II–IV функционального класса) со сниженной ФВ у взрослых для уменьшения сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН; хроническая болезнь почек (ХБП) у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализации вследствие ХСН, причем два последних пункта рассматриваются независимо от наличия СД2 [15]. Несмотря на позитивные результаты исследования DELIVER, пока еще отсутствует официально зарегистрированное показание для дапаглифлозина в категориях пациентов с ХСНсФВ (≥ 50 %) и ХСНусФВ (40–49 %), хотя именно они находятся вне поля зрения практического здравоохранения в связи с несвоевременностью диагностики и отсутствием доказанных терапевтических интервенций, а смертность в этой когорте, по данным J.D. Gladden et al., лишь незначительно ниже или даже сопоставима с теми, кто имеет ХСН и ФВ [16].

Лечение этой сложной и многочисленной категории пациентов является наиболее перспективным подходом к предупреждению прогрессирования ХСН и ранней смертности [1].

Исследованиям с «жесткими» конечными точками предшествовали протоколы, отражающие динамику качества жизни и функционального класса ХСН на фоне приема глифлозинов, которые позволяли предположить успех препаратов в больших рандомизированных клинических исследованиях. В 2021 г. опубликованы предварительные результаты исследования PRE-SERVED-HF, свидетельствующие об улучшении качества жизни, уменьшении клинических симптомов при ХСНсФВ на фоне дополнительного (к традиционной терапии) назначения дапаглифлозина в течение 12 недель, доля пациентов с СД2 в этом протоколе составила 56 % [17]. В ноябре 2021 г. опубликованы результаты исследования DETERMINE-Preserved, в котором проводили оценку влияния дапаглифлозина на переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСНсФВ в тесте 6-минутной ходьбы. В исследовании было включено 504 человека, средний возраст $71,8 \pm 9,4$ года, приблизительно 44 % исследуемой популяции имели в анамнезе СД2. У

пациентов с ХСНсФВ, принимавших дапаглифлозин, за 4 месяца наблюдения функциональный класс ХСН по NYHA был таким же, как в группе плацебо, в то время как содержание N-концевого натрийуретического пептида proB-типа уменьшилось (-88 пг/мл; 95 % ДИ от -157 до -19 ; $p = 0,024$) [11].

Согласно новым Американским рекомендациям, посвященным ХСН и выпущенным под эгидой Американского колледжа кардиологов в 2022 г., представители класса ингибиторов SGLT2 становятся неотъемлемым компонентом базовой терапии ХСНнФВ (1А) с расширением рекомендации для пациентов с ХСНсФВ до 2а (рисунок) [18].

В актуальных национальных рекомендациях по ХСН Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. дапаглифлозин – единственный представитель класса ингибиторов SGLT2, показанный пациентам с ХСНнФВ, независимо от статуса наличия СД2 (IB) [1]. В европейских руководствах, выпущенных чуть позже – в 2021 г., фигурируют уже два препарата: дапаглифлозин и эмпаглифлозин [20]. Важно, что пациенты с ХСН, ССЗ или факторами риска их развития получают дополнительные положитель-

Стадия А Высокий риск развития ХСН	Стадия В Бессимптомная ХСН (пре-ХСН)	Стадия С и D		
		Стадия С: симптоматическая ХСН Стадия D: выраженные проявления ХСН		
		ХСНнФВ: ФВ ≤ 40 %	ХСНусФВ ФВ 41–49 %	ХСНсФВ ФВ ≥ 50 %
Ингибитор SGLT2 у пациентов с СД2 Класс 1	Ингибитор SGLT2 у пациентов с СД2 Класс 1	АРНИ при NYHA II–III; ИАПФ или БРА при NYHA II–IV Класс 1	Диуретики при необходимости Класс 1	Диуретики при необходимости Класс 1
	ИАПФ Класс 1	Бета-блокаторы Класс 1	Ингибитор SGLT2 Класс 2а	Ингибитор SGLT2 Класс 2а
	БРА при непереносимости ИАПФ Класс 1	АМРК Класс 1	ИАПФ, БРА, АРНИ Класс 2b	АРНИ Класс 2b
	Бета-блокаторы Класс 1	Ингибитор SGLT2 Класс 1	АМРК Класс 2b	АМРК Класс 2b
		Диуретики при необходимости Класс 1	Бета-блокаторы Класс 2b	БРА Класс 2b
		Нитраты для NYHA III–IV у афроамериканских пациентов Класс 1		

Рекомендованная лекарственная терапия по стадиям ХСН, 2022 г. (Американский колледж кардиологов; Американская кардиологическая ассоциация; Американское общество сердечной недостаточности). Зеленый цвет – класс рекомендаций 1, желтый – класс рекомендаций 2а, оранжевый – класс рекомендаций 2b
Recommended drug therapy by stage of CHF (American College of Cardiology; American Heart Association; American Heart Failure Society). Green – recommendation class 1, yellow – recommendation class 2a, orange – recommendation class 2b

ные ренопротективные эффекты при приеме дапаглифлозина, что было показано в исследованиях DECLARE, DAPA-HF и DAPA-CKD [8, 20, 21]. Согласно исследованию III фазы DAPA-CKD, дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии ИАПФ или БРА снижает ОР ухудшения функции почек, развитие терминальной стадии почечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых или почечных осложнений (комбинированная первичная конечная точка) на 39 % по сравнению с плацебо (снижение ОР 5,3 %, $p < 0,0001$) у пациентов с ХБП 2–4 стадии и повышенной экскрецией альбумина с мочой. Дапаглифлозин также значительно уменьшал ОР общей смертности на 31 % (ОР 2,1 %, $p = 0,0035$) по сравнению с плацебо. Профиль безопасности и переносимости дапаглифлозина соответствовал имеющимся данным по безопасности препарата [20]. Как указывалось выше, дапаглифлозин – единственный представитель ингибиторов SGLT2 в России, имеющий самостоятельное показание «Хроническая болезнь почек».

Известно, что ХСН является как следствием, так и триггером инсулинрезистентного состояния и ассоциируется с комплексом метаболических нарушений, таких как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4, 22]. Если статины называют «аспирином XX века», то глифлозины – «статином XXI века», в связи с чем в последние годы внимание исследователей направлено на поиск плеiotропных эффектов ингибиторов SGLT2, к которым относят умеренную потерю массы тела, уменьшение жировых отложений в висцеральных жировых депо (эпикардальное, периваскулярное, премезентериальное, внутривисцеральное), снижение уровня ферментов печени в крови, стимуляция эритропоэза [23].

Согласно крупным эпидемиологическим исследованиям (DIREG 1 и DIREG 2), у 37 % пациентов, обращающихся к врачам общей практики, имеется НАЖБП [24]. Доказана взаимосвязь НАЖБП и высокого кардиоваскулярного риска. Есть мнение, что наличие локального жирового депо в печени как эктопического компартмента белого жира может быть более значимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний и нарушений углеводного обмена, чем абдоминальное ожирение, традиционно считающееся классическим фактором риска СД2 и ишемической болезни сердца [25]. Схожие данные опубликованы Т.И. Романцевой и др., много лет глубоко изучающей проблемы ожирения, которая подчеркивает

сопряженность наличия жировых отложений в печени с гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью, окислительным стрессом, увеличением уровня триглицеридов, снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности и адипонектина [26].

Было проведено несколько маломасштабных клинических исследований с целью оценки влияния ингибиторов SGLT2 на содержание жира в печени при СД2. По данным двух рандомизированных исследований печеночного стеатоза у пациентов с СД2, дапаглифлозин уменьшал протонную плотность жировой фракции печени, оцененную при помощи магнитно-резонансной томографии, но не оказывал существенного влияния на тканеспецифическую чувствительность к инсулину [27, 28]. В другом рандомизированном клиническом исследовании с плацебо-контролем через 24 недели лечения эмпаглифлозином в печени пациентов в 2,3 раза уменьшалось содержание жира на фоне хорошего контроля гликемии, снижения протоколов, ингибитор SGLT2 дапаглифлозин снижал выраженность уменьшения содержания циркулирующей мочевой кислоты и повышения концентрации адипонектина, несмотря на отсутствие изменений в чувствительности к инсулину [29, 30]. По данным исследования EMPA-REG OUTCOME ($n = 7020$), применение эмпаглифлозина в течение двух лет способствовало снижению уровня печеночных аминотрансфераз у лиц с СД2 и ССЗ, что потенциально ассоциируется с уменьшением жира в висцеральном жировом депо печени [31].

Золотым стандартом диагностики и оценки патоморфоза НАЖБП является биопсия печени [32]. В настоящее время имеется лишь несколько опубликованных результатов исследований с гистологическими конечными точками, посвященных изучению влияния ингибиторов SGLT2 на течение данного заболевания, однако количество пациентов в них было небольшим и, как правило, отсутствовала подходящая контрольная группа. Одно из этих наблюдений показало уменьшение выраженности стеатоза, вздутия живота и фиброза при применении эмпаглифлозина в сравнении с плацебо. Похожие результаты были частично воспроизведены в исследовании с канаглифлозином, но их интерпретация остается сложной без сравнения с контрольной группой [33]. Данные различных исследований, в том числе с гистологическими конечными точками, представлены в таблице.

В дальнейшем необходимы интервенционные исследования с гистологическими конечными точками, чтобы выяснить, могут ли ингибиторы SGLT2 ослаблять или предотвращать прогресси-

Эффекты ингибиторов SGLT2 при НАЖБП у пациентов с СД2 (доза / контроль / продолжительность)
Effects of SGLT2 inhibitors in NAFLD in patients with type 2 diabetes (dose / control / duration)

Показатель	Дапаглифло- зин [27]	Канаглифло- зин [34]	Эмпаглифло- зин [29]	Эмпаглифлозин [33]	Канаглифлозин [35]
	10 мг / Плацебо / 8 недель	300 мг / Плацебо / 24 недели	25 мг / Плацебо / 24 недели	25м г/ Плацебо / 24 недели	100 мг/ нет / 24 недели и > 1 года
Заболевание	СД2	СД2	СД2	СД2 и НАЖБП	СД2 и НАЖБП ≥ 3
Снижение массы тела / индекса массы тела	-0,8 кг/м ²	-3,4 кг	-2,7 кг	-0,7 кг/м ²	~1,5 кг/м ² (24 недели) ~0 кг/м ² (≥ 1 года)
Абсолютное снижение содержания жира в печени	-3,9 % $p < 0,01$	-4,6 % $p = 0,09$	-3,5 % $p = 0,02$	↓ 6/9* $p = 0,03$	↓ 6/7* (24 недели) ↓ 4/7* (≥ 1 года)
Лобулярное воспаление			↓ 2/9*	↓ 2/7* (24 недели) ↓ 3/7* (≥ 1 года)	↓ 2/9*
Баллонирование			↓ 7/9* $p = 0,02$	↓ 2/7* (24 недели) ↓ 1/7* (≥ 1 года)	↓ 7/9* $p = 0,02$
Фиброз			↓ 4/9* $p = 0,008$	↓ 2/7* (24 недели) ↓ 2/7* (≥ 1 года)	↓ 4/9* $p = 0,008$

* Число пациентов со снижением баллов / общее число пациентов.

рование НАЖБП до поздних стадий заболевания. В литературе нами не найдено исследований, посвященных оценке применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с НАЖБП с позиций гепатопротекции, что представляет особый научный и практический интерес не только в рамках уже ставшей классической парадигмы кардиоренометаболической протекции, но и более комплексной – кардиореногепатометаболической. Также не обнаружено работ по изучению эффектов глифлозинов в лечении НАЖБП у пациентов без СД2.

Портрет пациента с ХСН сегодня таков: пожилая женщина с рядом сопутствующих заболеваний, самыми актуальными из которых являются ХБП, железодефицитная анемия и СД [36]. Наиболее часто встречающаяся форма анемии при ХСН — «анемия хронических заболеваний», которая часто сочетается с ренальным компонентом. В патогенезе «анемии хронических заболеваний» лежит вялотекущее воспаление и неспособность организма адекватно использовать запасы железа [37]. Железодефицитная анемия и ферродефицит с позиций современных знаний рассматриваются как значимые модифицируемые факторы риска неблагоприятного течения ХСН [38]. Синтез эритропоэтина, протекающий преимущественно в печени и почках, находится под

постоянным контролем фактора транскрипции HIF, который представлен двумя изоформами – HIF-1 α и HIF-2 α , индуцируемыми, прежде всего, гипоксией и, в меньшей степени, уровнем гликемии [39]. В то время как HIF-1 α действует опосредованно, регулируя экспрессию генов гликолитических ферментов и осуществляя переход клетки на выгодный в условиях гипоксии гликолиз или активно подавляя митохондриальную функцию с целью снижения потребления кислорода [40], основная функция HIF-2 α состоит в стимуляции эритропоэза и обмена железа [41].

Еще одним важнейшим участником клеточного ответа на гипоксию является фермент сиртуин-1, основная функция которого заключается в регуляции метаболизма глюкозы в условиях гипогликемии и поддержании клеточного гомеостаза [42]. Как и факторы, индуцируемые гипоксией, сиртуин-1 находится под контролем гипоксии и уровня гликемии [43]. В апостериорном анализе исследования EMPA-REG OUTCOME убедительно продемонстрировано увеличение гематокрита на фоне приема глифлозинов в среднем на 3 %, что коррелировало с уменьшением объема плазмы на 7 % и, возможно, отражало плейотропный механизм действия препарата, увеличивающего транспортировку кислорода эритроцитами, улучшающего оксигенацию тканей и запускающего

кардиопротекцию [44, 45]. Установлена связь между повышением гематокрита и снижением смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, при этом увеличение гематокрита являлось единственной наиболее значимой переменной для прогнозирования уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, а также числа госпитализаций по поводу ХСН [46].

Повышение гематокрита нельзя объяснить гемоконцентрацией на фоне диуретического эффекта ингибиторов SGLT2, поскольку увеличение объема мочи на данной терапии достигает пика через 24 часа после начала приема препарата и возвращается к исходному уровню к концу первой недели, в то время как гематокрит продолжает повышаться на протяжении первых трех месяцев [47]. Также рост гематокрита был одинаковым как в группе СД2, где степень глюкозурии и, соответственно, выраженность осмотического диуреза выше, так и у пациентов без диабетической гипергликемии [8]. Важно, что данные изменения реологии крови не сопровождаются увеличением риска тромбоэмболических осложнений у всех изученных категорий больных, в том числе с различными фенотипами ХСН [48]. Увеличение гематокрита объясняется повышением пула эритроцитов за счет стимуляции ингибиторами SGLT2 синтеза эритропоэтина в почках [49]. Помимо стимуляции эритропоэза, возможно, играют роль уменьшение воспаления и, в целом, благоприятные метаболические эффекты, что создает возможности для утилизации имеющихся запасов железа [50].

В субанализе исследования EMPEROR-Reduced, посвященного эффективности эмпаглифлозина в зависимости от статуса анемии у пациентов с ХСНнФВ, показано, что среди лиц без анемии на исходном уровне (1511 в группе плацебо и 1502 в группе эмпаглифлозина) число пациентов с впервые развившимся заболеванием составило 341 (22,6 %) в группе плацебо и 184 (12,3 %) в группе эмпаглифлозина, что соответствует ОР 0,49 (95 % ДИ 0,41–0,59, $p < 0,001$). Кроме того, на 17 % снижалась потребность в препаратах железа, препаратах эритропоэтина или переливаниях крови. В совокупности эти данные подтверждают клинически значимый эффект эмпаглифлозина для коррекции анемии. В то же время в случаях абсолютного дефицита железа ингибиторы SGLT2 могут быть менее эффективными в повышении гематокрита и коррекции анемии, этим можно объяснить, почему у некоторых пациентов анемия на фоне приема глифлозинов в исследовании EMPEROR-Reduced не была скорректирована. Принципиально важным является

то, что в этом исследовании эмпаглифлозин улучшал сердечно-сосудистые и почечные исходы независимо от статуса анемии [51]. Аналогичные данные получены для больных ХСНнФВ и для дапаглифлозина [52], субанализы исследований у пациентов с ФВ > 40 % пока не опубликованы.

Главенствующая роль в сохранении целостности и выживаемости кардиомиоцитов, предупреждении ремоделирования миокарда после повреждения принадлежит активации процессов аутофагии [53]. Уникальная особенность ингибиторов SGLT2, отличающая их от других классов гипогликемических препаратов, состоит в способности индуцировать «мимикрию голодания» на клеточном и молекулярном уровне, что достигается путем выведения значительного количества глюкозы с мочой, отчасти уменьшением жировой массы, а также активацией катаболизма [54]. В ряде исследований продемонстрировано, что ингибиторы SGLT2 вызывают активацию сиртуина-1, регулятора огромного спектра генов, ответственных за энергетический и клеточный гомеостаз [55, 56]. Именно активность сиртуина-1 приводит к усилению глюконеогенеза и кетогенеза как метаболической реализации «мимикрии голодания» [54].

Заключение

Положительное влияние ингибиторов SGLT2 основано на плеiotропном влиянии на многогранную патофизиологию ХСН, СД2, АГ, ожирения, НАЖБП, анемии, действующих содружественно и усугубляющих прогноз пациента [57], что еще раз подчеркивает уникальную роль этого класса препаратов в современной кардиологии, в том числе у пациентов с ХСН. В недалеком будущем нам предстоит узнать результаты исследований применения глифлозинов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, резистентностью к диуретикам, острым инфарктом миокарда, независимо от их диабетического статуса (DAPA ACT HF-TIMI 68, DICTATE-AHF, DAPA-RESIST, DAPA-MI), что, высоко вероятно, откроет новые исторические горизонты в терапии пациентов с ССЗ.

Список литературы / References

1. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal*

- of *Cardiology*. 2020;25(11):4083. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(19):1868–1877. doi: 10.1056/NEJMc1511175
3. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14(10):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
4. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(4):4436. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4436
- Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4436
5. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Маре-ев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2020;60(5):146–152. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n840
- Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Mareev V.Yu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-nepri-lysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(5):146–152. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n840
6. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Crespo Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., ... Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(7):808–817. doi: 10.1093/eurjhf/hft050
7. Pabel S., Hamdan N., Singh J., Sossalla S. Potential mechanisms of SGLT2 inhibitors for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Front. Physiol.* 2021;12:752370. doi: 10.3389/fphys.2021.752370
8. McMurray J., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Anand I.S., Bělohávek J., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., ... ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
10. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., ... ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
11. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P., Choi D.J., Chopra V., Chuquiere-Valenzuela E., ... EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
12. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., ... DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
13. Tridetti J., Nguyen Trung M.L., Ancion A., Lancellotti P. The PARAGON-HF trial. *Rev. Med. Liege*. 2020;75(2):130–135. [In French].
14. Packer M., Butler J., Zannad F., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Carson P., Anand I., Dochner W., Haass M., ... Anker S.D. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284–1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
15. Madaan T., Akhtar M., Najmi A.K. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016;93:244–252. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.025
16. Gladden J.D., Linke W.A., Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers. Arch.* 2014;466(6):1037–1053. doi: 10.1007/s00424-014-1480-8
17. Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F., Diez M., Petrie M.C., Verma S., Nicolau J.C., Merkely B., Kitakaze M., DeMets D.L., ... McMurray J.J.V. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
18. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., ... Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the

Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063

19. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., ... ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

20. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., McMurray J.J.V., Correa-Rotter R., Rossing P., Toto R.D., Sjöström C.D., Langkilde A.M., Heerspink H.J.L.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22–31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7

21. Franklin J.M., Patorno E., Desai R.J., Glynn R.J., Martin D., Quinto K., Pawar A., Bessette L.G., Lee H., Garry E.M., Gautam N., Schneeweiss S. Emulating randomized clinical trials with nonrandomized real-world evidence studies: First results from the RCT DUPLICATE initiative. *Circulation*. 2021;143(10):1002–1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051718

22. Wong A.K., AlZadjali M.A., Choy A.M., Lang C.C. Insulin resistance: A potential new target for therapy in patients with heart failure. *Cardiovasc. Ther.* 2008;26(3):203–213. doi: 10.1111/j.1755-5922.2008.00053.x

23. Scheen A.J. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):213–223. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.008

24. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? *Рос. мед. ж. Медицинское обозрение*. 2018;2(3):23–28.

Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease – a disease of civilization or a syndrome of modernity? *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Medical Journal of the Russian Federation. Medical Review*. 2018;2(3):23–28. [In Russian].

25. Perseghin G. Viewpoints on the way to a consensus session: where does insulin resistance start? *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl. 2):164–167. doi: 10.2337/dc09-S303

26. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, прогностические факторы, клиническая значимость. *Альм.*

клин. мед. 2015;1(1):75–86. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86

Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):75–86. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86

27. Latva-Rasku A., Honka M.J., Kullberg J., Mononen N., Lehtimäki T., Saltevo J., Kirjavainen A.K., Saunavaara V., Iozzo P., Johansson L., ... Nuutila P. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2019;42(5):931–937. doi: 10.2337/dc18-1569

28. Aso Y., Kato K., Sakurai S., Kishi H., Shimizu M., Jojima T., Iijima T., Maejima Y., Shimomura K., Usui I. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2019;73(5):e13335. doi: 10.1111/ijcp.13335

29. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K., Herder C., Machann J., Katsuyama H., Kabisch S., Henkel E., Kopf S., Lagerpusch M., ... Roden M. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(2):298–305. doi: 10.2337/dc19-0641

30. Filipovic B., Lukic S., Mijac D., Marjanovic-Haljilji M., Vojnovic M., Bogdanovic J., Glisic T., Filipovic N., Al Kiswani J., Djokovic A., ... Starcevic A. The new therapeutic approaches in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:13219. doi: 10.3390/ijms222413219

31. Sattar N., Fitchett D., Hantel S., George J.T., Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155–2163. doi: 10.1007/s00125-018-4702-3

32. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Бугверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnos-

- tics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
33. Lai L.L., Vethakkan S.R., Mustapha N.R., Mahadeva S., Chan W.K. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig. Dis. Sci.* 2020;65:623–631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1
34. Cusi K., Bril F., Barb D., Polidori D., Sha S., Ghosh A., Farrell K., Sunny N.E., Kalavalapalli S., Pettus J., ... Henry R.R. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2019;21(4):812–821. doi: 10.1111/dom.13584
35. Ferguson D., Finck B.N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17:484–495. doi: 10.1038/s41574-021-00507-z
36. van Deursen V.M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlström U., Tavazzi L., Maggioni A.P., Voors A.A. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Failure*. 2014;16(1):103–111. doi: 10.1002/ehfj.30
37. Соломахи́на Н.И., Находно́ва Е.С., Беленков Ю.Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокине́тики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(8S):58–64. doi: 10.18087/cardio.2472
- Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Belenkov Yu.N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(8S):58–64. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2472
38. Siddiqui S.W., Ashok T., Patni N., Fatima M., Lamis A., Anne K.K. Anemia and heart failure: A narrative review. *Cureus*. 2022;14(7):e27167. doi: 10.7759/cureus.27167
39. Tomc J., Debeljak N. Molecular insights into the oxygen-sensing pathway and erythropoietin expression regulation in erythropoiesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):7074. doi: 10.3390/ijms22137074
40. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019;76(9):1759–1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y
41. Li Q.Y., Liu F., Tang X., Fu H., Mao J. Renoprotective role of hypoxia-inducible factors and the mechanism. *Kidney Dis. (Basel)*. 2021;8(1):44–56. doi: 10.1159/000520141
42. Zhang C., Zhong T., Li Y., Li X., Yuan X., Liu L., Wu W., Wu J., Wu Y., Liang R., ... Zhong J. The hepatic AMPK-TET1-SIRT1 axis regulates glucose homeostasis. *eLife*. 2021;10:e70672. doi: 10.7554/eLife.70672
43. Meng X., Tan J., Li M., Song S., Miao Y., Zhang Q. Sirt1: Role under the condition of ischemia/hypoxia. *Cell Mol. Neurobiol.* 2017;37(1):17–28. doi: 10.1007/s10571-016-0355-2
44. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(1):74–84. doi: 10.1093/cvr/cvaa064
45. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108–1114. doi: 10.2337/dc16-0330
46. Inzucchi S.E., Zinman B., Fitchett D., Wanner C., Ferrannini E., Schumacher M., Schmoor C., Ohneberg K., Johansen O.E., George J.T., ... Lachin J.M. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–363. doi: 10.2337/dc17-1096
47. Sano M., Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985–1987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
48. Guo M., Ding J., Li J., Wang J., Zhang T., Liu C., Huang W., Long Y., Gao C., Xu Y. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(8):977–1982. doi: 10.1111/dom.13295
49. Mazer C.D., Hare G.M.T., Connelly P.W., Gilbert R.E., Shehata N., Quan A., Teoh H., Leiter L.A., Zinman B., Jüni P., ... Verma S. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704–707. doi: 10.1161/circulationaha.119.044235
50. Sukhanov S., Higashi Y., Yoshida T., Mummidhi S., Aroor A.R., Russell J.J., Bender S.B., de Marco V.G., Chandrasekar B. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 β and IL-18 secretion. *Cell. Signal*. 2021;77:109825. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109825
51. Ferreira J.P., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Iwata T., Salsali A., Zeller C., Pocock S.J., Zannad F., Packer M. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection

fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Heart Failure*. 2022;24(4):708–715. doi: 10.1002/ehf.2409

52. Docherty K.F., Curtain J.P., Anand I.S., Bengtsson O., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Langkilde A.M., Martinez F.A., Ponikowski P., ... DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(4):617–628. doi: 10.1002/ehf.2132

53. Luo G., Jian Z., Zhu Y., Zhu Y., Chen B., Ma R., Tang F., Xiao Y. Sirt1 promotes autophagy and inhibits apoptosis to protect cardiomyocytes from hypoxic stress. *Int. J. Mol. Med.* 2019;43(5):2033–2043. doi: 10.3892/ijmm.2019.4125

54. Packer M. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors. *Circ. Heart. Fail.* 2020;13(9):e007197. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197

55. Umino H., Hasegawa K., Minakuchi H., Murooka H., Kawaguchi T., Kanda T., Tokuyama H., Wak-

ino S., Itoh H. High basolateral glucose increases sodium-glucose cotransporter 2 and reduces sirtuin-1 in renal tubules through glucose transporter-2 detection. *Sci. Rep.* 2018;8(1):6791. doi: 10.1038/s41598-018-25054-y

56. Swe M.T., Thongnak L., Jaikumkao K., Pongchaidecha A., Chatsudthipong V., Lungkaphin A. Dapagliflozin not only improves hepatic injury and pancreatic endoplasmic reticulum stress, but also induces hepatic gluconeogenic enzymes expression in obese rats. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2019;133(23):2415–2430. doi: 10.1042/CS20190863

57. Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G., Vora A.A., Lam C.S., Cowie M.R., Kjeldsen S.E., Janikowski E.A., Atar D., Butler J., ... O'Connor C.M. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(21):2281–2293. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036

Сведения об авторах:

Оксана Васильевна Цыганкова, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0207-7063, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Ольга Владимировна Тимошенко, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Ольга Викторовна Тузовская, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0207-7063, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Olga V. Tuzovskaya, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Lyudmila D. Latyntseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1913-5231,
e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4601-6203,
e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.10.2022

После доработки 08.11.2022

Принята к публикации 11.11.2022

Received 21.10.2022

Revision received 08.11.2022

Accepted 11.11.2022

Селезеночная артерия: происхождение, морфометрия, топография сосуда по отношению к поджелудочной железе, основные панкреатические ветви

Н.А. Пронин

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9

Резюме

Интерес к анатомии селезеночной артерии, пришедший на середину XX в., в конце предыдущего столетия и начале XXI в. разгорелся с новой силой. Внедрение новых методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ) сосудов, и увеличение хирургических вмешательств на органах бассейна селезеночной артерии, в частности на поджелудочной железе, особенно с применением малоинвазивных, интервенционных и роботизированных технологий, только увеличили интерес к анатомии данного сосуда. **Материал и методы.** Проведен систематический обзор литературы библиографических баз данных PubMed, Embase, CyberLeninka и GoogleScholar, охватывающих 1910–2021 гг., с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: «чревный ствол», «селезеночная артерия», «селезеночные сосуды», «артерии тела и хвоста поджелудочной железы», «кровоснабжение поджелудочной железы», «анатомия», «варианты» и «аномалии». **Результаты и их обсуждение.** Описаны и проанализированы все имеющиеся на сегодняшний день случаи врожденного отсутствия селезеночной артерии. По данным анатомических и радиологических исследований за последние 100 лет основным источником селезеночной артерии является чревный ствол, частота данного варианта колеблется от 90,6 до 100 %. По результатам морфометрии длина селезеночной артерии колеблется от 2 до 32 см, а диаметр (калибр) – от 4 до 11 мм. По отношению к поджелудочной железе селезеночная артерия может располагаться супрапанкреатически (63,3–99,33 % случаев), антеропанкреатически (препанкреатически) (4,2–18,5 %), интрапанкреатически (1,2–6,66 %) или ретропанкреатически (2,8–36,6 %). Основными панкреатическими ветвями селезеночной артерии являются дорсальная, большая и хвостовая панкреатические артерии с частотой 24,7–47,2, 45,7–100 и 26–100 % соответственно. **Заключение.** Систематический обзор литературы показал различия в топографии селезеночной артерии в результатах анатомических и радиологических исследований. Перспективными представляются оригинальные исследования с включением достаточного количества как анатомического, так и радиологического материала, с едиными статистическими подходами и интерпретацией данных строго с учетом международной анатомической номенклатуры.

Ключевые слова: селезеночная артерия, поджелудочная железа, панкреатические артерии, кровоснабжение, варианты, аномалии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пронин Н.А., e-mail: proninnikolay@mail.ru

Для цитирования: Пронин Н.А. Селезеночная артерия: происхождение, морфометрия, топография сосуда по отношению к поджелудочной железе, основные панкреатические ветви. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):15–28. doi: 10.18699/SSMJ20220602

The splenic artery: origin, morphometry, topography of the vessel in relation to the pancreas, main pancreatic branches

N.A. Pronin

Ryazan State Medical University of Minzdrav of Russia
390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9

Abstract

The interest in the anatomy of the splenic artery, which had fallen in the middle of the XXI century, has flared up with renewed vigor at the end of the previous century and the beginning of the twenty-first century. The introduction of new

diagnostic techniques, such as a computer tomography (CT) angiography, and the increase in surgical interventions on organs of the splenic artery basin, particularly the pancreas, especially with the use of minimally invasive, interventional, and robotic technologies, have only increased interest in the anatomy of this vessel. **Material and methods.** A systematic literature review of the online databases PubMed, Embase, CyberLeninka, and GoogleScholar covering 1910–2021 was conducted, using the following keywords and their combinations: “rheumatic trunk”, “splenic artery”, “splenic vessels”, “pancreatic body and tail arteries”, “blood supply to the pancreas”, “anatomy”, “variants” and “anomalies”. **Results and discussion.** All currently available cases of congenital absence of the splenic artery were described and analyzed. According to anatomical and radiological studies over the past 100 years, the main source of the splenic artery is the splenic trunk, and the frequency of this variant ranges from 90.6 % to 100 %. According to the results of morphometry, the length of the splenic artery varies from 2 to 32 cm and the diameter (caliber) from 4 to 11 mm. In relation to the pancreas, the splenic artery may be located suprapancreatically (63.3–99.33 % cases), anteropaneatically (prepancreatically) (4.2–18.5 %), intrapancreatically (1.2–6.66 %) or retropancreatically (2.8–36.6 %). The major pancreatic branches of the splenic artery are the dorsal, great and caudal pancreatic arteries with frequency 24.7–47.2 %, 45.7–100 % and 26–100 %, respectively. **Conclusions.** A systematic review of the literature showed differences in the topography of the splenic artery in anatomical and radiological studies. Original studies with the inclusion of both sufficient anatomical and radiological material, with the unified statistical approaches and data interpretation strictly considering the international anatomical nomenclature seem to be promising.

Key words: splenic artery, pancreas, pancreatic arteries, blood supply, variants, anomalies.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Pronin N.A., e-mail: proninnikolay@mail.ru

Citation: Pronin N.A. The splenic artery: origin, morphometry, topography of the vessel in relation to the pancreas, main pancreatic branches. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):15–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220602

Введение

Хирургия органов верхнего этажа брюшной полости требует глубокого знания анатомии сосудов этой области. Сосудистые аномалии данной анатомической зоны в первую очередь обусловлены нарушениями в эмбриологическом развитии и, соответственно, встречаются во всех возрастных группах независимо от пола [1]. Эмбриологически селезеночная артерия (СА) является одной из ветвей артерии передней кишки, т.е. чревного ствола (ЧС). СА примечательна своей извилистостью и тем, что она является самой крупной ветвью ЧС. Она проходит горизонтально справа налево, позади желудка, вдоль верхней границы поджелудочной железы. Возле хвоста поджелудочной железы она впадает в селезеночно-почечную связку и затем делится на ряд терминальных ветвей, которые входят в ворота селезенки, кровоснабжая последнюю [2]. По ходу СА отдает ряд постоянных ветвей к телу и хвосту поджелудочной железы, обеспечивая таким образом кровоснабжение ее корпорокаудального сегмента. Анатомические вариации топографии СА делают ее уязвимой для ятрогенной травмы. Знание существующих aberrаций важно при планировании и проведении хирургического вмешательства [3], а вариаций относительно КТ – при операции Appleby или ее модификациях, лапароскопической хирургии, радиологических процедурах в верхней части брюшной полости, и должно учитываться клиницистами, чтобы избежать развития осложнений [4].

Целью настоящего обзора является анализ данных мировой литературы, посвященной изучению топографической и вариантной анатомии СА и ее панкреатических ветвей.

Материал и методы

Систематический обзор литературы проведен с использованием библиографических баз данных PubMed, Embase, CyberLeninka и GoogleScholar, охватывающих 1910–2021 гг. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «чревный ствол», «селезеночная артерия», «селезеночные сосуды», «артерии тела и хвоста поджелудочной железы», «кровоснабжение поджелудочной железы», «анатомия», «варианты» и «аномалии». Ссылки каждой соответствующей статьи были дополнительно проверены, чтобы найти больше подходящих литературных источников. Рассмотрены обзоры и оригинальные исследования, посвященные изучению происхождения, морфометрии, хода СА по отношению к поджелудочной железе, ее основных ветвей, включенных в действующую анатомическую номенклатуру и участвующих в кровоснабжении железы, а также сообщающие данные о вариантах артериальной анатомии бассейна СА. Лишь для оценки сообщений о врожденном отсутствии СА рассмотрен ограниченный ряд клинических случаев (5 статей), на которые были ссылки в оригинальных исследованиях, для оценки достоверности приводимых наблюдений. В обзор были включены кадаверные (препарирование,

коррозионные слепки и/или артериограммы) и прижизненные радиологические исследования. Последние содержали как результаты рентгеновской селективной ангиографии ЧС, его основных ветвей и верхней брыжеечной артерии (ВБА), так и данные КТ-ангиографии. Исключены работы без полнотекстового доступа. Ограничения по возрасту, полу и этнической принадлежности не накладывались. В итоге в данный обзор вошло 58 источников, 16 из которых опубликованы в течение последних 10 лет.

Результаты и их обсуждение

«Первооткрывателем» СА часто считается профессор анатомии и хирургии Болонского университета Юлий Цезарь Аранци (Джулио Чезаре Аранцио), он также был первым, кто подчеркнул ее извилистый ход (*arteriae lienis, ductum obliquum ac flexuosum, anguis in modum, primus observavit-ita Douglas (1754)*) [5]. В литературе СА также известна как гастроспленическая [6] и панкреатикоспленогастральная артерия [7].

СА является постоянным сосудом [5, 8]. Тем не менее D.W. Spriggs сообщил о клиническом случае врожденного отсутствия СА у мужчины 31 года, поступившего в клинику с картиной острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациенту позднее была выполнена ангиография, которая показала отсутствие СА, а селезенка снабжалась увеличенной левой желудочной артерией [9]. В своей статье D.W. Spriggs ссылается на подобный случай, описанный L.B. Morettin et al. Однако при непосредственном анализе этой печатной работы выяснилось, что L.B. Morettin et al. писали о врожденном отсутствии ЧС [10]. 58-летняя женщина поступила с подозрением на аневризму брюшной аорты. При обследовании на ангиографии выявлено отсутствие ЧС, при этом СА, левая желудочная и общая печеночная артерии визуализировались путем ретроградного поступления контраста через панкреатодуоденальные и гастродуоденальную артерии из ВБА. Общего ствола между последней и СА, как общей печеночной, так и левой желудочной артерией, не было (рис. 1).

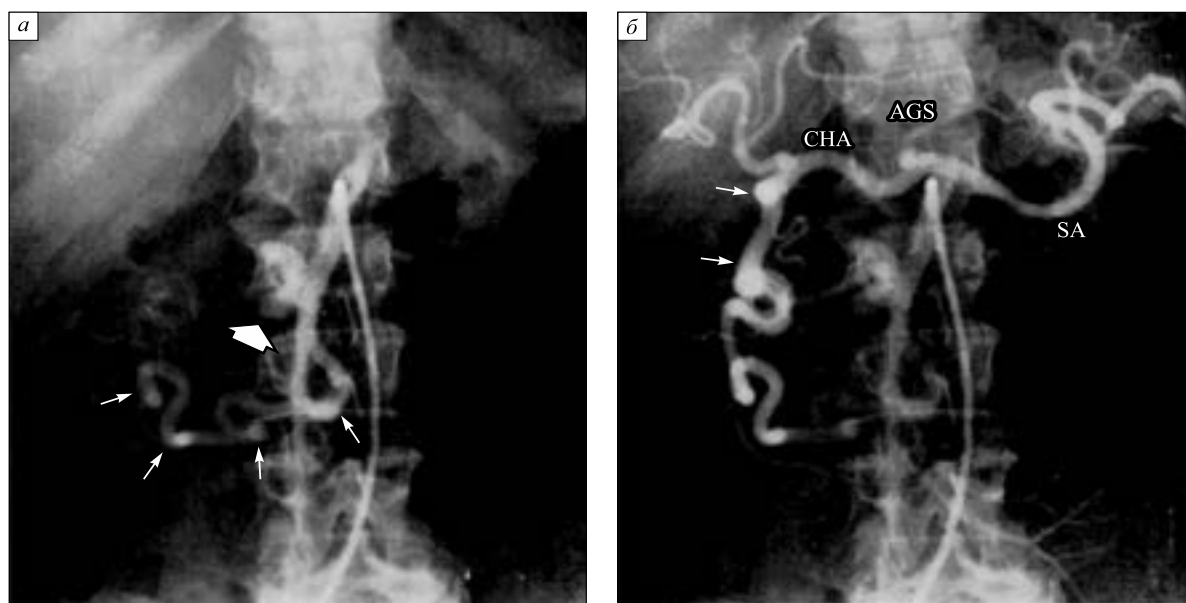


Рис. 1. Селективные артериограммы ВБА: а – на ранней артериограмме видно контрастное заполнение ВБА, от которой отходят несколько крупных извилистых артериальных сосудов, идущих вправо (маленькие стрелки), более крупное скопление контрастного вещества присутствует непосредственно справа от верхнего брыжеечного ствола (широкая стрелка); б – на более поздней артериограмме из этой серии видно ретроградное заполнение гастродуоденальной артерии (стрелки), которая затем последовательно заполняет общую печеночную (ЧА), левую желудочную (АГС) и селезеночную (СА) артерии. Разбавления контрастного вещества на предполагаемом уровне целиакии не наблюдается (из L.B. Morettin et al. с изменениями [10])

Fig. 1. Selective arteriograms of the superior mesenteric artery: а – an early arteriogram shows contrast filling of the superior mesenteric artery, from which several large tortuous arterial vessels branch off to the right (small arrows), a larger accumulation of contrast medium is present immediately to the right of the superior mesenteric trunk (wide arrow); б – a later arteriogram from this series shows retrograde filling of the gastroduodenal artery (arrows), which then successively fills the common hepatic (CHA), left gastric (AGS) and splenic (SA) arteries. There is no dilution of the contrast agent at the presumed level of celiac disease (from L.B. Morettin et al. with modifications [10])

Также о якобы врожденном отсутствии СА сообщили в своей статье D. Durrans et al. [11]. Подросток 13 лет попал в клинику для обследования и лечения в связи с тремя эпизодами желудочно-кишечного кровотечения за один год. На селективной ангиографии ЧС обнаружена СА, имеющая «укороченный» основной ствол, который в дальнейшем распадался на многочисленные ветви, идущие в дистальном направлении (рис. 2). Видна даже крупная ветвь, берущая начало от основного ствола СА и отходящая в направлении поджелудочной железы, вероятно, это дорсальная панкреатическая артерия (a. pancreatica dorsalis, ДПА). Таким образом, говорить о врожденном отсутствии СА в данном клиническом примере не представляется возможным.

Врожденное отсутствие СА и одновременно селезеночной вены описали Е.К. Shin et al. на примере 61-летней женщины, лечившейся по поводу язвенной болезни и язвенной деформации двенадцатиперстной кишки, при обследовании которой на КТ-ангиограмме выявили соответствующую аномалию. Кровоснабжение селезенки в данном случае осуществлялось левой же-

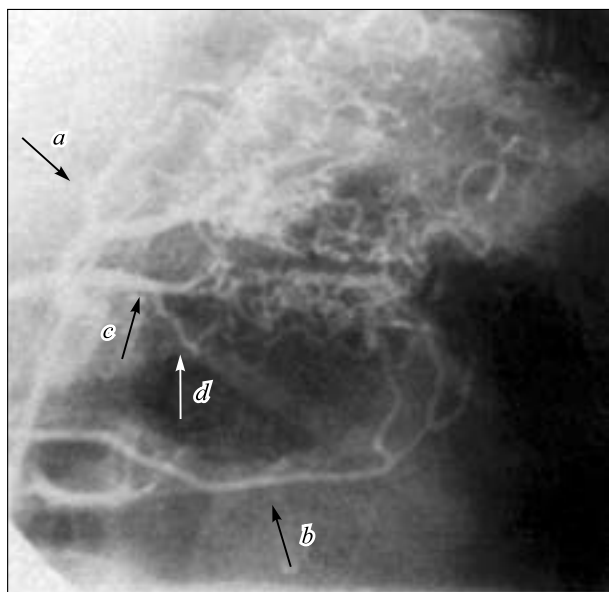


Рис. 2. Селективная ангиография чревного ствола, иллюстрирующая аномальную васкуляризацию дна желудка: *a* – левая желудочная артерия, *b* – правая желудочно-сальниковая артерия, *c* – укороченная селезеночная артерия, *d* – дорсальная панкреатическая артерия (из D. Durrans et al. с изменениями [11])

Fig. 2. Selective angiography of the cranial trunk illustrating abnormal vascularisation of the gastric fundus: *a* – left gastric artery, *b* – right gastro-epiploic artery, *c* – shortened splenic artery, *d* – dorsal pancreatic artery (from D. Durrans et al. with modifications [11])

лудочной артерией, а венозный отток – левой желудочно-сальниковой веной (рис. 3) [12].

М. Namikawa et al. сообщили о третьем случае врожденного отсутствия СА у 50-летней женщины с желудочно-кишечным кровотечением на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов [13]. При абдоминальной ангиографии и КТ брюшной полости с болюсным контрастным усилением СА не обнаружена (рис. 4). В кровоснабжении селезенки активно участвовали левая и правая желудочно-сальниковые артерии.

Морфометрия СА

Калибр СА по данным N.A. Michels варьирует от 5 до 11 мм, длина – от 8 до 32 см [5]. L. Machálek et al. определили средний диаметр СА в 5,144 мм [14]. Согласно E. Jauregui, средняя длина СА составляет 10,6 см [15], по A.M.A. de Schepper et al. – 13 см (диапазон 8–32 см) [16]. M. Sindel et al. описали, что общая средняя длина СА с извитостью равняется 17,3 см [17]. D. Malnar et al. обнаружили, что диаметр СА составляет 0,61+ 0,05 см [18]. K.R. Ashok et al. установили, что в 10 % образцов длина СА была 8 см и менее, в 34 % – 8,1–9 см, в 44 % – 9,1–10 см, в 6 % – 10,1–11 см, в 6 % – более 11 см [19]. Средняя длина СА от ее начала из ЧС до разветвления на первичные лобарные артерии, по данным R.P. Gangadhara et al., на 30 аутопсиях составила 7,45 см, а диапазон – 2–11 см [20]. V. Bhivate et al. на 50 трупах морфометрию СА осуществляли следующим образом: длина определялась с помощью измерительной ленты с извилистостью и после устранения извилистости путем перетяжки артерии; диаметр артерии измерялся за 1 см до терминального разветвления сосуда. Извитость рассчитывалась путем деления длины без извитости на длину с извитостью. Средняя длина СА с извитостью составила 9,52 см, максимальная – 10,7, минимальная – 8,2 см, при стандартном отклонении 0,529 см, соответствующие параметры СА без извитости составили 12,76; 14; 11,5 и 0,598 см. Средний диаметр СА составил 5,144 мм, минимальный – 4 мм, максимальный – 6,2 мм при стандартном отклонении 0,614 мм [2]. В исследовании M. Krishna et al. средняя длина СА равнялась 7,83 см, диапазон – 5,5–9,5 см [21]. По данным КТ-ангиографического исследования D.J. Brinkman et al., которые представили свои морфометрические результаты в виде медианы и межквартильного диапазона (Me [Q1–Q3]), общая длина СА определялась как длина через центр сосуда от начала СА до точки в воротах селезенки, где происходило разветвление основного ствола

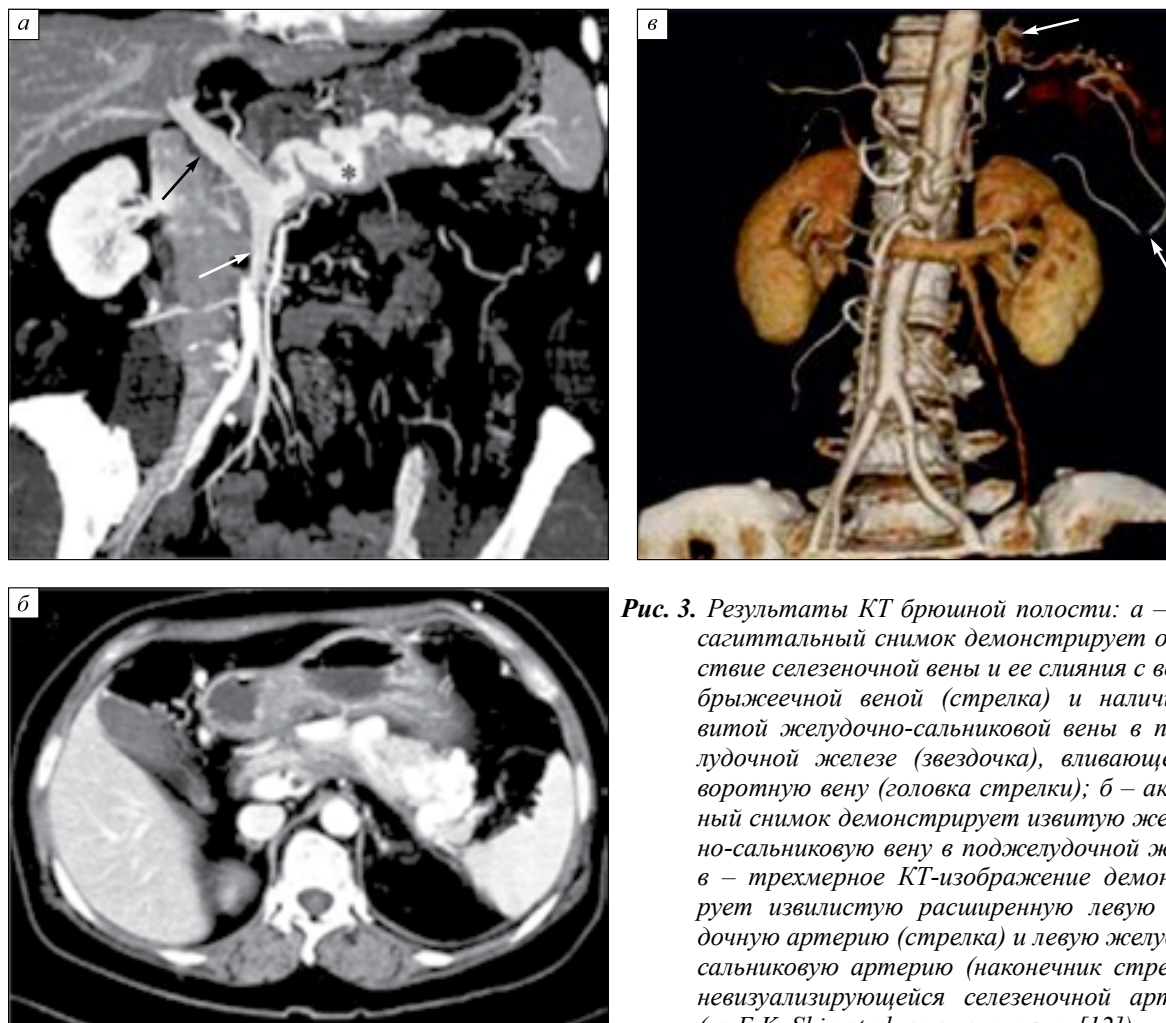


Рис. 3. Результаты КТ брюшной полости: а – косой сагиттальный снимок демонстрирует отсутствие селезеночной вены и ее слияния с верхней брыжеечной веной (стрелка) и наличие извитой желудочно-сальниковой вены в поджелудочной железе (звездочка), вливающейся в воротную вену (головка стрелки); б – аксиальный снимок демонстрирует извитую желудочно-сальниковую вену в поджелудочной железе; в – трехмерное КТ-изображение демонстрирует извилистую расширенную левую желудочную артерию (стрелка) и левую желудочно-сальниковую артерию (наконечник стрелки) с не визуализирующейся селезеночной артерией (из Е.К. Shin et al. с изменениями [12])

Fig. 3. Abdominal CT scan findings: a – the oblique sagittal image demonstrates the absence of the splenic vein and its confluence with the superior mesenteric vein (arrow) and the presence of a tortuous gastroesophageal vein in the pancreas (asterisk) flowing into the portal vein (arrowhead); б – axial image showing the tortuous gastroesophageal vein in the pancreas; в – three-dimensional CT image showing the tortuous dilated left gastric artery (arrow) and left gastroesophageal artery (arrowhead) with an unvisualised splenic artery (from E.K. Shin et al. with modifications [12])

сосуда. Таким образом, длина СА колебалась от 137 [122–163] до 225 [162–279] мм, а диаметр сосуда в проекции устья – от 5,3 [4,8–6,9] до 7,2 [5,6–7,7] мм [22].

Происхождение СА

В. Lipshutz подробно описал СА в зависимости от ее происхождения и классифицировал на 4 типа [23]: СА, левая желудочная артерия и общая печеночная артерия берут свое начало от ЧС (тип 1, 75 % случаев); СА берет начало от гепатоспленического ствола (тип 2, 15 % случаев); СА берет начало от брюшной аорты (тип 3, 6 % случаев); СА берет начало от спленогастрального ствола (тип 4, 4 % случаев).

Е. Oh et al. в исследовании на 159 образцах обнаружили, что сосудистый вариант независимого

происхождения СА из брюшной аорты наблюдался примерно в 1 % случаев при проведении абдоминальной КТ-ангиографии. В 99 % случаев СА брала свое начало от ЧС [24]. S.K. Pandey et al. сообщили о происхождении СА из ЧС в 90,6 % случаев. Независимое или прямое происхождение СА из брюшной аорты встречается редко (1 %) [3]. R.T. Prakash et al. наблюдали, что в 86 % случаев левая желудочная, общая печеночная артерия и СА брали начало из ЧС. В 4 % случаев СА начиналась от гепатоселезеночного ствола, в остальных 2 % случаев общая печеночная и левая желудочная артерии брали начало от ЧС, а СА – непосредственно из брюшной аорты [25].

N. Kumar et al. в обширном исследовании хода СА сообщили, что в большинстве случаев она берет начало от ЧС (90,6 %), в редких случаях – из

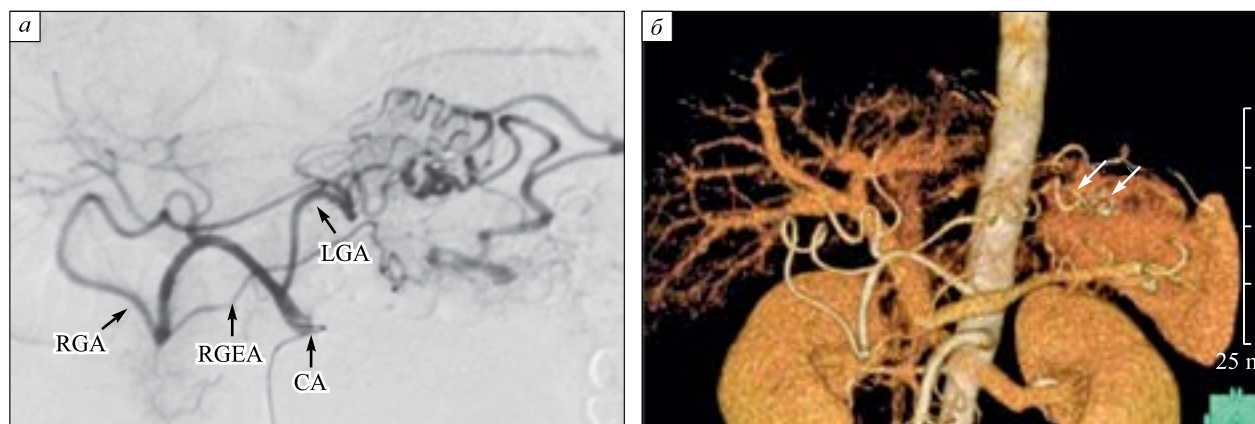


Рис. 4. Результаты абдоминальной ангиографии (а) и КТ брюшной полости (б): а – селективная целиакография показала аномальную сосудистую сеть вокруг желудка (LGA – вариант левой желудочной артерии; RGA – вариант правой желудочной артерии; RGEA – правая желудочно-сальниковая артерия; СА – чревный ствол); б – трехмерное КТ-изображение показало отсутствие селезеночной артерии; стрелка – вариант левой желудочной артерии, головка стрелки – клипсы, наложенные на стенку желудка (из M. Namikawa et al. с изменениями [13])

Fig. 4. Results of abdominal angiography (a) and abdominal CT scan (б): a – selective celiacography showed an abnormal vasculature around the stomach (LGA – left gastric artery variant; RGA – right gastric artery variant; RGEA – right gastro-epiploic artery; CA – celiac artery); б – a three-dimensional CT image showed the absence of the splenic artery; arrow – variant left gastric artery, arrow head – the clips placed on the gastric wall (from M. Namikawa et al. with modifications [13])

брюшной аорты (8,1 %) и из других мест (1,3 %) [26]. S.A.A. Neto et al. в исследовании 60 случаев на основании результатов компьютерной томографии выявили, что СА возникает из ЧС в 90 % случаев, из гепатоспленического ствола, который в свою очередь начинался из брюшной аорты, – в 8,3 % случаев и в 1,7 % – от брюшной аорты [27]. D.N. Jyothi et al. сообщили, что СА берет начало от ЧС у 49 трупов из 50 (98 %), в одном случае (2 %) она возникла вместе с общей печеночной артерией как гепатоспленический ствол из ЧС [28]. По данным D.J. Brinkman et al., M. Krishna et al., СА в 100 % случаев брала начало исключительно из ЧС [21, 22]. На кафедре анатомии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России (РязГМУ) также проводилось изучение СА на 46 нативных и 42 фиксированных анатомических препаратах. Во всех случаях она брала свое начало от ЧС [29].

Таким образом, по данным анатомических и радиологических исследований за последние 100 лет основным источником СА является ЧС. Частота встречаемости данного варианта колеблется от 90,6 % [3] до 100 % [21, 22]. Согласно результатам метаанализа D.K. Manatakis et al., включающего 12 исследований (1196 образцов) с января 1942 г. по декабрь 2018 г., СА происходила из ЧС в 96,8 % (1158) случаев [8]. Правда стоит уточнить, что ЧС при этом может иметь весьма переменное строение. Например, N.A. Michels

в исследовании СА, ставшем классическим, уточнил, что на 100 аутопсий ЧС имел следующий вид [5]: «гепатолиеногастральный ствол» (печеночно-селезеночно-желудочный ствол) – 82 %, «гепатолиеногастропанкреатический ствол» (печеночно-селезеночно-желудочно-панкреатический ствол) – 8 %, «лиеногастральный ствол» (селезеночно-желудочный ствол) – 4 %, «гепатолиенальный ствол» (печеночно-селезеночный ствол) – 4 %. Соответственно, можно сделать вывод, что B. Lipshutz в 94 % случаев наблюдал различные варианты строения ЧС, и СА происходила именно из него (рис. 5) [23]. Таким образом четыре типа происхождения превращаются в два: ЧС (94 %) и брюшная аорта (6 %). Аналогично можно сказать о результатах S.A.A. Neto et al., где радиологи прямо указывают, что «гепатоспленический ствол», который они наблюдали в 8,3 % случаев, начинался от брюшной аорты, что является вариантом строения ЧС [27]. С подобной ситуацией столкнулись R.T. Prakash et al. [25].

Другими источниками СА могут служить брюшная аорта (рис. 6, а) [30] (S.K. Pandey et al. на 320 аутопсиях наблюдали данный вариант происхождения СА в 8,1 % случаев (26 препаратов) [3], B. Lipshutz – в 6 % [23], D.K. Manatakis et al. – в 2,4 % (29 случаев из 1196) [8], N.A. Michels – в 1 % (1 случай из 100) [5]), общая печеночная артерия [3, 8], ВБА (рис. 6, б) [3, 5, 8, 31]. Во многих исследованиях последние два варианта



Рис. 5. Чревный ствол в виде спленогастриального ствола (белая стрелка): 1 – селезеночная артерия, 2 – левая желудочная артерия, 3 – общая печеночная артерия, 4 – ВБА (препарат из коллекции кафедры анатомии РязГМУ)

Fig. 5. Celiac trunk as spleno-gastric trunk (white arrow): 1 – splenic artery, 2 – left gastric artery, 3 – common hepatic artery, 4 – superior mesenteric artery (a specimen from the collection of the department of anatomy of Ryazan State Medical University)

начала СА часто объединяются в одну группу с единым процентным показателем. В частности, приводятся следующие цифры: S.K. Pandey et al. – 1,3 % [3], D.K. Manatakis et al. – 0,8 % [8]. Кроме того, по представлениям N.A. Michels, СА

может начинаться от средней ободочной артерии, левой желудочной артерии, левой печеночной артерии, добавочной правой печеночной артерии [5]. Тем не менее подобных вариантов нами в литературе не встречено.

Топография и панкреатические ветви СА

Согласно классическим представлениям N.A. Michels, в топографии СА можно выделить четыре части или сегмента (рис. 7) [5]:

Супрапанкреатический сегмент. Он очень короткий (1–3 см) и обычно лежит над поджелудочной железой, где переходит в нисходящую кривую против часовой стрелки, вогнутость которой направлена вверх. Описаны варианты, когда первый сегмент артерии восходит, проходит прямо горизонтально или ретропанкреатически. К поджелудочной железе в проекции данного сегмента СА отдает ДПА, крупную ветвь, распространяющуюся на заднюю поверхность поджелудочной железы.

Панкреатический сегмент. Эта часть преобладает над предыдущей. В данном сегменте, согласно N.A. Michels, ход СА может быть ретро-, интра- или препанкреатическим. Обычно он частично или полностью располагается в желобке вдоль верхнедорсальной поверхности поджелудочной железы и отличается наибольшей из-

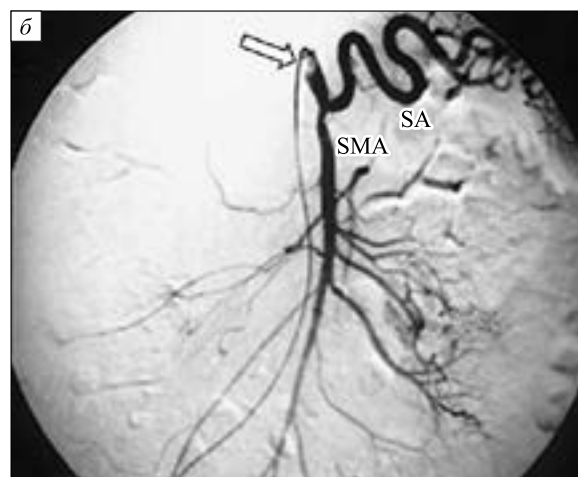
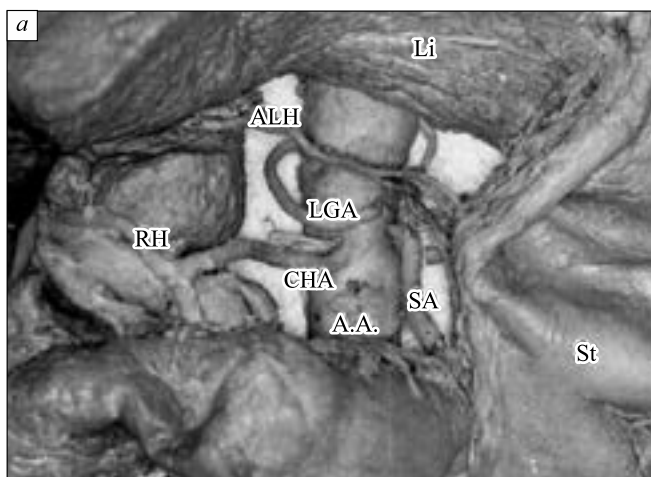


Рис. 6. Варианты отхождения селезеночной артерии: а – отхождение селезеночной артерии от брюшной аорты (A.A. – брюшная аорта; ALH – aberrантная левая печеночная артерия; CHA – общая печеночная артерия; LGA – левая желудочная артерия; Li – печень; RH – правая печеночная артерия; SA – селезеночная артерия; St – желудок (из K. Yamaki et al. [30]); б – селективная ангиография ВБА, показывает общий селезеночно-брыжеечный ствол (стрелка), который впоследствии делится на селезеночную артерию (SA) и ВБА (SMA) (из I. Oran et al. с изменениями [31])

Fig. 6. Variants of the splenic artery branching: а – branch of the splenic artery from the abdominal aorta (A.A. – abdominal aorta; ALH – aberrant left hepatic artery; CHA – common hepatic artery; LGA – left gastric artery; Li – liver; RH – right hepatic artery; SA – splenic artery; St – stomach (from K. Yamaki et al. [30]); б – selective angiography of the superior mesenteric artery, shows the common spleno-mesenteric trunk (arrow), which subsequently divides into the splenic artery (SA) and the superior mesenteric artery (SMA) (from I. Oran et al. with modifications [31])

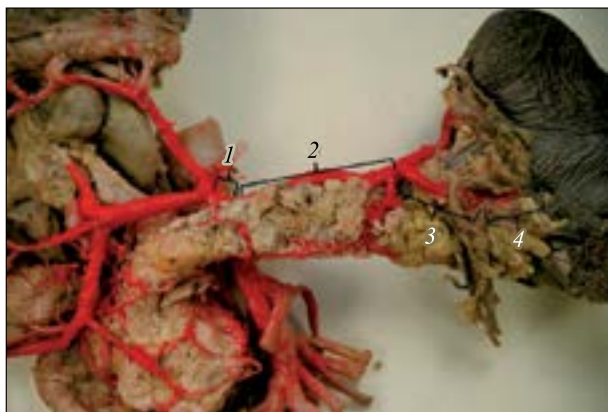


Рис. 7. Сегменты селезеночной артерии по N.A. Michels: 1 – супрапанкреатический, 2 – панкреатический, 3 – препанкреатический, 4 – прехилярный сегмент (препарат из коллекции кафедры анатомии РязГМУ)

Fig. 7. Segments of the splenic artery according to N.A. Michels: 1 – suprapancreatic segment, 2 – pancreatic segment, 3 – prepancreatic segment, 4 – prechylar segment (a specimen from the collection of the department of anatomy of Ryazan State Medical University)

вилистостью. Сегмент может быть волнистым, перекинутым в одну или несколько петель или свернутым, при этом петли простираются далеко над поджелудочной железой в переднезадней плоскости, некоторые из них располагаются в вертикальной плоскости, другие – в горизонтальной. СА никогда не лежит очень далеко от поджелудочной железы, так как панкреатические ветви, выходящие из этого участка артерии, выполняют роль «якорей», крепящих СА к поджелудочной железе. Характерной региональной ветвью к поджелудочной железе является большая панкреатическая артерия (а. pancreatica magna, БПА), которая подходит к телу железы у задневерхней границы, затем спускается вниз, где часто образует анастомозы: слева – с хвостовой панкреатической артерией (ХПА), справа – с поперечной панкреатической артерией.

Препанкреатический сегмент. Эта часть СА обычно проходит по верхней границе поджелудочной железы, смещаясь дистальнее в косом направлении на ее переднюю поверхность.

Прехилярный (преворотный) сегмент. Это часть СА, расположенная между хвостом поджелудочной железы и воротами селезенки.

Е.А. Kupic et al. [32], Н.Л. Abrams [33], С.Д. Clemente [34], S.K. Zeon et al. [35] так же, как и N.A. Michels, выделяли по ходу СА аналогичные четыре части или сегмента. Ниже приведены результаты некоторых исследований, где авторами

описывается ход СА по отношению к поджелудочной железе. Вероятно, речь идет о панкреатическом сегменте СА по N.A. Michels:

М. Sindel et al. сообщили, что после того как СА берет свое начало от ЧС, она принимает супрапанкреатическое, антеропанкреатическое (препанкреатическое), интрапанкреатическое или ретропанкреатическое направление. Из них супрапанкреатический ход был самым распространенным (74,1 %), а ретропанкреатический – самым редким (2,8 %) [17]. S.K. Pandey et al. обнаружили супрапанкреатический ход в 74,1 %, интрапанкреатический – в 4,6 %, препанкреатический – в 18,5 % и ретропанкреатический – в 2,8 % случаев [3]. Исследование, проведенное K.R. Ashok et al., показало, что СА имеет супрапанкреатический ход в 68 % и ретропанкреатический – в 32 % образцов [19]. R.P. Gangadhara et al. описали супрапанкреатический ход СА в 63,3 % (19 образцов) и ретропанкреатический – в 36,3 % (11 образцов) [20]. В исследовании М. Krishna et al. наиболее распространенным направлением СА было супрапанкреатическое (93,33 % случаев). За ним следовал интрапанкреатический ход (6,66 % случаев), который проходил в пределах паренхимы поджелудочной железы [21]. По данным нашей кафедры (88 образцов), в 31,7 % случаев СА располагалась ретропанкреатически, в 68,3 % – супрапанкреатически [29].

О ходе СА по отношению к поджелудочной железе согласно метаанализу D.K. Manatakis et al. сообщалось в шести исследованиях (1392 образца) [8]. В 1236 случаях (88,8 %) СА имела супрапанкреатический, в 80 (5,8 %) – ретропанкреатический, в 59 (4,2 %) – антеропанкреатический, в 17 (1,2 %) – интрапанкреатический ход. S.K. Pandey et al. описали редкий вариант хода СА. В двух случаях из 320 (0,6 %) проксимальная часть СА делала петлю по отношению к шейке поджелудочной железы. Петля была внедрена в вещество поджелудочной железы, а ее терминальный конец разделялся на четыре ветви за пределами железы. У пяти трупов СА (1,6 %) после выхода из ЧС сразу же разделялась на две или более ветви, которые имели супра- и препанкреатический ход [3].

Согласно D.A. Sahni et al., СА может быть разделена на три сегмента: препанкреатический, панкреатический и постпанкреатический (перихилярный, или околоротный) [36]. Авторы также дают характеристику частоты встречаемости и топографии постоянных панкреатических ветвей СА, входящих в международную анатомическую номенклатуру [37]:

1. Препанкреатический сегмент СА расположен между ее истоком и шейкой поджелудочной

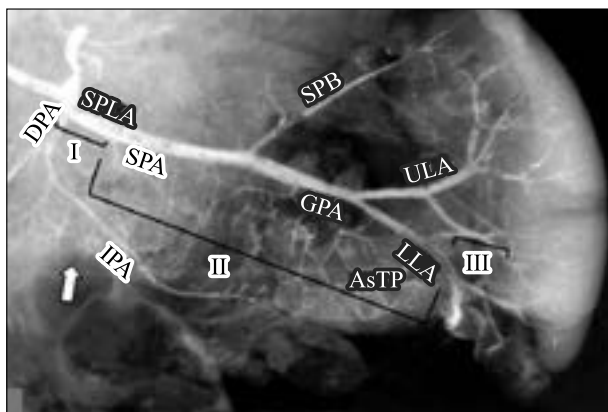


Рис. 8. Селезеночная артерия (SPLA) 35-летнего мужчины, на которой видны ее ветви, включая дорсальную панкреатическую (DPA), короткую панкреатическую (SPA), большую панкреатическую (GPA) артерии и артерии хвоста поджелудочной железы (AsTP). Селезеночная артерия делится на верхнюю (ULA) и нижнюю долевую (LLA) артерии. Левая ветвь DPA образует нижнюю панкреатическую артерию (IPA). Верхняя полярная ветвь (SPB) возникает немного дистальнее середины селезеночной артерии. Белая стрелка – шейка поджелудочной железы; I – препанкреатический сегмент; II – панкреатический сегмент; III – постпанкреатический сегмент (из D.A. Sahni et al. с изменениями [36])

Fig. 8. The splenic artery (SPLA) of a 35-year-old male, showing its branches including the dorsal pancreatic artery (DPA), short pancreatic artery (SPA), large pancreatic artery (GPA) and pancreatic tail artery (AsTP). The splenic artery divides into two lobe arteries: the upper lobe artery (ULA) and the lower lobe artery (LLA). The left DPA branch forms the inferior pancreatic artery (IPA). The upper polar branch (SPB) arises slightly distal to the middle of the splenic artery. White arrow – pancreatic neck; I – prepancreatic segment; II – pancreatic segment; III – postpancreatic segment (from D.A. Sahni et al. with modifications [36])

желудка (рис. 8). Изучение авторами рентгенограмм и результатов препарирования показало, что ДПА возникла из этого сегмента СА в 16 из 200 (8 %) случаев.

2. Панкреатический сегмент артерии простирался вдоль верхней границы шейки и тела поджелудочной железы (см. рис. 8). В области шейки поджелудочной железы он давал начало ДПА в 184 из 200 (92 %) случаев. После своего возникновения ДПА спускалась на короткое расстояние по задней поверхности поджелудочной железы, а затем входила в ее паренхиму и достигала нижней границы поджелудочной железы. Здесь она делилась на правую и левую ветви. Правая ветвь направлялась к головке поджелудочной железы,

где анастомозировала с панкреатодуоденальными артериями; левая ветвь соединяется с поперечной ветвью от головки, образуя нижнюю панкреатическую артерию (НПА), которая простиралась вдоль нижней границы тела до хвоста. На своем протяжении НПА присоединялась к нескольким ветвям коротких панкреатических артерий, которые отходили от СА, а также ветви БПА. Направляясь к хвосту, НПА также анастомозирует с ХПА (см. рис. 8). Когда левая ветвь ДПА соединялась с короткими панкреатическими ветвями, в верхней части поджелудочной железы формировались три или четыре четырехугольные артериальные аркады поджелудочной железы. В 50 из 200 (25 %) образцов имелась еще одна поперечная ветвь, которая возникала примерно посередине головки поджелудочной железы, простиралась в шейку и тело поджелудочной железы примерно на уровне панкреатического протока и соединялась с другими ветвями поджелудочной железы. БПА, которая возникла из СА в 160 из 200 (80 %) образцов примерно в месте соединения левой трети и правых двух третей тела поджелудочной железы, простиралась на короткое расстояние по передней поверхности поджелудочной железы до проникновения в ее вещество. БПА делилась на правую и левую ветви, которые анастомозируют с НПА или поперечной ветвью. ХПА были в количестве от одной до четырех и отходили от СА на уровне хвоста поджелудочной железы. Они анастомозировали с левой ветвью БПА и кровоснабжали хвост поджелудочной железы (см. рис. 8).

3. Постпанкреатический (перикилярный) сегмент СА лежит в спленоренальной связке проксимальнее ворот селезенки (см. рис. 8). Достигнув передней поверхности левой почки, СА входит в спленоренальную связку. В 2–4 см проксимальнее ворот селезенки СА делилась на конечные долевые ветви.

По данным S.K. Zeon et al., исследовавших 50 селективных ангиограмм (47 СА и 7 ЧС), ДПА была наиболее распространенной ветвью надпанкреатического сегмента СА (80 % случаев), в отличие от 42 % в исследовании Е.А. Курис et al. [32, 35]. В панкреатическом сегменте наиболее часто встречалась БПА (98 % пациентов) [35], в то время как Е.А. Курис et al. сообщили о ее наличии только у 55 % своих пациентов [32]. Другой ветвью, берущей начало в этом сегменте и идущей к поджелудочной железе, служила ХПА (20 %) [35]. В препанкреатическом сегменте терминальные верхняя и нижняя артерии были наиболее распространенными ветвями, и обе ветви присутствовали у 84 % пациентов. К железе в данном сегменте отходила только ХПА (16 %) [35]. В целом ХПА бассейна СА наблю-

далась в исследовании S.K. Zeon et al. в 84 % случаев, начинаясь непосредственно от СА в панкреатическом или препанкреатическом сегменте, терминальной верхней (8 %), средней (2 %) или нижней (30 %) ветви в воротах селезенки или от левой желудочно-сальниковой артерии (8 %) [35]. Е.А. Kupic et al. наблюдали ХПА только в 16 % случаев [32]. Близкие к результатам S.K. Zeon et al. данные приводит К.В. Park, изучивший 45 препаратов, частота встречаемости ДПА, БПА, ХПА составляет соответственно 80,0; 95,6 и 82,2 % [38].

По данным V. Macchi et al., исследовавших ХПА на девяти препаратах, с предварительной перфузией СА рентгеноконтрастной акриловой смолой с последующей КТ и изготовлением коррозионных препаратов, ХПА обнаружены во всех слепках в количестве от 1 до 5 (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение $3,2 \pm 2,4$). Они возникли из дистальной трети СА в 70 % случаев и из нижней долевого ветви СА в воротах селезенки в 30 % случаев. ХПА представляли собой тонкие ветви с прямым течением с очень маленькими коллатеральными ветвями. При анализе КТ калибр ХПА составлял $2,1 \pm 1,1$ мм, что было определено впервые [39]. Ранее А. Ssop-Jaroschewitsch сообщалось, что ХПА встречаются в 26–95 % случаев [40], но многие исследователи считали их постоянными [41–43]. Васкуляризация хвоста поджелудочной железы осуществляется одной ХПА в 32–36 % случаев, двумя артериями – в 46 %, тремя – в 8–20 %, четырьмя – в 2 % случаев [42–44]. Происхождение ХПА вариабельно, они берут начало от общего ствола, сформированного левой желудочно-сальниковой артерией и нижней долевого селезеночной ветвью (50 %), или от СА (21 %), левой желудочно-сальниковой артерии (20 %) и нижней или верхней долевого селезеночной ветви (9 %) [45]. ХПА идут вниз или поперечно вправо в зависимости от места их происхождения. В большинстве случаев они входят в железу из передней части хвоста [35, 43, 44]. Анастомоз обычно осуществляется с поперечной панкреатической артерией, реже – с БПА или ДПА [41]. Согласно I. Ebner et al., в 33 % случаев ХПА являются единственным источником крови для хвоста поджелудочной железы без очевидного анастомоза с артериями тела поджелудочной железы [46]. По данным V. Macchi et al., сосудистые анастомозы с большой панкреатической артерией наблюдались в 20 % слепков, а в 80 % случаев определялся сосудистый анастомоз между СА и ХПА [39].

БПА наблюдается с частотой от 45,7 до 100 % случаев [42, 47–50]. P. Rio Branco da Silva назвал данную артерию «arteria pancreatica transversa» (поперечная панкреатическая артерия) [51]. В ли-

тературе она также известна как «arteria corporis pancreatis» (артерия тела поджелудочной железы) [42], «arteria pancreatica suprema» (наивысшая панкреатическая артерия) [52], артерия Heller [53]. Интересно отметить, что до 1930-х годов БПА, как мы знаем ее сегодня, оставалась неизвестным для большинства исследователей сосудом, и это же название часто сохранялось за артерией, которую мы сегодня называем ДПА [49]. Насколько известно, только после статьи N.A. Michels о вариациях СА [5] термин «большая панкреатическая артерия» стал общеприменимым и вошел в действующую анатомическую номенклатуру. БПА входит в поджелудочную железу в месте соединения средней и дистальной трети железы, спускается позади протока поджелудочной железы и соединяется с НПА примерно в 80 % случаев [48, 49, 54]. J.P. van Damme et al. утверждали, что БПА лежит на верхней границе поджелудочной железы и разветвляется «гребнеобразно», давая небольшие нисходящие ветви, которые входят в вещество железы, способствуя образованию НПА [42, 45]. Однако по данным большинства исследований принято считать, что БПА ведет себя очень похоже на ДПА, отдающую две противоположные терминальные ветви, что способствует удлинению хода НПА [5, 8, 20, 21, 26].

В литературе упоминается так называемая «верхняя горизонтальная панкреатическая артерия Поповой», сосуд, который после краткого появления в литературе в 1910 г., вскоре был забыт [55]. Наиболее подробно анатомию данного сосуда описали S. Mosca et al. [49]: она идентифицирована в 25,93 % случаев, всегда начиналась от СА и проходила вдоль верхнего края тела и хвоста поджелудочной железы, анастомозируя многочисленными веточками с НПА, диаметр ее колебался от едва заметной до 1/3 диаметра СА. Наиболее важной находкой S. Mosca et al. является то, что верхняя горизонтальная панкреатическая артерия определялась только в тех случаях, когда отсутствовала БПА и зона ее кровоснабжения совпадала с последней. Таким образом, авторами сделан вывод, что артерия Поповой является анатомическим вариантом БПА. Хотя это недостаточно подчеркнуто, изменчивая морфология БПА была признана другими авторами, которые наблюдали вертикальный ход в 96 % случаев, поперечный – в 4 % [48]. Таким образом, вариантная анатомия БПА объясняет ее некоторые исторические названия, в частности «arteria pancreatica suprema», и топографию, описанную некоторыми исследователями, например, J.P. van Damme et al. [42, 45], поперечную ветвь в статье A.D. Sahni et al. [36].

ДПА, которая уже неоднократно упоминалась выше, является важнейшим сосудом в практике хирурга, радиолога, онколога и трансплантолога [56, 57]. Согласно метаанализу с клиническими корреляциями, проведенному M. Rousek et al., ДПА встречается в 95,8 % наблюдений и начинается от СА в 24,7–47,2 % случаев [58].

Заключение

Систематический анализ мировой литературы показал значимый интерес к топографической анатомии СА со стороны не только анатомов, но и значительного числа радиологов и специалистов хирургического профиля. Тем не менее приводимые ими данные во многом разнятся. Для радиологов, по-видимому, основная проблема заключается в том, чтобы преодолеть перекрывающиеся виды множества сосудов, проходящих в целиакомезентеральной области, которые при стандартных ангиографических исследованиях могут скрыть точное место происхождения, например, панкреатических артерий. Анатомам же необходимо дать однозначную интерпретацию своих наблюдений. Их данные страдают от некоторого произвола в прочтении сосудистого рисунка, в частности, поджелудочной железы, который неизвестен ни в одном другом органе. Этого можно было бы избежать, применяя международную анатомическую терминологию, но, к сожалению, многие панкреатические артерии в нее не входят, и анатомы продолжают давать им различные наименования. Даже СА имеет несколько исторических названий, что уж говорить о ее панкреатических ветвях, что было показано на примере БПА. Только в обзорах литературы можно встретить комбинированную интерпретацию анатомических и радиологических данных, но зачастую различные статистические подходы в этих исследованиях не позволяют свести полученные результаты к общему знаменателю. Таким образом, перспективными представляются оригинальные исследования с включением достаточного количества как анатомического, так и радиологического материала (и селективных рентгеновских, и КТ-ангиограмм), с едиными статистическими подходами и интерпретацией данных строго с учетом международной анатомической номенклатуры.

Список литературы / References

1. Jin Z.W., Yu H.C., Cho B.H., Kim H.T., Kimura W., Fujimiya M., Murakami G. Fetal topographical anatomy of the pancreatic head and duodenum with special reference to courses of the pancreaticoduodenal arteries. *Yonsei Med. J.* 2010;51(3):398–406. doi: 10.3349/ymj.2010.51.3.398
2. Bhivate V., Suresh R., Kharate R., Pandey N. Study of diameter, length, tortuosity of splenic artery and its branches with its clinical implications. *J. Res. Med. Dent. Sci.* 2014;2:22–26. doi: 10.24896/JRMDS.V2I4.77
3. Pandey S.K., Bhattacharya S., Mishra R.N., Shukla V.K. Anatomical variations of the splenic artery and its clinical implications. *Clin. Anat.* 2004;17(6):497–502. doi: 10.1002/ca.10220
4. Кригер А.Г., Пронин Н.А., Двухжилов М.В., Горин Д.С., Павлов А.В., Кармазановский Г.Г. Хирургический взгляд на артериальную анатомию поджелудочной железы. *Анналы хирург. гепатол.* 2021;26(3):112–122. doi:10.16931/1995-5464.2021-3-112-122
5. Kriger A.G., Pronin N.A., Dvukhzhilov M.V., Gorin D.S., Pavlov A.V., Karmazonovsky G.G. Surgical glance at pancreatic arterial anatomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology.* 2021;26(3):112–122. [In Russian] doi:10.16931/1995-5464.2021-3-112-122
6. Michels N.A. The variational anatomy of the spleen and splenic artery. *Am. J. Anat.* 1942;70:21–72. doi: 10.1002/aja.1000700103
7. Piquand G. Recherches sur l'anatomie du tronc coeliaque et de ses branches. *Bibliographie Anatomique.* 1910;19:159–201.
8. Piquand G. Research on the anatomy of the celiac trunk and its branches. *Bibliographie Anatomique.* 1910;19:159–201. [In French].
9. Henschen C. Die chirurgische Anatomie der Milzgefäße. *Schweiz. Med. Wochensh.* 1928;58:164–180.
10. Henschen C. The surgical anatomy of the splenic vessels. *Schweiz. Med. Wochensh.* 1928;58:164–180. [In German].
11. Manatakis D.K., Piagkou M., Loukas M., Tsi-aoussis J., Delis S.G., Antonopoulos I., Chytas D., Natsis K. A systematic review of splenic artery variants based on cadaveric studies. *Surg. Radiol. Anat.* 2021;43(8):1337–1347. doi: 10.1007/s00276-020-02675-5
12. Spriggs D.W. Congenital absence of the splenic artery. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1984;7:303–305. doi:10.1007/BF02625116
13. Morettin L.B., Baldwin-Price H.K., Schreiber M.H. Congenital absence of the celiac axis trunk. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 1965;95(3):727–730. doi: 10.2214/ajr.95.3.727
14. Durrans D., Fawcitt R.A., Taylor T.V. Congenital absence of the splenic artery associated with major gastric bleeding in adolescence. *Br. J. Surg.* 1985;72(6):456–457. doi: 10.1002/bjs.1800720618
15. Shin E.K., Moon W., Park S.J., Park M.I., Kim K.J., Lee J.S., Kwon J.H. Congenital absence of the splenic artery and splenic vein accompanied with a

duodenal ulcer and deformity. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(11):1401–1403. doi: 10.3748/wjg.15.1401

13. Namikawa M., Kakizaki S., Takakusaki S., Saito S., Yata Y., Mori M. Gastric ulcer bleeding from a variant left gastric artery accompanied by congenital absence of the splenic artery successfully treated with coil embolization: a case report and review of the literature. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2011;20(4):435–438.

14. Machálek L., Holibková A., Tůma J., Houserková D. The size of the splenic hilus, diameter of the splenic artery and its branches in the human spleen. *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Med.* 1998;141:45–48.

15. Jauregui E. Anatomy of splenic artery. *Rev. Fac. Clin. Med. Univ. Nac. Cordoba.* 1999;56:21–41.

16. de Schepper A.M.A., Vanhoenacker F. Medical imaging of the spleen (Medical Radiology). Berlin; Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2000. 165 p.

17. Sindel M., Sarikcioglu L., Ceken K., Yilmaz S. The importance of the anatomy of the splenic artery and its branches in splenic artery embolisation. *Folia Morphol. (Warsz).* 2001;60(4):333–336.

18. Malnar D., Klasan G.S., Miletić D., Bajek S., Vranić T.S., Arbanas J., Bobinac D., Coklo M. Properties of the celiac trunk-anatomical study. *Coll. Antropol.* 2010;34(3):917–921.

19. Ashok K.R., Kiran T.V. Study of branching pattern of splenic artery. *Int. J. Anat. Res.* 2016;4(1):2073–2075. doi: 10.16965/ijar.2016.145

20. Gangadhara R.P., Hemasankar C. Study on origin, course, branching pattern and morphometry of splenic artery and its branches supplying the spleen – a cadaveric study. *Int. J. Curr. Res. Rev.* 2014;6:16–23. doi: 10.31782/2231-2196

21. Krishna M., Oraon S., Thakur N. Study of anatomical variation of the segmental branches of splenic artery in the population of Jharkhand. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2017;16:34–41. doi: 10.9790/0853-1607053441

22. Brinkman D.J., Troquay S., de Jonge W.J., Irwin E.D., Vervoordeldonk M.J., Luyer M.D.P., Nedderend J. Morphometric analysis of the splenic artery using contrast-enhanced computed tomography (CT). *Surg. Radiol. Anat.* 2021;43(3):377–384. doi: 10.1007/s00276-020-02598-1

23. Lipshutz B. A composite study of the coeliac axis artery. *Ann. Surg.* 1917;65(2):159–169. doi: 10.1097/00000658-191702000-00006

24. Oh E., Gross B.H., Williams D.M. Independent origin of the hepatic and splenic arteries from the abdominal aorta: CT demonstration. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998;22(4):669–670. doi: 10.1097/00004728-199807000-00030

25. Prakash R.T., Mokhasi V., Geethanjali B.S., Sivacharan P.V., Shashirekha M. Coeliac trunk and its branches: anatomical variations and clinical implications. *Singapore Med. J.* 2012;53(5):329–331.

26. Kumar N., Patil J., Swamy R.S., Guru A., Nayak S.B. Atypical arterial supply to the spleen by polar branches of splenic artery and accessory splenic artery – a case report. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014;8(8):AD03–AD04. doi: 10.7860/JCDR/2014/8582.4656

27. Neto A.S.A., Franca H.A., de Mello C.F., Neto S.E.J., Negromonte G.R., Duarte C.M., Neto C.B.F., Farias R.D. Anatomical variations of the celiac trunk and hepatic arterial system: an analysis using multi-detector computed tomography angiography. *Radiol. Bras.* 2015;48(6):358–362. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0100

28. Jyothi D.N., Ramani T.V., Saritha S., Panduranga G., Rao S.B., Anjum A. Cadaveric study of variations in branching pattern of splenic artery. *Int. J. Anat. Res.* 2015;3(4):1629–1634. doi: 10.16965/ijar.2015.284

29. Пронин Н.А., Павлов А.В., Секисова Е.В., Лазутина Г.С., Овчинникова Н.В., Иванов М.И. Клиническая и вариантная анатомия кровоснабжения тела и хвоста поджелудочной железы человека. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2021;10(3):68–74. doi:10.18499/2225-7357-2021-10-3-68-74

Pronin N.A., Pavlov A.V., Sekisova E.V., Lazutina G.S., Ovchinnikova N.V., Ivanov M.I. Clinical and variant anatomy of the blood supply to the body and tail of the human pancreas. *Zhurnal anatomii i gis-topatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(3):68–74. [In Russian]. doi:10.18499/2225-7357-2021-10-3-68-74

30. Yamaki K., Tanaka N., Matsushima T., Miyazaki K., Yoshizuka M. A rare case of absence of the celiac trunk: the left gastric, the splenic, the common hepatic and the superior mesenteric arteries arising independently from the abdominal aorta. *Ann. Anat.* 1995;177(1):97–100. doi: 10.1016/s0940-9602(11)80141-x

31. Oran I., Yesildag A., Memis A. Aortic origin of right hepatic artery and superior mesenteric origin of splenic artery: two rare variations demonstrated angiographically. *Surg. Radiol. Anat.* 2001;23(5):349–352. doi: 10.1007/s00276-001-0349-7

32. Kupic E.A., Marshall W.H., Abrams H.L. Splenic arterial patterns angiographic analysis and review. *Invest. Radiol.* 1967;2(1):70–98. doi: 10.1097/00004424-196701000-00023

33. Abrams H.L. Abrams Angiography: Vascular and interventional radiology. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1983. 1531–1572 p.

34. Clemente C.D. Gray's Anatomy, 13th American ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. 733–739 p.

35. Zeon S.K., Kim S.G., Huyn J.A., Kim Y.-S. Angiographic branching patterns of the splenic artery. *Int. J. Angiol.* 1998;7(1):57–61. doi:10.1007/bf01616278

36. Sahni D.A., Jit I B., Gupta C.N.M., Gupta M.D., Harjeet E. Branches of the splenic artery and splenic arterial segments. *Clin. Anat.* 2003;16(5):371–377. doi:10.1002/ca.10172

37. Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов). Ред. Л.Л. Колесников. М.: Медицина, 2003. 424 с.
- International anatomical terminology (with an official list of Russian equivalents). Ed. L.L. Kolesnikov. Moscow: Medicine, 2003. 424 p. [In Russian].
38. Park K.B. Anatomical studies on the splenic artery in Korean infants. *J. Busan. Med. Coll.* 1974;14(1):159–164. [In Korean].
39. Macchi V., Porzionato A., Picardi E.E., Stecco C., Morra A., Bardini R., de Caro R. Clinical anatomy of the caudal pancreatic arteries and their relevance in the surgery of the splenic trauma. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2014;119(2):141–147.
40. Ssosan-Jaroschewitsch A. Zur chirurgischen Anatomie des Milzhilus. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 1927;84:218–237.
41. Toni R., Favero L., Bolzani R., Roversi R., Vezzadini P. Further observations on the anatomical variation in the arteries of the human pancreas. *IRCS Med. Sci.* 1985;13:605–606.
42. Vandamme J.P., Bonte J. Systematisation of the arteries in the splenic hilus. *Acta Anat. (Basel).* 1986;125(4):217–224. doi: 10.1159/000146166
43. Bertelli E., di Gregorio F., Mosca S., Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study. *Surg. Radiol. Anat.* 1998;20(6):445–452. doi: 10.1007/BF01653138
44. Skandalakis P.N., Colborn G.L., Skandalakis L.J., Richardson D.D., Mitchell W.E. Jr., Skandalakis J.E. The surgical anatomy of the spleen. *Surg. Clin. North. Am.* 1993;73(4):747–768. doi: 10.1016/s0039-6109(16)46083-4
45. van Damme J.P., van der Schueren G., Bonte J. Vascularisation du pancréas: proposition de nomenclature PNA et angioarchitecture des îlots. *C.R. Assoc. Anat.* 1967;137:1184–1189.
46. Ebner I., Anderhuber F. Arterielle gefäßversorgung der cauda pancreas unter besonderer berücksichtigung der cauda pancreasrealen gefäßbeziehungen. *Acta Anat.* 1985;121:115–123. doi:10.1159/000145953
47. Bolognese A., di Giorgio A., Stipa V. Arterial vascularization of the pancreas. Anatomical findings by means of vascular injection of plastic material. *Surg. Italy.* 1979;9:346–351.
48. Toni R., Favero L., Mosca S., Ricci S., Roversi R., Vezzadini P. Quantitative clinical anatomy of the pancreatic arteries studied by selective celiac angiography. *Surg. Radiol. Anat.* 1988;10(1):53–60. doi: 10.1007/BF02094071
49. Mosca S., di Gregorio F., Regoli M., Bertelli E. The superior horizontal pancreatic artery of Popova: a review and an anatomoradiological study of an important morphological variant of the pancreatica magna artery. *Surg. Radiol. Anat.* 2014;36(10):1043–1049. doi: 10.1007/s00276-014-1276-8
50. Акстилович И.Ч., Жук И.Г. Вариантная анатомия артерий поджелудочной железы человека. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та.* 2008;2(22):92–97.
- Akstilovich I.Ch., Zhuk I.G. Variant anatomy of human pancreatic arteries. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University.* 2008;2(22):92–97. [In Russian].
51. Rio Branco da Silva P. Essai sur l'anatomie et la médecine opératoire du tronc cœliaque et de ses branches de l'artère hépatique en particulier. Paris: Steinheil, 1912. 828 p.
52. Romodanowskaja Z. Die Arterien der Bauchspeicheldrüse. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 1926;79(4-6):506–514. doi:10.1007/bf02117875
- Romodanowskaja Z. The arteries of the pancreas. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 1926;79(4-6):506–514. [In German]. doi:10.1007/bf02117875
53. Копчак В.М., Усенко А.Ю., Копчак К.В., Зелинский А.М. Хирургическая анатомия поджелудочной железы. Киев: Аскания, 2011. 141 с.
- Kopchak V.M., Usenko A.Yu., Kopchak K.V., Zelinskii A.M. Surgical anatomy of the pancreas. Kiev: Askaniya, 2011. 141 p. [In Russian].
54. Woodburne R.T., Olsen L.L. The arteries of the pancreas. *Anat. Rec.* 1951;111(2):255–270. doi: 10.1002/ar.1091110209
55. Popova A.V. Contribution a l'étude de la distribution du système artériel dans le pancréas des enfants nés avant term. *Arch. Soc. Sci. Med. Biol. Montpellier.* 1910;15:139–144.
56. Пронин Н.А., Павлов А.В. Значение вариантов кровоснабжения панкреатодуоденальной области при оперативном лечении хронического панкреатита. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2015;23(3):27–31. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015327-31
- Pronin N.A., Pavlov A.V. Features of pancreaticoduodenal region blood supply in the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2015;23(3):27–31. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015327-31
57. Тараканов П.В., Судакowa И.Ю., Павлов А.В. Особенности формирования и топографии артериальных стволов перешейка поджелудочной железы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2018;6(2):225–232. doi: 10.23888/HMJ201862225-232
- Tarakanov P.V., Sudakova I.Yu., Pavlov A.V. Distinguishing features of the formation and topography of the pancreatic isthmus arterial trunks. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium).* 2018;6(2):225–232. [In Russian]. doi: 10.23888/HMJ201862225-232

58. Rousek M., Whitley A., Kachlik D., Balko J., Záruba P., Belbl M., Nikov A., Ryska M., Gürlich R., Pohnán R. The dorsal pancreatic artery: A meta-analysis with clinical correlations. *Pancreatology*. 2022;22(2):325–332. doi: 10.1016/j.pan.2022.02.002

Сведения об авторе:

Николай Алексеевич Пронин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6355-8066, e-mail: proninnikolay@mail.ru

Information about the author:

Nikolai A. Pronin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6355-8066, e-mail: proninnikolay@mail.ru

Поступила в редакцию 08.09.2022

После доработки 01.10.2022

Принята к публикации 10.10.2022

Received 08.09.2022

Revision received 01.10.2022

Accepted 10.10.2022

Роль анатомо-топографических особенностей ангиоархитектоники и скольжения нерва для его восстановления

А.В. Козлов^{1,2}, П.А. Федорова^{1,2}, А.С. Анашкина^{1,2}, А.С. Сафарова^{1,2}, Д.А. Ким^{1,2},
Т.Н. Козлова^{1,2}

¹ Медицинский центр «Авиценна»

630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

² Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

В современной концепции лечения больных с повреждениями периферических нервов главным является понимание механизма его скольжения и особенностей кровоснабжения. Изучая топографическую анатомию нерва, мы убеждаемся, что подвижность нерва имеется не только по отношению к окружающим его тканям, но и на уровне его внутренних пучков. В данной статье мы рассказываем о том, что имеется разная степень подвижности нерва в зависимости от зоны его нахождения, и что наибольшую степень подвижности имеет локтевой и срединный нервы на уровне дистальной трети предплечья. Для вычисления изменения скольжения нервов построена математическая модель измерения их подвижности при сгибании и разгибании в локтевом суставе, позволяющая персонализировать лоскутную пластику в зависимости от длины сосудистой ножки аутоотрансплантата. Изучались анатомо-топографические особенности ангиоархитектоники нерва на различных уровнях, исследовались наличие и вариабельность расположения сосудистой ножки кровоснабжаемых аутоотрансплантатов. Полученные знания необходимы для проведения реваскуляризации зоны поврежденного нерва различными вариантами аутоотрансплантатов с автономным кровотоком. **Заключение.** Знания анатомо-топографических особенностей периферических нервов, их кровоснабжения и подвижности необходимы для их восстановления при различных травмах.

Ключевые слова: нерв, микрохирургия, повреждения нервов, реваскуляризация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Федорова П.А., e-mail: FPolina19@yandex.ru

Для цитирования: Козлов А.В., Федорова П.А., Анашкина А.С., Сафарова А.С., Ким Д.А., Козлова Т.Н. Роль анатомо-топографических особенностей ангиоархитектоники и скольжения нерва для его восстановления. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):29–34. doi: 10.18699/SSMJ20220603

The role of anatomical and topographic features of angioarchitectonics and nerve gliding for its recovery

A.V. Kozlov^{1,2}, P.A. Fedorova^{1,2}, A.S. Anashkina^{1,2}, A.S. Safarova^{1,2}, D.A. Kim^{1,2},
T.N. Kozlova^{1,2}

¹Avicenna Medical Center

630007, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1

²Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

Abstract

In the modern concept of treatment of patients with injuries of peripheral nerves, the main thing is to understand the mechanism of its sliding and the peculiarities of blood supply. Studying the nerve topographic anatomy, we are convinced that the mobility of the nerve exists not only in relation to the tissues surrounding it, but also at the level

of its inner bundles. In this article, we report on the different degree of nerve mobility depending on its location zone, and that the ulnar and median nerves have the highest degree of mobility at the level of the forearm distal third. To calculate the change in the glide of the nerves, a mathematical model was constructed to measure their mobility during flexion and extension in the elbow joint, allowing to personalize the flap plasty depending on the length of the autograph vascular pedicle. The anatomical and topographic features of the angioarchitectonics of the nerve at various levels were studied, the presence and variability of the location of the vascular pedicle of blood-supplied autografts were studied. The obtained knowledge is necessary for carrying out revascularization of the damaged nerve zone with various types of autografts with autonomous blood flow. **Conclusions.** Knowledge of the anatomical and topographic features of peripheral nerves, their blood supply and mobility is necessary for their recovery for various injuries.

Key words: nerve, microsurgery, nerve damage, revascularization.

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

Correspondence author: Fedorova P.A., e-mail: FPolina19@yandex.ru

Citation: Kozlov A.V., Fedorova P.A., Anashkina A.S., Safarova A.S., Kim D.A., Kozlova T.N. The role of anatomical and topographic features of angioarchitectonics and nerve gliding for its recovery. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):29–34. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220603

Введение

Одним из существенных моментов современной концепции лечения больных с повреждениями периферических нервов является, на наш взгляд, внимание к такому немаловажному аспекту, как механизмам скольжения нерва. В литературе данный момент освещается довольно скупо. Нерв обладает значительной подвижностью по отношению к окружающим тканям, также имеет подвижность нервного ствола в пределах эпинеурия. Хотелось бы отметить, что кровеносные сосуды вступают в нерв по его каудальной части через мезоневрий, т.е. длина сосудистой ножки нерва определяет подвижность нерва на данном участке [1]. Именно наличие такого механизма позволяет сохранить подвижность нерва и кровообращение на определенном участке при изменении положения в суставах конечности.

Топографические особенности нервов

Определенная подвижность нерва имеется и на уровне внутренних структур нерва, а именно пучков. Анализ топографической анатомии нервных стволов позволил выделить зоны с «суставным» типом сближения концов нерва, когда положение конечности играет существенную роль в этом сближении, и «диафизарные», когда данный аспект существенного значения не имеет [2]. При проведении топографо-анатомического исследования мы установили, что в зонах с «суставным» типом сближения концов поврежденного нерва имеются следующие особенности кровотока нервов: наличие выраженной брыжейки нервных стволов; длина сосудистой ножки кровоснабжающих нерв сосудов позволяет выполнять полный объем поступательных движений нерва; кровообращение нерва в «суставных» зонах из-за на-

личия значительной степени подвижности имеет II–III тип [2, 3].

Подвижность периферических нервов

Для определения степени подвижности нерва в различных зонах возможного повреждения мы изучили диссертационную работу Л.М. Афанасьева. Автор выполнял макро- и микропрепаровку нервных стволов в зонах проксимальной, дистальной, средней трети плеча и предплечья, бриллиантовым зеленым делал метки на нервном стволе и проводил фиксацию инъекционной иглой зоны маркировки к кости в положении максимального сгибания, а второй иглой – в положении максимального разгибания в ближайших суставах [4]. Проведенное исследование показало, что наибольшую степень подвижности имеет локтевой и срединный нервы на уровне дистальной трети предплечья (табл. 1).

Таким образом, мы можем заключить, что при выполнении направленной ревазуляризации, обертывании зоны повреждения нерва после шва различными видами лоскутов с автономным кровотоком нужно учитывать степень подвижности, различия в биомеханике нерва в определенных зонах для сохранения механизмов его скольжения. Однако следует отметить, что длина сосудистой ножки лоскута должна позволять выполнение поступательных движений нерва без нарушения кровотока по последней. Данный технический аспект крайне важен.

Вычисление изменения величины скольжения нервов

Для вычисления изменения величины скольжения нервов (D) вследствие растяжения при сгибании и разгибании в локтевом суставе в определенной точке была рассмотрена механическая

Таблица 1. Степень подвижности периферических нервов, см ($M \pm m$) [4]

Table 1. Degree of mobility of peripheral nerves, cm ($M \pm m$) [4]

Зона исследования	Срединный	Локтевой	Лучевой
Проксимальная треть плеча	$0,63 \pm 0,09^*$	$0,66 \pm 0,09^*$	$0,4 \pm 0,06^*$
Средняя треть плеча	$1,56 \pm 0,38$	$1,36 \pm 0,17$	$2,7 \pm 0,12$
Дистальная треть плеча	$2,66 \pm 0,2$	$2,56 \pm 0,22$	$0,6 \pm 0,06$
Проксимальная треть предплечья	$2,3 \pm 0,31$	$2,16 \pm 0,18$	–
Средняя треть предплечья	$1,46 \pm 0,15$	$1,66 \pm 0,32$	–
Дистальная треть предплечья	$0,46 \pm 0,15^*$	$0,53 \pm 0,09^*$	–

* Зоны с минимальной степенью подвижности.

модель сустава в виде цилиндрического шарнира с радиусом R (радиус локтевого сустава определяли по рентгенографии).

Для любого угла сгиба Q локтевого сустава длина срединного нерва равна сумме трех длин:

$$S = A + B + C,$$

где A – длина нерва вдоль плечевой кости (проксимальная точка отсчета – акромиально-ключичное сочленение, дистальная – наружный мыщелок плечевой кости); B – длина вдоль локтевой кости (дистальная точка – шиловидный отросток локтевой кости, проксимальная – внутренний мыщелок плечевой кости); C – длина вдоль окружности локтевого сустава (рисунок) [5]. Длины A и B в процессе сгибания и разгибания не меняются. Для длины участка нерва, лежащего на суставе, можно написать приближенное выражение через радиус R и угол сгиба Q . В максимально согнутом положении угол сгиба M приближенно равен 30° и длина C равна нулю.

Для сгиба с углом $Q > M$ выражение для C принимает вид:

$$C = 3,14 R (Q - M) / 180.$$

В выпрямленном положении угол $Q = 180^\circ$, и для максимальной длины C можно написать приближенное выражение:

$$C = 3,14 R (180 - 30) / 180 = 2,62 R.$$

Теперь вычислим относительное смещение точек срединного нерва в результате распрямления. Расстояние от запястья до заданной точки на нерве в максимально согнутом положении обозначим через X , в выпрямленном (растянутом)

положении – через Y . Поскольку нерв можно считать упругой пружиной с закрепленными концами, то величины X и Y связаны соотношением:

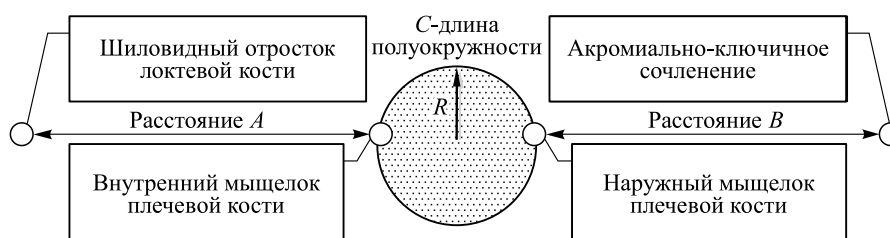
$$Y/X = (A + B + C)/(A + B).$$

Таким образом, смещение фиксированной точки в результате выпрямления относительно неподвижного канала равно

$$D = Y - X = CX/(A + B).$$

Например: радиус локтевого сустава (R) равен 2 см, длины $A = B = 31$ см. Производим изменение перемещения срединного нерва на расстоянии от лучезапястного сустава в максимально согнутом положении $X = 15$ см. Таким образом, $D = 2,62 \times 2 \times 15 / 62 = 1,27$ см. Это совпадает с данными исследования. В дистальной, средней трети предплечья подвижность срединного нерва составляет $(0,46 \pm 0,15) - (1,46 \pm 0,15)$ см.

Из формулы следует, что относительное смещение линейно растет при удалении от запястья и достигает максимального значения $CB/(A + B)$ в области локтевого сустава. Аналогичная зависимость имеет место для относительного смещения вдоль плечевой кости. При этом точкой отсчета для величин X и Y будет плечевой сустав (acroмиально-ключичное сочленение) [6]. Для вычисления растяжения локтевого нерва в результате сгибания можно применять такие же формулы. Однако нужно учесть, что внешний радиус локтевого сустава имеет большее значение по сравнению со значением для внутреннего радиуса, поскольку расположение в локтевом канале увеличивает внешний радиус.



Математическая модель измерения подвижности нерва при изменении положения в суставе
Mathematical model for measuring nerve mobility with a change in position in the joint

Для лучевого нерва модель несколько изменяется, поскольку общая длина нерва $S = A + C$ образуется из двух отрезков. Длина A первого отрезка отсчитывается от плечевого до локтевого сустава. При этом наличие спирального канала влияет только на общую длину. Длина второго отрезка C совпадает с аналогичной величиной для срединного нерва. Для вычисления относительного сдвига D можно использовать общую формулу для $B = 0$:

$$D = Y - X = CX/A,$$

где расстояния X и Y отсчитываются от плечевого сустава.

Проведя сопоставление данных анатомического исследования и предложенной математической модели, значимых различий мы не выявили.

Таким образом, предложенная математическая модель позволяет персонализировать выбор вида лоскутной пластики в зависимости от длины сосудистой ножки аутооттрансплантата, а наибольшее смещение нерва по длине в зоне локтевого канала объясняет выраженную травматизацию последнего при синдроме локтевого канала вследствие спаяния с окружающими тканями.

Анатомо-топографические особенности ангиоархитектоники при ангиосомальной реконструкции

Исследование выполнено на 30 препаратах верхней конечности у 10 взрослых обоего пола, из них женщин 3, мужчин 7. Длина тела составила $169,6 \pm 6,4$ см.

Система кровообращения верхней конечности обладает значительными компенсаторными возможностями. Зоны кровообращения имеют от 2 до 4 источников кровообращения. Это позволяет, выявив потенциальные артериальные зоны, использовать последние для проведения направленной дополнительной реваскуляризации области шва. Мы учитывали ангиосомальное строение сегментов. Выключение из кровообращения данной области артерии ни в коем случае не должно ухудшать кровообращение донорской зоны, оно должно перекрываться другими источниками кровотока [7]. Для этого мы выделили основные артериальные ангиосомы, использование которых возможно для реваскуляризации. На уровне плеча это *a. collateralis radial posterior*, *a. collateralis ulnaris superior*, *a. collateralis ulnaris inferior*, *cutaneous posterior brachial artery*. Области локтевого сустава: *a. recurrens ulnaris (r. anterior et posterior)*, *a. recurrens interossea*, *rete articulare cubiti*.

Фасциальный лоскут на основе задней радиальной коллатеральной артерии (*posterior ra-*

dial collateral artery) выходит через латеральную межмышечную перегородку и обеспечивает кровообращение многочисленными малыми перфорантами. Длина сосудистой ножки составила $6,00 \pm 1,58$ см. Сосудистая ножка определена в 100 % исследований. При инъекционном исследовании фасциальные размеры лоскута составили $(12,5 \pm 1,87) \times (15 \pm 3,31)$ см, площадь – $187,5$ см². Венозный дренаж осуществляется через комитантные вены. Данный вид аутооттрансплантата позволяет провести реваскуляризацию лучевого нерва в зоне «спирального» канала при отсечении в дистальной части и при сохранении проточного варианта в средней трети плеча. Учитывая анастомозы артерии с *a. recurrens radialis* (выявили в 50 % случаев), возможно удлинение лоскута для реваскуляризации в области локтевого сустава. В 40 % случаев выявили *a. collateralis media* (возможно использование для реваскуляризации в области средней трети плеча), т. е. данный вид сосудистой пластики позволяет провести реваскуляризацию лучевого нерва на всем протяжении [7, 8].

Еще одним видом фасциального аутооттрансплантата является лоскут бассейна *posterior brachial cutaneous artery*. Длина сосудистой ножки составила $7,00 \pm 1,43$ см, фасциальные размеры лоскута – $(7,16 \pm 0,76) \times (15,5 \pm 1,87)$ см, площадь около 110 см². Приоритетным его использование показано в зоне канала лучевого нерва. Для проведения реваскуляризации срединного и локтевого нерва в области плеча определены лоскуты бассейна *a. collateralis ulnaris superior*, *a. collateralis ulnaris inferior*, *a. recurrens ulnaris*. Длина сосудистой ножки данных видов аутооттрансплантатов составила $4 \pm 1,6$ см, фасциальные размеры лоскута – $(6,12 \pm 0,66) \times (12,5 \pm 1,56)$ см, площадь около $76,5$ см².

Исследование показало наличие множества безымянных артерий бассейна *a. brachii*, *a. recurrens interossea*, *rete articulare cubiti*, использование которых позволяет провести реваскуляризацию нервов при скользящей способности последнего в зоне повреждения 1–2,3 см. Для замещения дефектов мышц и мягких тканей и дополнительной реваскуляризации в области плеча возможно применение лоскутов бассейна *a. thoracica lateralis*, *a. thoracodorsalis*. Данные виды аутооттрансплантатов описаны во многих руководствах. Внимание следует обращать на возможное отсутствие *a. thoracica lateralis* в 10–20 % случаев [9].

Расположение сосудов, отходящих от лучевой артерии, из которых возможно формирование фасциальных лоскутов с автономным кровотоком на различных уровнях предплечья, разное. В прок-

симальном отделе предплечья от лучевой артерии под плечелучевой мышцей, кроме лучевой возвратной ветви (определили в 50 %), отходят еще от 7 до 13 ветвей небольшого диаметра (не более 0,3 мм), которые снабжают кровью окружающие мышцы и кожу над ними. Большая часть из них проходит над фасциальными влагищами, покрывающими медиальный край плечелучевой мышцы и латеральный край лучевого сгибателя кисти, образуя артериальные фасциальные сети, использование последних возможно для реваскуляризации. В средней трети предплечья определили 5–8 кожных ветвей диаметром 0,1–0,3 мм, которые в пределах лучевой борозды прободают собственную и поверхностную фасции, направляясь в подкожную клетчатку к лучевому и локтевому краю предплечья; ни одного крупного магистрального сосуда, снабжающего кровью этот отдел кожи предплечья, не имеется. В 19 % случаев мы определили ветку, на основе которой возможно формирование лоскута с автономным кровотоком для проведения реваскуляризации. Это категория лоскутов «0» типа аксиальности [8].

В дистальной трети предплечья от лучевой артерии определили 5–10 ветвей, снабжающих кровью окружающие ткани. В 16 % случаев мы определили две ветки, на основе которых возможно формирование лоскута с автономным кровотоком для проведения реваскуляризации, а также во всех случаях – ветку к области тенара (r. carpeus palmaris a. radialis), позволяющую сформировать фасциальный аутоотрансплантат [5, 7].

При исследовании локтевой артерии выявили 6–12 ветвей, пригодных для формирования фасциальных аутоотрансплантатов. Для проксимальной трети предплечья – это a. recurrens ulnaris, a. mediana (определена в 3 % случаев), r. carpeus a. ulnaris, r. carpeus dorsalis a. ulnaris (восходя-

щая ветвь) [9]. Длина сосудистой ножки данных видов аутоотрансплантатов составила $5 \pm 1,8$ см, фасциальные размеры лоскутов – $(1,22 \pm 0,55) \times (5,5 \pm 1,56)$ см, площадь около 6,6 см².

Таким образом, преимущественным для реваскуляризации в области предплечья является применение лоскутов с «0» типом аксиальности, а также лоскутов с постоянной сосудистой анатомией r. carpeus a. ulnaris, r. carpeus dorsalis a. ulnaris, r. carpeus palmaris a. radialis.

Основной аспект проведения реваскуляризации в области кисти – использование лоскутов для реваскуляризации определено зональностью, площадью, и обязательным условием является использование данных об объеме кровообращении, а именно бережное отношение к доминирующему кровотоку пальцев кисти [10].

Заключение

Обобщая все вышеперечисленное, следует сделать вывод о значительной изменчивости сосудистой анатомии применительно к реваскуляризации и необходимости знания всех возможных вариантов (табл. 2).

Таким образом, знание анатомо-топографических особенностей периферических нервов, их кровоснабжения и подвижности необходимо для сохранения механизмов их скольжения, а также возможности проведения направленной реваскуляризации зоны поврежденного нерва различными вариантами аутоотрансплантатов с автономным кровотоком.

Список литературы / References

1. Ma Y., Gao H., Wang H., Cao X. Engineering topography: effects on nerve cell behaviors and appli-

Таблица 2. Варианты использования лоскутов с автономным кровотоком при реваскуляризации зоны повреждения

Table 2. Variants of using flaps with autonomous blood flow for revascularization of the damaged area

Зона реваскуляризации нервов	Применяемые лоскуты с автономным кровотоком
Область плеча	Лоскуты бассейна a. collateralis radial posterior, a. collateralis ulnaris superior, a. collateralis ulnaris inferior, cutaneous posterior brachial artery
Область плеча при сочетанной травме	A. thoracica lateralis, a. thoracodorsalis
Область локтевого сустава	A. recurrens ulnaris (r. anterior et posterior), a. recurrens interossea, rete articulare cubiti
Область предплечья	Лоскуты «0» типа аксиальности, r. carpeus a. ulnaris, r. carpeus dorsalis a. ulnaris, r. carpeus palmaris a. radialis.
Область кисти	A. digitales palmares propriae, a. metacarpeae dorsales, лоскуты из червеобразной мышцы

cations in peripheral nerve repair. *J. Mater. Chem. B*. 2021;9(32):6310–6325. doi: 10.1039/d1tb00782c

2. Gesslbauer B., Hruby L.A., Roche A.D., Farina D., Blumer R., Aszmann O.C. Axonal components of nerves innervating the human arm. *Ann. Neurol.* 2017;82(3):396–408. doi: 10.1002/ana.25018

3. Mao R., Wei Z., Li W., Zhu X., Du D., Xu W. Analysis of influencing factors of repair effect after peripheral nerve injury. *Comput. Math. Methods Med.* 2021;2021:8294267. doi: 10.1155/2021/8294267

4. Афанасьев Л.М. Хирургическая тактика в лечении больных с открытыми сочетанными повреждениями верхних конечностей и их последствиями: автореф. дис... докт. мед. наук. Ленинск-Кузнецкий, 1999.

Afanasiev L.M. Surgical tactics in the treatment of patients with open combined injuries of the upper limb and their consequences: abstract of thesis... doct. med. sciences. Leninsk-Kuznetsky, 1999. [In Russian].

5. Tuturov A.O. The role of peripheral nerve surgery in a tissue reinnervation. *Chin. Neurosurg. J.* 2019;5:5. doi: 10.1186/s41016-019-0151-1

6. Wang M.L., Rivlin M., Graham J.G., Beredjiklian P.K. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connect. Tissue Res.* 2019;60(1):3–9. doi: 10.1080/03008207.2018.1489381

7. Zochodne D.W. Local blood flow in peripheral nerves and their ganglia: Resurrecting key ideas around its measurement and significance. *Muscle Nerve.* 2018;57(6):884–895. doi: 10.1002/mus.26031

8. Zhao B., Ma J., Ma X. Advance of vascularization of tissue engineered peripheral nerve. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2019;33(8):1029–1032. [In Chinese]. doi: 10.7507/1002-1892.201902032

9. Muangsant P., Shipley R.J., Phillips J.B. Vascularization strategies for peripheral nerve tissue engineering. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2018;301(10):1657–1667. doi: 10.1002/ar.23919

10. Козлов А.В. Лечение больных с дефектами мягких тканей пальцев и кисти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2000.

Kozlov A.V. Treatment of patients with soft tissue defects of the fingers and hand: abstract of thesis. ... cand. med. sciences. Kemerovo, 2000. [In Russian].

Сведения об авторах:

Андрей Викторович Козлов, д.м.н., проф., e-mail: microhand@mail.ru

Полина Анатольевна Федорова, ORCID: 0000-0002-0458-7625, e-mail: FPolina19@yandex.ru

Анастасия Сергеевна Анашкина, ORCID: 0000-0002-3502-3419, e-mail: a.anashkina@g.nsu.ru

Айнур Сафар-кызы Сафарова, ORCID: 0000-0003-0574-487X, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Денис Александрович Ким, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5296-9767, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Татьяна Николаевна Козлова, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kozlov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: microhand@mail.ru

Polina A. Fedorova, ORCID: 0000-0002-0458-7625, e-mail: FPolina19@yandex.ru

Anastasia S. Anashkina, ORCID: 0000-0002-3502-3419, e-mail: a.anashkina@g.nsu.ru

Ainur S. Safarova, ORCID: 0000-0003-0574-487X, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Denis A. Kim, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5296-9767, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Tatyana N. Kozlova, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022

После доработки 27.09.2022

Принята к публикации 25.10.2022

Received 25.05.2022

Revision received 27.09.2022

Accepted 25.10.2022

Индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE не увеличивают устойчивость сердца к длительной ишемии/реперфузии

П.М. Кожин¹, А.С. Семенцов², С.Е. Храпов¹, М.В. Храпова¹, Л.П. Ромах¹,
Н.В. Кандалинцева³, Е.Б. Меньщикова¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

³ Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

Резюме

В качестве важного механизма повреждения миокарда при ишемии/реперфузии выступает окислительный стресс. С целью рассмотрения возможности восстановления редокс-баланса с помощью «непрямых» антиоксидантных воздействий изучен кардиопротективный эффект индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE при моделировании длительной ишемии/реперфузии *in vivo*. **Материал и методы.** Использовали оригинальный синтетический гидрофильный монофенол 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13) и препарат сравнения *трет*-бутилгидрохинон (tBHQ). Самцы крыс линии Вистар в течение 7 сут ежедневно получали по 100 мг/кг раствора ТС-13 (с питьевой водой) или tBHQ (внутрибрюшинно), животные групп сравнения – соответствующие растворители. Через 1 сут после последнего приема препаратов *in vivo* моделировали локальную ишемию (45 мин, окклюзия левой коронарной артерии) и реперфузию (120 мин) сердца. В течение всего времени ишемии и во время реперфузии регистрировали ЭКГ, по окончании реперфузии сердце извлекали, определяли зону гипоперфузии и зону некроза. Изменение экспрессии в ткани миокарда мРНК генов *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Gstp1*, *Rela* и *Nfkb2* определяли методом TaqMan ПЦР в режиме реального времени. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что группы крыс, получавших ТС-13 и tBHQ, по величине зон некроза и количеству нарушений ритма не отличались от соответствующих контрольных групп. Предварительное введение животным tBHQ не изменяло экспрессию исследуемых генов в ткани сердца после длительной ишемии/реперфузии. Назначение ТС-13 сопровождалось увеличением содержания транскриптов гена, кодирующего Nrf2 (в 7,64 раза), и подконтрольных ему генов *Nqo1* (в 6,46 раза) и *Hmox1* (в 3,63 раза); экспрессия генов *Gstp1*, *Rela* и *Nfkb2* не отличалась от соответствующих величин группы контроля; по сравнению с животными, получавшими tBHQ, экспрессия генов *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Rela* и *Nfkb2* была больше соответственно в 16,23, 4,44, 2,68, 3,17 и 2,64 раза. Полученные результаты ставят под сомнение терапевтическую значимость индукции системы Keap1/Nrf2/ARE при длительной ишемии/реперфузии сердца.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, повреждение миокарда, активированные кислородные метаболиты, антиоксиданты, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено по Государственному заданию (№ гос. регистрации АААА-А20-120013090021-1).

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen@centercem.ru

Для цитирования: Кожин П.М., Семенцов А.С., Храпов С.Е., Храпова М.В., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE не увеличивают устойчивость сердца к длительной ишемии/реперфузии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):35–44. doi: 10.18699/SSMJ20220604

The Keap1/Nrf2/ARE system activators do not increase cardiac resistance to long-term ischemia/reperfusion

P.M. Kozhin¹, A.S. Sementsov², S.E. Khrapov¹, M.V. Khrapova¹, L.P. Romakh¹,
N.V. Kandalintseva³, E.B. Menshchikova¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center RAS

634012, Tomsk, Kievskaya str., 111A

³ Novosibirsk State Pedagogical University

630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya str., 28

Abstract

Oxidative stress is an important mechanism of myocardial damage during ischemia/reperfusion. To investigate the possibility of restoring the redox balance using “indirect” antioxidant effects, the cardioprotective effect Keap1/Nrf2/ARE system inducers was studied in long-term ischemia/reperfusion *in vivo*. **Material and methods.** We used the original synthetic hydrophilic monophenol sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propyl thiosulfonate (TS-13) and reference drug *tert*-butylhydroquinone (tBHQ). Male Wistar rats received 100 mg/kg of TS-13 solution (with drinking water) or tBHQ (intraperitoneally) daily for 7 days. Animals of the comparison groups received the corresponding solvents. Local ischemia (45 min, occlusion of the left coronary artery) and reperfusion (120 min) of the heart were simulated *in vivo* 1 day after last drug administration. The ECG was recorded during ischemia and reperfusion; at the end of reperfusion, the heart was removed, the zone of hypoperfusion and the zone of necrosis were detected. Changes in the expression of the mRNA of *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Gstp1*, *Rela*, and *Nfkb2* gene in myocardial tissue were determined by real-time TaqMan PCR. **Results and discussion.** Pretreatment with TS-13 and tBHQ did not influence the infarct size and the incidence of ventricular arrhythmias. Preliminary administration of tBHQ did not change the genes expression of the studied in myocardial tissue after prolonged I/R. TS-13 administration was accompanied by an increase in the content of the transcripts of the gene that encodes Nrf2 (by 7.64 times) and Nrf2-driven genes *Nqo1* (by 6.46 times) and *Hmox1* (by 3.63 times); the expression of the *Gstp1*, *Rela*, and *Nfkb2* genes did not differ from the corresponding values of the control group; compared to animals treated with tBHQ, the expression of the *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Rela*, and *Nfkb2* genes was 16.23, 4.44, 2.68, 3.17, and 2.64 times higher, respectively. The results obtained cast doubt on the therapeutic importance of the induction of the Keap1/Nrf2/ARE system during prolonged heart ischemia/reperfusion.

Key words: ischemia, reperfusion, myocardial injury, reactive oxygen species, antioxidants, Keap1/Nrf2/ARE signaling system.

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

Financing. The study was carried out according to the State task (state registration number AAAA-A20-120013090021-1).

Acknowledgements. The work was performed using the equipment of the CCU “Modern Optical Systems” and “Proteomic Analysis”, supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Menshchikova E.B., e-mail: lemen@centercem.ru

Citation: Kozhin P.M., Sementsov A.S., Khrapov S.E., Khrapova M.V., Romakh L.P., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. The Keap1/Nrf2/ARE system activators do not increase cardiac resistance to long-term ischemia/reperfusion. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):35–44. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220604

Введение

Одной из главных причин смертности взрослого трудоспособного населения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); так, в России по данным Росстата в 2020 г. 938 536 из 2 138 586 человек умерли вследствие болезней системы кровообращения (коды МКБ-10 I00–I99). При этом наибольшая летальность из всех ССЗ приходится

на ишемическую болезнь сердца. Несмотря на усилия, предпринимаемые на всех уровнях, за последние 20 лет она практически не изменилась: общий коэффициент смертности от ССЗ в мире в 2000 и 2019 гг. составлял соответственно 232,6 и 231,7 на 100 000 населения (данные ВОЗ). Таким образом, поиск новых средств терапии и профилактики болезней системы кровообращения чрез-

вычайно актуален. В свое время значительным стимулом к применению с этой целью антиоксидантов стала признанная многими специалистами свободнорадикальная теория атеросклероза, согласно которой в основе его этиопатогенеза лежит модификация липопротеинов низкой плотности активированными кислородными метаболитами (АКМ) [1, 2]. В конце XX в. выполнено несколько клинических трайлов, включавших десятки тысяч людей, с целью исследования возможности профилактики ССЗ с помощью антиоксидантных витаминов (α -токоферол, аскорбиновая кислота, β -каротин, ликопин, флавоноиды) [3, 4]. Однако такой прямолинейный подход не принес желаемого успеха в борьбе с атеросклерозом и ССЗ, в том числе в связи с тем, что АКМ являются важнейшими регуляторами тонуса сосудов и обменных процессов в организме [5].

Для успешного использования антиоксидантов в качестве вспомогательного средства лечения ССЗ необходимо понимать смысл существующих ограничений, соблюдать ряд условий, к числу наиболее важных можно отнести специализированный отбор включенных в исследование лиц [4, 6], и рассматривать возможность и эффективность «непрямых» антиоксидантных воздействий, в том числе на редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, регулируемую уровень эндогенных внутриклеточных антиоксидантов. Действительно, многие природные и синтетические активаторы системы Keap1/Nrf2/ARE обладают цитопротективным, кардио-защитным и инфаркт-лимитирующим эффектом, который прямо не связан с их непосредственной антиоксидантной активностью [7–10], при этом высказывается мнение, что антиоксиданты или их метаболиты целесообразно использовать скорее для профилактики, нежели для терапии ССЗ [3].

Работ, посвященных защитному действию индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE при моделировании ССЗ *in vitro* и *in vivo*, довольно много – это и сердечная недостаточность (повреждение кардиомиоцитов, индуцированное гипоксией или H_2O_2 ; индуцированная цитостатиками кардиотоксичность; стеноз аорты или левой коронарной артерии; дисфункция, индуцированная высокожировой диетой, гипобарической гипоксией, эндотоксемией); диабетическая кардиомиопатия (диабет, индуцированный конечными продуктами неферментативного гликирования или стрептозотоцином); инфаркт миокарда (ишемия/реперфузия); гипертрофия сердца (индуцированная ангиотензином II или стенозом аорты, левой коронарной артерии или брюшной аорты) [9, 11–13]. Однако «луч надежды» [13] может оказать-

ся «ложной надеждой» [4]. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что у мышей, дефицитных по аро Е и Nrf2 (двойные нокауты аро $E^{-/-}$ Nrf2 $^{-/-}$), выраженность атеросклеротических изменений не только не увеличена, но даже снижена [14]. Поэтому вопрос применения регуляторов системы Keap1/Nrf2/ARE при ССЗ во многом остается открытым.

Цель исследования – изучить потенциальный кардиопротективный эффект индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE при моделировании длительной ишемии/реперфузии *in vivo*.

Материал и методы

Оригинальный гидрофильный монозамещенный фенол 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил) пропилтиосульфат натрия (ТС-13) синтезирован из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [15, 16], его строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии; в качестве препарата сравнения использовали прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE, монозамещенный фенол *трет*-бутилгидрохинон (tBHQ) [17] (рис. 1).

В настоящем исследовании использовали самцов крыс линии Вистар массой 350–380 г. Уход за экспериментальными животными и их содержание в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям приказов «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» № 1045-73 от 06.04.1973, а также № 1179 от 10.10.1983 МЗ СССР, № 267 от 19.06.2003 МЗ РФ, «Правилам по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденным МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

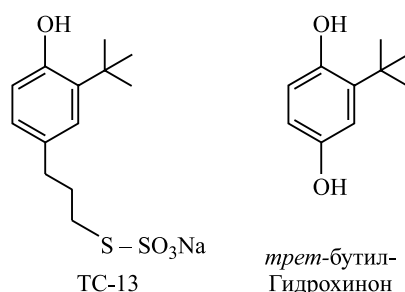


Рис. 1. Строение монофенолов, использованных в настоящем исследовании

Fig. 1. The structure of the monophenols used in the study

Животных случайным образом распределили в 4 группы: 1) К-ТС-13: в течение 7 дней перед выполнением ишемии/реперфузии (И/Р) крысы содержались в стандартных условиях ($n = 10$); 2) К-tBNQ: 20%-й раствор (2-гидроксипропил)- β -циклодекстрина (2-ГП- β -ЦД) вводили в дозе 100 мг/кг массы тела внутривентриально один раз в сутки в одно и то же время в течение 7 дней перед выполнением И/Р ($n = 10$); 3) ТС-13: крысы получали ежедневную дозу 100 мг/кг массы тела ТС-13 с питьевой водой в течение 7 дней перед выполнением И/Р ($n = 10$); 4) tBNQ: tBNQ растворяли в ДМСО, затем в 20%-м растворе 2-ГП- β -ЦД и вводили в дозе 100 мг/кг массы тела внутривентриально один раз в сутки в одно и то же время в течение 7 дней перед выполнением И/Р ($n = 11$) (рис. 2).

Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) сердца выполняли через 1 сут после последнего приема препаратов [18]. Перед выполнением процедуры коронароокклюзии животные были наркотизированы с помощью α -хлоралозы (100 мг/кг; Sigma-Aldrich, США) внутривентриально. Во время выполнения последующих манипуляций животные находились на искусственной вентиляции атмосферным воздухом (аппарат искусственной вентиляции легких SAR-830 Series Small Animal Ventilator, CWE Inc., США) через интубированную трахею. Грудную клетку вскрывали на уровне V межреберья слева от грудины. Сердце освобождали от перикарда и накладывали лигатуру на левую коронарную артерию в ее верхней трети. Ориентиром для определения места прохождения левой коронарной артерии служила вена, нисходящая вдоль передней перегородки левого желудочка. Контроль наступления ишемии проводился визуально по осветлению

области предполагаемой гипоперфузии и подъему сегмента ST. Реперфузию осуществляли путем освобождения лигатуры, ранее наложенной на левую коронарную артерию, с визуальным контролем возобновления коронарного кровообращения по гиперемии ишемизированной области [19].

Регистрацию ЭКГ осуществляли после стабилизации показателей сердечной деятельности (через 10–15 мин после подключения животного к аппарату искусственной вентиляции легких) по I и II стандартным отведениям путем фиксации электродов на конечностях крысы с помощью усилителя биопотенциалов MP35 (Biopac System Inc., США) в течение 5 мин до коронароокклюзии, в течение всего времени ишемии и во время реперфузии – 10-минутными интервалами, начиная с 1-, 55- и 110-й минуты реперфузии (всего 30 мин) (см. рис. 2). Оценка нарушений сердечного ритма производилась по следующей схеме: 1) множественные желудочковые экстрасистолы (более 16 за 10 мин или 3–4 следующих друг за другом преждевременных сокращения); 2) желудочковая тахикардия (более 4 последовательных желудочковых экстрасистол); 3) желудочковая фибрилляция. Аритмии носили обратимый характер, поэтому у одной крысы обычно регистрировали несколько типов аритмий. Количественную обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения INSTBSL-W (Biopac System Inc.). Коронароокклюзию у крыс всех четырех групп проводили в один день.

По окончании реперфузии сердце извлекали из грудной клетки и промывали через аорту физиологическим раствором с гепарином (в конечной концентрации 125000 МЕ/л). Для выявления

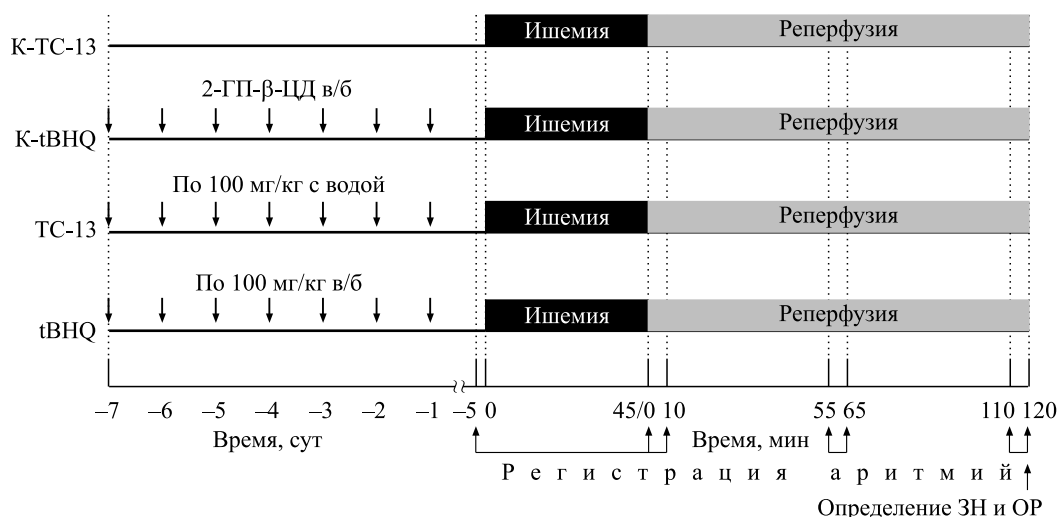


Рис. 2. Дизайн эксперимента
Fig. 2. Experiment design

зоны гипоперфузии (области риска, ОР) лигатуру, наложенную ранее на левую коронарную артерию, вновь затягивали. Миокард перфузировали через аорту 5%-м раствором перманганата калия, что позволяло выявить ОР, которая перманганатом калия не окрашивалась. После ополаскивания миокарда физиологическим раствором левый желудочек рассекали на срезы толщиной 1 мм перпендикулярно оси сердца, окрашивали 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (37 °C, 30 минут) для выявления зоны некроза (ЗН) и помещали на 1 сутки в 10%-й раствор нейтрального формалина. Срезы сканировали (Scanjet G2710, HP, США), размер ЗН и ОР определяли планиметрически с помощью прикладной программы ImageJ software (Wayne Rasband, Research Services Branch of the National Institute of Mental Health, NIH). Величину ЗН, выраженную в процентах от размера ОР, использовали для оценивания инфаркт-лимитирующего эффекта введения препаратов.

РНК выделяли с использованием TRIzol Reagent (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции. Для получения кДНК проводили обратную транскрипцию с использованием набора реагентов iScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкции. Методом TaqMan ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories) изучали изменение экспрессии мРНК генов *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Gstp1*, *Rela*

и *Nfkb2* (табл. 1), кодирующих соответственно Nrf2, NAD(P)H:хиноноксидоредуктазу 1, гемоксигеназу 1, глутатион-S-трансферазу P1, субъединицы p65 и p100 транскрипционного фактора NF-κB. Реакцию амплификации проводили в смеси объемом 20 мкл, содержащей буфер для ПЦР, 2,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP's, 1,25 е.а. Taq-полимеразы. Амплификацию выполняли согласно следующей программе: 3 мин при 95 °C начальной денатурации, далее 40 циклов: 10 с при 95 °C для денатурации, 20 с при 60 °C для гибридизации праймеров, съём флуоресцентного сигнала, 20 с при 72 °C для элонгации. Экспрессию мРНК генов рассчитывали согласно методу 2^{-ΔΔCT} и нормировали относительно референсного гена *Gapdh*. Подобранные пары праймеров и TaqMan-зондов приведены в табл. 1.

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me, 25 %; 75 %). Номинальные данные представляли в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень

Таблица 1. Подобранные пары прямых (F) и обратных праймеров (R), TaqMan-зондов (Pr)

Table 1. List of forward (F), reverse (R) primer sequences and TaqMan probes (Pr)

Ген	Номер в GenBank	Последовательность праймера
<i>Gapdh</i>	NM_017008.4	F: 5'-TCTGCTCCTCCCTGTTCTA-3' R: 5'-CACCGACCTTCACCATCTT-3' Pr: R6G-5'-CAGTGCCAGCCTCGTCTCATAG-3'-Q
<i>Nfe2l2</i>	NM_031789.2	F: 5'-CAAGTTTGGCAGGAGCTATTT-3' R: 5'-CTGTCCATCTCTGTCAAGTGT-3' Pr: Fam-5'-AACAAGCAGCAGGCTGAGACTACC-3'-Q
<i>Nqo1</i>	NM_017000.3	F: 5'-CAGTTCCCATTTGTATTGGTTTG-3' R: 5'-TGGAAAGCAAGGTCTTCTTATT-3' Pr: Fam-5'-AGGCTGGTTTGAGAGAGTGCTTGT-3'-Q
<i>Hmox1</i>	NM_012580.2	F: 5'-GAGGAACACAAAGACCAGAG-3' R: 5'-TGGGATGAACTAGTGCTGA-3' Pr: Fam-5'-AGACAGAGTTTCTTCGCCAGAGGC-3'-Q
<i>Gstp1</i>	NM_012577.2	F: 5'-TTCGTCTGCGTCTGAGATAC-3' R: 5'-CGAACTGGGAAGTACACAATG-3' Pr: Fam-5'-CAGAGGTGTGGACTCAAAGCTGC-3'-Q
<i>RelA</i>	NM_199267.2	F: 5'-ACCTGGAGCAAGCCATTA-3' R: 5'-GACCGCATTCAGTCATAGTC-3' Pr: Fam-5'-TTTCAAGTTCCCATAGAGGAGCAGCG-3'-Q
<i>Nfkb2</i>	NM_001008349.1	F: 5'-CATCCATGCGGAGAATGAAG-3' R: 5'-CTCGGAAGTTTCTTTGGGTATC-3' Pr: Fam-5'-ACCTCTGGGAGCGATTCAGACTCT-3'-Q

Таблица 2. Влияние 7-дневного курсового введения монофенолов на размер инфаркта и частоту возникновения желудочковых аритмий**Table 2.** Effect of monophenol 7-day course administration on infarct size and incidence of ventricular arrhythmias

Показатель	Группа К-ТС-13	Группа К-tBHQ	Группа ТС-13	Группа tBHQ
ЗН/ОР, %, $M \pm m$	48,3 $\pm$ 1,6	49,8 $\pm$ 2,1	55,3 $\pm$ 2,5	47,7 $\pm$ 3,6
Наличие аритмий, n (%)				
Ишемия				
без желудочковых экстрасистол	3 (30)	4 (40)	2 (20)	6 (55)
множественные желудочковые экстрасистолы	7 (70)	6 (60)	8 (80)	5 (45)
желудочковая тахикардия	6 (60)	6 (60)	7 (70)	4 (36)
желудочковая фибрилляция	4 (40)	3 (30)	5 (50)	1 (9)
Реперфузия				
без желудочковых экстрасистол	10 (100)	10 (100)	10 (100)	11 (100)
множественные желудочковые экстрасистолы	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
желудочковая тахикардия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
желудочковая фибрилляция	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05, величину $0,05 < p < 0,10$ считали тенденцией.

Результаты

При моделировании 45-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии группы животных, получавших ТС-3 и препарат сравнения tBHQ, по величине ЗН и количеству нарушений ритма не отличались от соответствующих контрольных групп (табл. 2).

Предварительное введение животным tBHQ не изменяло экспрессию исследуемых генов в ткани сердца после длительной И/Р (рис. 3). Назначение ТС-13 сопровождалось увеличением содержания транскриптов гена, кодирующего транскрипционный фактор Nrf2, в 7,64 раза (см. рис. 3, а), и подконтрольных ему генов *Nqo1* (в 6,46 раза, см. рис. 3, б) и *Hmox1* (в 3,63 раза, см. рис. 3, в); экспрессия генов *Gstp1*, *Rela* и *Nfkb2* не отличалась от соответствующих величин группы К-ТС-13 (см. рис. 3, г–е). В миокарде крыс группы ТС-13 содержание мРНК генов *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Rela* и *Nfkb2* было больше, чем у животных группы tBHQ (статистически значимо или на уровне тенденции), соответственно в 16,23; 4,44; 2,68; 3,17 и 2,64 раза.

Обсуждение

При планировании настоящего исследования мы руководствовались рабочей гипотезой о возможности предотвратить или уменьшить пост-ишемическое нарушение функций и структуры

сердца путем индукции системы Keap1/Nrf2/ARE, опираясь на ее универсальность как занимающей центральную роль в регуляции редокс-зависимых, а следовательно, и практически всех других процессов и реакций организма [9, 11, 13].

Система Keap1/Nrf2/ARE находится в динамическом равновесии: в условиях относительного физиологического покоя транскрипционный фактор конститутивно синтезируется и в цитоплазме стабилизируется ингибитором Keap1, способствующим его убиквитинированию и деградации в 26S-протеасомах. В условиях окислительного стресса редокс-чувствительный Keap1 деформируется, давая возможность Nrf2 импортироваться в ядро, где он связывается с *цис*-активирующим элементом ARE (antioxidant responsive element) в составе ДНК и индуцирует синтез мРНК более 500 генов, преимущественно кодирующих белки, которые обеспечивают защиту от окислительного стресса, детоксификацию и цитопротекцию [9, 10]. Nrf2-опосредованные процессы способствуют подавлению воспаления (важного компонента И/Р повреждения), в частности, за счет реципрокных взаимоотношений с NF- κ B. В ряде работ продемонстрировано защитное действие индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE, в том числе tBHQ, при моделировании И/Р сердца [20], мозга [21], почек [22], легких [23], печени [24].

В многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* нами установлено, что ТС-13 обладает способностью индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE: стимулирует транслокацию Nrf2 в ядро (показано на клеточных культурах кератиноцитов человека HaCaT, фибробластов легкого эмбриона человека FLETCH, моноцито/макрофагопо-

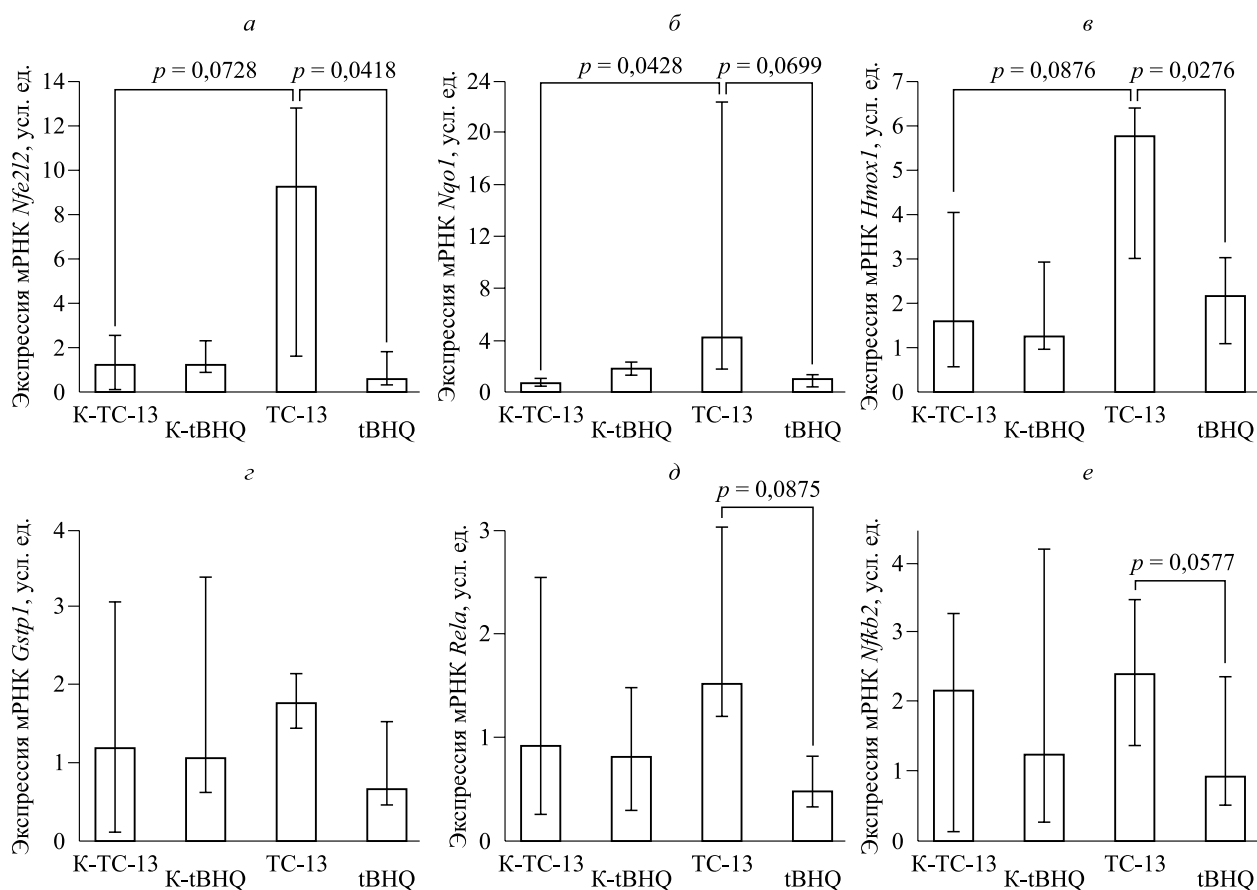


Рис. 3. Влияние монофенолов на экспрессию в гомогенатах сердца генов, кодирующих *Nrf2*, регулируемые им ферменты и генов воспалительного ответа

Fig. 3. Effect of monophenols on the expression of genes encoding *Nrf2*, enzymes regulated by it, and inflammatory response genes in heart homogenates

добных клеток гистиоцитарной саркомы мыши J774, аденокарциномы молочной железы человека MCF-7), повышает экспрессию, содержание и активность ARE-зависимых ферментов (NQO1, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы), усиливает образование комплексов ядерных белков с олигонуклеотидной последовательностью, соответствующей ARE (гель-ретардационный анализ) [25–28].

Мы использовали сервис DIGEP-Pred (<http://www.way2drug.com/ge/>) на основе технологии PASS online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>), который по структуре соединения позволяет *in silico* прогнозировать его влияние на профиль экспрессии генов. Для TC-13, согласно канонической спецификации SMILES, имеющего формулу $C=C(C(=C(C=CC=1CCCCSS(O[Na])(=O)=O)O)C(C)(C)C)$, установлена высокая вероятность индуцировать ряд генов, в промоторах которых обнаружены функционирующие элементы ARE (табл. 3).

При моделировании 45-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии сердца крысы ни TC-

13, ни препарат сравнения tBHQ не оказали значимого антиаритмического и инфаркт-лимитирующего действия. Предварительное назначение животным TC-13 сопровождалось увеличением содержания в миокарде мРНК гена транскрипционного фактора *Nrf2* и регулируемых им генов *Nqo1* и *Hmox1* по сравнению с контролем и с группой tBHQ (статистически значимо или на уровне тенденции). tBHQ не влиял на экспрессию генов *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Gstp1*, но вызывал некоторое снижение содержания в миокарде мРНК провоспалительных генов *Nfkb2* и *Rela* относительно группы TC-13. Сказанное выше, а также полученные в настоящем исследовании данные, подтверждающие способность TC-13 активировать систему *Keap1/Nrf2/ARE*, свидетельствуют в пользу предположения, что в данных условиях ее индукция не оказывает защитного эффекта, несмотря на выявленное влияние на экспрессию генов *Nqo1* и *Hmox1*.

В качестве препарата сравнения tBHQ был выбран в силу того, что он обладает схожей с TC-13 структурой, а также известен как индуктор си-

Таблица 3. Результаты прогнозирования способности TC-13 индуцировать Nrf2-подконтрольные гены человека**Table 3.** Results of predicting the ability of TS-13 to induce Nrf2-driven human genes

Прогнозирование на основе мРНК			Прогнозирование на основе белка		
Pa	Ген	Кодируемый белок	Pa	Ген	Кодируемый белок
0,829	<i>GCLM</i>	Регуляторная субъединица глутаматцистеинлигазы	0,598	<i>NFE2L2</i>	Nrf2
0,724	<i>NQO1</i>	NAD(P)H:хиноноксидоредуктаза 1	0,569	<i>HMOX1</i>	Гемоксигеназа-1
0,570	<i>ABCA1</i>	АТФ-связывающий кассетный транспортер 1	0,526	<i>TNFRSF1A</i>	Суперсемейства рецепторов TNF член 1A
0,612	<i>ABHD2</i>	2-арахидоноилглицеролгидролаза			
0,579	<i>ALDOA</i>	Альдолаза			
0,562	<i>FTL</i>	Легкая цепь ферритина			
0,509	<i>AKR1B10</i>	Альдозоредуктазного семейства 1 член B10			

Примечание. Pa > 0,5 расценивается как высокая вероятность того, что изучаемое соединение принадлежит к подклассу активных соединений); приведены гены, для экспрессии которых доказана зависимость от Nrf2 (кратность усиления > 2) [29].

стемы Keap1/Nrf2/ARE [21, 22, 24]. В то же время показано [30], что tBHQ при аналогичной схеме введения повышает содержание мРНК гена, кодирующего глутатион-S-трансферазу (Nrf2-подконтрольного), но не влияет на экспрессию *Hmox1* и гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы, что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами.

Следует также отметить, что наряду с достоинствами выбранного способа имитирования длительной И/Р, к которому относится приближенность к ситуации, наблюдаемой при инфаркте у человека, данная модель не очень удобна для определения антиаритмического эффекта – в частности, реперфузионные аритмии после 45-минутной ишемии возникают крайне редко (что и наблюдается в настоящем исследовании, см. табл. 2).

Заключение

При моделировании *in vivo* 45-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии сердца крысы препарат выбора TC-13 и препарат сравнения tBHQ не оказали значимого защитного действия (антиаритмического и инфаркт-лимитирующего). У животных, в течение 7 дней до И/Р получавших раствор TC-13, в миокарде повышалась экспрессия гена транскрипционного фактора Nrf2 и регулируемых им генов *Nqo1* и *Hmox1* по сравнению с контролем и с группой животных, которым внутрибрюшинно вводили tBHQ (статистически значимо или на уровне тенденции). Назначение tBHQ не изменяло экспрессию генов *Nfe2l2*, *Nqo1*, *Hmox1*, *Gstp1*, но вызывало некоторое снижение содержания в миокарде мРНК провоспалительных генов *Nfkb2* и *Rela* относительно крыс,

получавших TC-13. Полученные нами ранее и в настоящем исследовании данные, подтверждающие способность TC-13 активировать систему Keap1/Nrf2/ARE, свидетельствуют в пользу предположения, что при моделировании длительной И/Р сердца у крыс *in vivo* ее индукция не оказывает защитного эффекта.

Список литературы / References

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2000;40(7):48–61.
2. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Free radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiya = Cardiology*. 2000;40(7):48–61. [In Russian].
3. Shah A.K., Dhalla N.S. Effectiveness of some vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a narrative review. *Front. Physiol.* 2021;12:729255. doi: 10.3389/fphys.2021.729255
4. Goszcz K., Deakin S.J., Duthie G.G., Stewart D., Leslie S.J., Megson I.L. Antioxidants in cardiovascular therapy: Panacea or false hope? *Front. Cardiovasc. Med.* 2015;2:29. doi: 10.3389/fcvm.2015.00029
5. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Gomez L., Wang H., Jaggi A.S., Downey J.M. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436

6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология*. 2004;(2):72–81.
- Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Antioxidants in complex therapy of atherosclerosis: pro et contra. *Kardiologiya = Cardiology*. 2004;(2):72–81. [In Russian].
7. Wang W., Kang P.M. Oxidative stress and antioxidant treatments in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1292. doi: 10.3390/antiox9121292
8. Jayakumar D., Narasimhan K.K.S., Perian-davan K. Triad role of hepcidin, ferroportin, and Nrf2 in cardiac iron metabolism: From health to disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021;69:126882. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126882
9. Shen Y., Liu X., Shi J., Wu X. Involvement of Nrf2 in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;125:496–502. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.190
10. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Tkachev V.O. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system as a pharmacological target. *Biochemistry (Mosc.)*. 2013;78(1):19–36. doi: 10.1134/S0006297913010033
11. Chen Q.M. Nrf2 for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress. *Trends Pharmacol. Sci.* 2021;42(9):729–744. doi: 10.1016/j.tips.2021.06.005
12. Ucar B.I., Ucar G., Saha S., Buttari B., Profumo E., Saso L. Pharmacological protection against ischemia-reperfusion injury by regulating the Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):823. doi: 10.3390/antiox10060823
13. Vashi R., Patel B.M. NRF2 in cardiovascular diseases: a ray of hope! *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(3):573–586. doi: 10.1007/s12265-020-10083-8
14. Sussan T.E., Jun J., Thimmulappa R., Bedja D., Antero M., Gabrielson K.L., Polotsky V.Y., Biswal S. Disruption of Nrf2, a key inducer of antioxidant defenses, attenuates ApoE-mediated atherosclerosis in mice. *PLoS ONE*. 2008;3(11):e3791. doi: 10.1371/journal.pone.0003791
15. Oleynik A.S., Kuprina T.S., Pevneva N.Y., Markov A.F., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Grigoriev I.A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates. *Rus. Chem. Bull.* 2007;58(6):1135–1143. doi: 10.1007/s11172-007-0172-3
16. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104
- Gaynutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between the antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104
17. Guha S., Roy S. Enhanced expression of SLC4A11 by tert-Butylhydroquinone is mediated by direct binding of Nrf2 to the promoter of SLC4A11. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;167:299–306. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.006
18. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oeltgen P.R. Activation of peripheral delta2-opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;907:174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302
19. Neckar J., Ostadal B., Kolar F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol. Res.* 2004;53(6):621–628.
20. Xiao C., Xia M.L., Wang J., Zhou X.R., Lou Y.Y., Tang L.H., Zhang F.J., Yang J.T., Qian L.B. Luteolin attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by modulating Nrf2 antioxidative function. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:2719252. doi: 10.1155/2019/2719252
21. Chen Y., Zhang X., Yang Y., Zhang L., Cui L., Zhang C., Chen R., Xie Y., He J., He W. Tert-butylhydroquinone enhanced angiogenesis and astrocyte activation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/heme oxygenase-1 after focal cerebral ischemia in mice. *Microvasc. Res.* 2019;126:103891. doi: 10.1016/j.mvr.2019.103891
22. Guerrero-Beltran C.E., Tapia E., Sanchez-Gonzalez D.J., Martinez-Martinez C.M., Cristobal-Garcia M., Pedraza-Chaverri J. Tert-Butylhydroquinone pretreatment protects kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Nephrol.* 2012;25(1):84–89. doi: 10.5301/JN.2011.8345
23. Fei L., Jingyuan X., Fangte L., Huijun D., Liu Y., Ren J., Jinyuan L., Linghui P. Preconditioning with rHMGB1 ameliorates lung ischemia-reperfusion injury by inhibiting alveolar macrophage pyroptosis via the Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):301. doi: 10.1186/s12967-020-02467-w
24. Zeng X.P., Li X.J., Zhang Q.Y., Liu Q.W., Li L., Xiong Y., He C.X., Wang Y.F., Ye Q.F. Tert-Butylhydroquinone protects liver against ischemia/reperfusion injury in rats through Nrf2-activating anti-oxidative activity. *Transplant. Proc.* 2017;49(2):366–372. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.12.008
25. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyaeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new wa-

ter-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007;72(6):644–651. doi: 10.1134/S0006297907060077

26. Menshchikova E., Tkachev V., Lemza A., Sharkova T., Kandalintseva N., Vavilin V., Safronova O., Zenkov N. Water-soluble phenol TS-13 combats acute but not chronic inflammation. *Inflamm. Res.* 2014;63(9):729–740. doi: 10.1007/s00011-014-0746-0

27. Menshchikova E.B., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Zenkov N.K. Activation of autophagy and Nrf2 signaling in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells by novel monophenolic antioxidants. *Cell Tissue Biol.* 2019;13(2):85–92. doi: 10.1134/S1990519X1902007X

28. Menshchikova E.B., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Khrapova M.V., Zenkov N.K. The oral deliv-

ery of water-soluble phenol TS-13 ameliorates granuloma formation in an *in vivo* model of tuberculous granulomatous inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:6652775. doi: 10.1155/2021/6652775

29. Lacher S.E., Lee J.S., Wang X., Campbell M.R., Bell D.A., Slattery M. Beyond antioxidant genes in the ancient Nrf2 regulatory network. *Free Radic. Biol. Med.* 2015;88(Pt. B):452–465. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.044

30. Silva-Palacios A., Ostolga-Chavarria M., Buena-Chontal M., Garibay C., Hernandez-Resendiz S., Roldan F.J., Flores P.L., Luna-Lopez A., Konigsberg M., Zazueta C. 3-NP-induced Huntington's-like disease impairs Nrf2 activation without loss of cardiac function in aged rats. *Exp. Gerontol.* 2017;96:89–98. doi: 10.1016/j.exger.2017.06.009

Сведения об авторах:

Пётр Михайлович Кожин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com

Андрей Сергеевич Семенов, ORCID: 0000-0002-6991-4930, e-mail: hamkot@sibmail.com

Семен Евгеньевич Храпов, e-mail: semen.hrapov@gmail.com

Марина Валерьевна Храпова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: khrapova@centercem.ru

Лидия Петровна Ромаха, e-mail: lpromakh@centercem.ru

Наталья Валерьевна Кандалиничева, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Елена Брониславовна Меньщикова, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen@centercem.ru

Information about the authors:

Peter M. Kozhin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com

Andrey S. Sementsov, ORCID: 0000-0002-6991-4930, e-mail: hamkot@sibmail.com

Semen E. Khrapov, e-mail: semen.hrapov@gmail.com

Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067,

e-mail: khrapova@centercem.ru

Lidia P. Romakh, e-mail: lpromakh@centercem.ru

Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen@centercem.ru

Поступила в редакцию 20.09.2022

Принята к публикации 14.10.2022

Received 20.09.2022

Accepted 14.10.2022

Аполипопротеин А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением

Л.М. Поляков, М.В. Котова, Н.В. Трифонова, Е.И. Соловьева, Р.А. Князев

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

Резюме

Цель исследования – изучить активность лизосомальных хитиназ (хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы) в печени мышей на модели БЦЖ-индуцированного туберкулезного воспаления после внутривенного введения аполипопротеина А-I. **Материал и методы.** Исследование выполнено на мышках-самцах СВА массой 20–22 г. Диссеминированное туберкулезное воспаление моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения 0,5 мг вакцины БЦЖ. Активность хитиназ определяли с использованием флуоресцентных субстратов 4-метилумбеллиферил- β -D-N,N',N''-триацетилхитотриозида и 4-метилумбеллиферил-N-ацетил- β -D-глюкозаминидина. **Результаты и их обсуждение.** БЦЖ-инфицирование животных через 4 недели вызывало значительное увеличение активности эндогенных хитиназ по сравнению с контрольной группой. Так, активность хитотриозидазы повышалась в 3,05 раза ($p < 0,001$), β -глюкозаминидазы – в 1,76 раза ($p < 0,01$). Внутривенное введение животным аполипопротеина А-I на фоне БЦЖ-инфицирования ингибировало повышенную активность ферментов, величины достоверно не отличались от контрольных значений. **Заключение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют о способности аполипопротеина А-I снижать повышенную активность эндогенных лизосомальных хитиназ в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Ключевые слова: аполипопротеин А-I, туберкулезное воспаление, БЦЖ, лизосомальные хитиназы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер 122032300152-3) с использованием оборудования ЦКП «Спектрометрические измерения» и ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Поляков Л.М., e-mail plm@niibch.ru

Для цитирования: Поляков Л.М., Котова М.В., Трифонова Н.В., Соловьева Е.И., Князев Р.А. Аполипопротеин А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):45–50. doi: 10.18699/SSMJ20220605

Apolipoprotein A-I inhibits the increased activities of chitotriosidase and β -glucosaminidase in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation

L.M. Polyakov, M.V. Kotova, N.V. Trifonova, E.I. Soloveva, R.A. Knyasev

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

Abstract

The aim of the investigation was to study the activity of lysosomal chitinases (chitotriosidase and β -glucosaminidase) in the liver of mice using a model of BCG-induced tuberculous inflammation after intravenous administration of apolipoprotein A-I. **Material and methods.** The study was carried out on male CBA mice weighing 20–22 g. Disseminated tuberculous inflammation was modeled by a single intraperitoneal injection of 0.5 mg of BCG vaccine. The activity of chitinases was determined using fluorescent substrates 4-methylumbelliferyl β -D-N,N',N''-triacylchitotrioside and 4-methylumbelliferyl N-acetyl- β -D-glucosaminide. **Results and discussion.** BCG-infection of animals after 4 weeks caused a significant increase in the activity of endogenous chitinases in comparison with the control group: chitotriosidase – 3.05 times ($p < 0.001$), β -glucosaminidase – 1.76 times ($p < 0.01$). Intravenous administration of apolipoprotein A-I to animals against the background of BCG infection inhibited the increased enzyme activity, values did not significantly differ from the control values. **Conclusions.** The results of these studies indicate the ability of apolipoprotein A-I to reduce the increased activity of endogenous lysosomal chitinases in the liver of mice with BCG-induced tuberculous inflammation.

Key words: apolipoprotein A-I, tuberculous inflammation, BCG, lysosomal chitinases.

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

Financing: The study was conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (registration number 122032300152-3) using the equipment of the Common Use Centers “Spectrometric Measurements” and “Proteomic Analysis”, supported by funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement number 075-15-2021-691).

Correspondence author: Polyakov L.M., e-mail plm@niibch.ru

Citation: Polyakov L.M., Kotova M.V., Trifonova N.B., Soloveva E.I., Knyasev R.A. Apolipoprotein A-I inhibits the increased activities of chitotriosidase and β -glucosaminidase in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):45–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220605

Введение

Лечение туберкулеза осуществляется, как известно, на основе полихимиотерапии, направленной на уничтожение микобактерий. Однако несмотря на использование новейших препаратов, лечение данного заболевания является сложным и длительным процессом. Одной из причин является способность микобактерии препятствовать образованию вторичных лизосом, что нарушает фагоцитарные и антигенпрезентирующие функции макрофагов и дает возможность возбудителю длительно персистировать в клетке, используя ее как нишу для собственной репликации.

Среди факторов, продуцируемых микобактериями и препятствующих фагосомно-лизосомному слиянию, можно назвать Rab-эффекторы [1]. Микобактерии предотвращают превращение Rab на своих фагосомах, останавливают биогенез фаголизосом, что позволяет им избегать прямых биоцидных механизмов макрофагов и блокировать эффективный процессинг и презентацию антигена. Другим таким фактором является липополисахаридный компонент клеточной оболочки липоарабиноманнан, связанный с плазматической мембраной, пронизывающий клеточную стенку и выходящий на ее поверхность. В этом отношении он похож на тейхоевые кислоты грамположительных бактерий или липополисахарид-

ный О-антиген грамотрицательных бактерий [2, 3]. Понимание данных процессов может дать новые цели для фармакологического вмешательства при лечении туберкулеза.

В исследовании на мышах с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением нами показана способность аполипопротеина А-I (апо А-I) в комплексе с изониазидом повышать активность лизосомальных гидролитических ферментов, сниженную под влиянием микобактерий [4]. Поскольку незавершенность фагоцитоза при туберкулезе может быть обусловлена и этими механизмами, в том числе неадекватной активностью гидролаз [5], целью настоящего исследования явилось изучение влияния апо А-I на активность лизосомальных хитиназ у мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Материал и методы

Исследование выполнено на мышах-самцах СВА массой 20–22 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с принципами гуманности, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Диссеминированное туберкулезное воспаление моделировали путем однократно-

го внутрибрюшинного введения 0,5 мг вакцины БЦЖ («Микроген», г. Ставрополь) в 1 мл физиологического раствора. Развитие устойчиво воспроизводимой модели туберкулезного воспаления тестировали через 14 дней путем морфологического исследования паренхиматозных органов. При изучении в световом микроскопе образцов ткани мышей наблюдали формирующиеся гранулемы в печени и легких (до 20–30 клеток), состоящие преимущественно из макрофагов и лимфоцитов (данные не приведены). В селезенке отмечалась лимфоидная и макрофагальная гиперплазия. Окрашивание по Цилю – Нильсену показало наличие микобактерий в очагах инфекции, наиболее выраженное в легких и забрюшинной жировой клетчатке. Через 1 месяц после введения вакцины БЦЖ размер гранул увеличивался до 50–60 клеток, среди них появлялись эпителиоидно-клеточные, а также смешанно-клеточные гранулемы, образованные эпителиоидными клетками, макрофагами и лимфоцитами. Мыши были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой: 1) контрольная группа; 2) БЦЖ-инфицированные животные; 3) БЦЖ-инфицированные животные с внутривенным введением апо А-I.

Апо А-I выделяли из липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) плазмы крови человека описанным нами ранее способом [6]. Внутривенное введение апо А-I начинали через две недели после инфицирования и проводили в течение последующих двух недель. Апо А-I вводили в одну из хвостовых вен 2 раза в неделю в количестве 200 мкг в 100 мкл физиологического раствора. Контрольным (здоровым) животным вводили равный объем физиологического раствора. Для выделения фракции лизосом использовали печеночный гомогенат с учетом рекомендаций, позволяющих обеспечить максимальное сохранение их целостности [6].

Ферментативную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы определяли с исполь-

зованием в качестве субстратов соответственно 4-метилумбеллиферил- β -D-N,N',N''-триацетилхитотриозида и 4-метилумбеллиферил-N-ацетил- β -D-глюкозаминидина (Sigma-Aldrich, США) [7, 8] на спектрофлуориметре RF-5301PC (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 365 нм и эмиссии 465 нм. Концентрацию белка определяли методом Лоури на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Fisher Scientific, США). Спектротрические измерения проводились в ЦКП на базе НИИ биохимии ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. Сравнения между группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в формате: среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Активность лизосомальных хитиназ (хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы) в печени мышей с туберкулезным воспалением представлена в таблице. Обращают на себя внимание различия уже в контрольной группе животных: активность β -глюкозаминидазы в 2 раза превышала величину активности хитотриозидазы.

Инфицирование животных вакциной БЦЖ вызывало через 4 недели значительное увеличение активности обеих хитиназ по сравнению с контрольной группой. Так, активность хитотриозидазы повышалась в 3,05 раза ($p < 0,001$), β -глюкозаминидазы – в 1,76 раза ($p < 0,01$). Внутривенное введение животным апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования препятствовало значительному увеличению активности обеих лизосомальных хитиназ, величины достоверно не отличались от контрольных значений. Следует подчеркнуть, что активность ферментов у мышей с внутривенным введением апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования была значимо ниже соот-

Активность лизосомальных хитиназ у мышей в контроле, у мышей с туберкулезным воспалением и при внутривенном введении апо А-I на фоне воспаления

Activity of lysosomal chitinases in mice in control, in mice with tuberculous inflammation and after intravenous administration of apo A-I against the background of inflammation

Активность фермента, нмоль метилумбеллиферила / мг белка в час)	Группа		
	Контроль	БЦЖ	БЦЖ + апо А-I
Хитотриозидаза	10,41 $\pm$ 1,39	31,72 $\pm$ 2,68*	17,83 $\pm$ 1,84#
β -Глюкозаминидаза	20,72 $\pm$ 1,89	37,06 $\pm$ 2,39*	26,17 $\pm$ 2,37#

Примечание. Обозначены статистически значимые (при $p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей групп контроля (*) и БЦЖ-инфицированных животных (#).

ветствующих показателей в группе животных с БЦЖ-инфицированием без введения апо А-I.

Обсуждение

Хитиназы, или 1,4- β -поли-N-ацетилглюкозаминидазы (КФ 3.2.1.14), представляют собой эндогликозилгидролазы, относятся к семейству 18-гликозилгидроксилаз (GH18), катализируют деградацию хитина и хитодекстринов, отщепляя хитоолигосахариды длиной от 2 до 6 N-ацетилглюкозаминовых остатков. Хитиназы экспрессируются у млекопитающих, включая человека и мышей. Они относятся к группе О-гликозидных гидролаз, расщепляющих гликозидную связь между двумя или более углеводными остатками или между углеводным и неуглеводным компонентами. В зависимости от механизма действия хитиназы могут быть классифицированы как эндохитиназы и экзохитиназы (соответственно эндо- или экзолитические). Эндохитиназы включают хитотриозидазу, или хитиназу-1 (CHIT1) [10], и кислую хитиназу (N-ацетил- β -D-глюкозаминидазу) млекопитающих (NAG, или CHIA) [11].

Хитотриозидаза – первая из открытых и охарактеризованных хитиназ млекопитающих. Кодированный ее ген расположен на хромосоме 1 (q31-q32). Фермент является потенциальным биомаркером активированных макрофагов в тканях, следовательно, играет значительную роль в проявлении как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Хитотриозидаза, отражая активность макрофагальной системы, принимает участие не только в системе защиты человека от паразитов, но и является биологическим маркером при лизосомных болезнях накопления, опухолевых (рак молочной железы), наследственных (бета-талассемия), инфекционных (туберкулез) и других (саркоидоз, атеросклероз) заболеваниях [12, 13].

Кислая хитиназа млекопитающих присутствует во многих тканях организма и является наиболее активным ферментом из всех лизосомальных глюкозидаз. Эта истинная хитиназа кодируется геном, расположенным на хромосоме 1 (1q13-1e21.3), содержит N-концевой каталитический домен и экспрессируется во многих тканях, но главным образом в легких (эпителиальных клетках дыхательных путей) и желудочно-кишечном тракте. Фермент кислотоустойчив, имеет оптимальный pH 2,0, поэтому способен хорошо функционировать в суровых условиях желудочной среды [14].

В нашей работе, прежде всего, следует обратить внимание на различия в уровнях активностей хитиназ в контрольной группе животных (см. та-

блицу). Этот факт может иметь свое объяснение, поскольку лизосомальная β -глюкозаминидаза, присутствующая во многих тканях, является наиболее активным ферментом из всех гидролаз, обнаруженных в лизосомах клеток органов и тканей человека [9]. В отношении хитотриозидазы следует сказать, что имеются убедительные доказательства об очень низкой активности фермента в клетках организма здоровой популяции людей [15].

Как уже подчеркивалось, в литературе существует достаточно работ, указывающих на потенциальную роль хитиназ как биомаркеров острых и хронических воспалительных заболеваний. В нашей работе БЦЖ-инфицирование вызывало увеличение активности обеих лизосомальных хитиназ по сравнению с контролем. Один из возможных механизмов активации хитотриозидазы микобактериями – индукция бактериальным пептидогликановым продуктом мурамилдипептидом сигнального пути NOD2, который контролирует экспрессию фермента в макрофагах [11]. Так, показано повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови больных с различными формами туберкулеза легких по сравнению со здоровыми людьми [13, 16]. Увеличение активности β -глюкозаминидазы в 1,76 раза при БЦЖ-инфицировании можно объяснить тем, что этот фермент тесным образом связан с многими патофизиологическими состояниями, в том числе воспалением, действуя либо непосредственно в качестве хемотаксического агента, либо косвенно, индуцируя другие хемокины, которые привлекают Th2-клетки, макрофаги и эозинофилы в инфекционный очаг [17].

Внутривенное введение животным апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования предотвращало значительное увеличение ферментативной активности эндогенных хитиназ. Полученные данные свидетельствуют о том, что апо А-I способен оказывать противовоспалительный эффект, снижая гиперактивность макрофагов, что проявлялось уменьшением ферментативной активности обеих хитиназ. Показано также, что апо А-I подавляет провоспалительную передачу сигналов в макрофагах, предотвращая транслокацию TRAF-6 в липидные рафты посредством ABCA1-зависимой регуляции оттока свободного холестерина [18, 19]. Об этом говорят и полученные ранее нами данные о выраженном ингибирующем влиянии ЛПВП на внутриклеточное содержание ИЛ-1 β в перитонеальных макрофагах мышей с асцитной НА-1 гепатомой [20], а также результаты исследования N. Нука et al. [21], которые показали, что сыворотка здоровых людей снижает продукцию ФНО- α и ИЛ-1 β . Ингибирующий эффект был

опосредован апо А-I – основным структурным компонентом ЛПВП. Апо А-I нейтрализует провоспалительную активность С-реактивного белка, являясь своего рода отрицательным маркером воспалительного процесса [22, 23]. Обнаруженные факты находят отражение в описанных в литературе для *E. coli* и отдельных видов стафилококков антимикробных свойствах апо А-I [24], которые могут быть обусловлены взаимодействием амфипатных областей молекулы белка с липополисахаридами клеточной стенки бактерий. Таким образом, данные литературы и собственные результаты свидетельствуют о противовоспалительных эффектах апо А-I, в том числе проявляющихся способностью снижать повышенную активность эндогенных лизосомальных хитиназ у мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Выводы

БЦЖ-индуцированное туберкулезное воспаление вызывало значительное увеличение активности эндогенных лизосомальных хитиназ по сравнению с контролем. Активность хитотриозидазы повышалась в 3,05 раза ($p < 0,001$), активность β -глюкозаминидазы – в 1,76 раза ($p < 0,01$).

Внутривенное введение животным апо А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Список литературы / References

1. Vergne I., Chua J., Lee H., Lucas M., Belisle J., Deretic V. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(11):4033–4038. doi: 10.1073/pnas.0409716102
2. Hmama Z., Sendide K., Talal A., Garcia R., Dobos K., Reiner N.E. Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipoarabinomannan and rescue by an α ,25-dihydroxyvitamin D3-phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Cell. Sci.* 2004;117(Pt 10):2131–2140. doi: 10.1242/jcs.01072
3. Pandit S., Roy S., Pillai J., Banerjee S. Formulation and intracellular trafficking of lipid-drug conjugate nanoparticles containing a hydrophilic antitubercular drug for improved intracellular delivery to human macrophages. *ACS Omega*. 2020;5(9):4433–4448. doi: 10.1021/acsomega.9b03523
4. Суменкова Д.В., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Влияние комплекса изониазида с аполипопротеином А-I на активность ферментов лизосом у мышей с

моделью туберкулезного воспаления. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2012;75(11):28–30.

Sumenkova D.V., Polyakov L.M., Panin L.E. Influence of isoniazid complex with A-I apolipoprotein on activity of lysosomal enzymes in mice with tuberculous inflammation model. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(1):29–32. [In Russian].

5. Chua J., Vergne I., Master S., Deretic V. A tale of two lipids: *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest. *Curr. Opin. Microbiol.* 2004;7(1):71–77. doi: 10.1016/j.mib.2003.12.011

6. Поляков Л.М., Князев Р.А., Котова М.В., Русских Г.С., Соловьева Е.И., Рябченко А.В. Аполипопротеин А-I повышает активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):51–55. doi: 10.18699/SSMJ20210605

Polyakov L.M., Knyazev R.A., Kotova M.V., Russkikh G.S., Solov'eva E.I., Ryabchenko A.V. Apolipoprotein A-I increases the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):51–55. doi:10.18699/SSMJ20210605

7. Hollak C.E., van Weely S., van Oers M.H., Aerts J.M. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest.* 1994;93(3):1288–1292. doi: 10.1172/JCI117084

8. Tronsmo A., Harman G.E. Detection and quantification of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, chitobiosidase, and endochitinase in solutions and on gels. *Anal. Biochem.* 1993;208(1):74–79. doi: 10.1006/abio.1993.1010

9. Jungbauer C.G., Uecer E., Stadler S., Birner C., Buchner S., Maier L.S., Luchner A. N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(6):490–498. doi: 10.1111/nep.12632

10. Kim D.H., Park H.J., Lim S., Lee H.G., Koo J.H., Lee H.G., Choi J.O., Oh J.H., Ha S.J., Min-Jong K., ... Choi J.M. Regulation of chitinase-3-like-1 in T cell elicits Th1 nad cytotoxic responses to inhibit lung metastasis. *Nat. Commun.* 2018;9(1):503. doi: 10.1038/s41467-017-02731-6

11. Turk J., Şahutoğlu A.S., Hatice H., Frese S.A., Karav S. Structural insights of two novel N-acetylglucosaminidase enzymes through in silico methods. *Turk. J. Chem.* 2020;44(6):1703–1712. doi: 10.3906/kim-2006-19

12. Elmonem M.A., van den Heuvel L.P., Levchenko E.N. Immunomodulatory effects of chitotriosidase enzyme. *Enzyme Res.* 2016; 2016:2682680. doi: 10.1155/2016/2682680

13. Tasci C., Tapan S., Ozkaya S., Demirel E., Deniz O., Balkan A., Ozkan M., Inan I., Kurt I., Bilgic H.

Efficacy of serum chitotriosidase activity in early treatment of patients with active tuberculosis and a negative sputum smear. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2012;8:369–372. doi: 10.2147/tcrm.s31752

14. Boot R.G., Blommaert E.F., Swart E., Ghauri-van der Vlugt K., Bijl N., Moe C., Place A., Aerts J.M. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J. Biol. Chem.* 2001;276(9):6770–6778. doi: 10.1074/jbc.M009886200

15. Boot R.G., Renkema G.H., Verhoek M., Strijland A., Blik J., de Meulemeester T.M., Mannens M.M., Aerts J.M. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J. Biol. Chem.* 1998;273(40):25680–25685. doi: 10.1074/jbc.273.40.25680

16. Bargagli E., Margollicci M., Nikiforakis N., Luddi A., Perrone A., Grosso S., Rottoli G. Chitotriosidase activity in the serum of patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Respiration.* 2007;74(5):548–552. doi: 10.1159/000100555

17. Zhu Z., Zheng T., Homer R.J., Kim Y.K., Chen N.Y., Cohn L., Qutayba H.Q., Elias J.A. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science.* 2004;304(5677):1678–1682. doi: 10.1126/science.1095336

18. di Rosa M., Brundo V.M., Malaguarnera L. New insights on chitinases immunologic activities. *World J. Immunol.* 2016;6(2):96–104. doi: 10.4049/jimmunol.172.3.181

19. Yin K., Chen W.J., Zhou Z.G., Zhao G.J., Lv Y.C., Ouyang X.P., Yu X.H., Fu Y., Jiang Z.S.,

Tang C.K. Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling via ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012;19(9):823–836. doi: 10.5551/jat.12823

20. Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Panin L.E. Effect of plasma lipoproteins and their complexes with polysaccharides on interleukin-1 β concentration in macrophages of mice with HA-1 ascitic hepatoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009;147(4):466–468. doi: 10.1007/s10517-009-0557-4

21. Hyka N., Dayer J.M., Modoux C., Kohno T., Edwards C.K., Roux-Lombard P., Burger D. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood.* 2001;97(8):2381–2389. doi: 10.1182/blood.v97.8.2381

22. Wadham C., Albanese N., Roberts J., Wang L., Bagley C.J., Gamble J.R., Rye K.A., Barter P.J., Vadas M.A., Xia P. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation.* 2004;109(17):2116–2122. doi: 10.1161/01.CIR.0000127419.45975.26

23. Burger D., Dayer J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun. Rev.* 2002;1(1–2):111–117. doi: 10.1016/s1568-9972(01)00018-0

24. Tada N., Sakamoto T., Kagami A., Mochizuk K., Kurosaka K. Antimicrobial activity of lipoprotein particles containing apolipoprotein A1. *Mol. Cell. Biochem.* 1993;119(1–2):171–178. doi: 10.1007/BF00926868

Сведения об авторах:

Лев Михайлович Поляков, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

Мария Владимировна Котова, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Наталья Владимировна Трифонова, e-mail: ibch@niibch.ru

Елена Игоревна Соловьева, e-mail: klena01@gmail.com

Роман Александрович Князев, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Information about the authors:

Lev M. Polyakov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

Mariya V. Kotova, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Natalia V. Trifonova, e-mail: ibch@niibch.ru

Elena I. Soloveva, e-mail: klena01@gmail.com

Roman A. Knyazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Поступила в редакцию 30.09.2022

После доработки 21.10.2022

Принята к публикации 27.10.2022

Received 30.09.2022

Revision received 21.10.2022

Accepted 27.10.2022

Оригинальное исследование / Research article

Особенности создания базы данных нейроонкологических 3D МРТ-изображений для обучения искусственного интеллекта

Е.В. Амелина¹, А.Ю. Летягин^{1,3}, Б.Н. Тучинов¹, Н.Ю. Толстокулаков¹, М.Е. Амелин^{1,2},
Е.Н. Павловский¹, В.В. Гроза¹, С.К. Голушко¹

¹ Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Федеральное нейрохирургическое отделение Минздрава России
630048, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

³ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Исследование направлено на анализ современных подходов к организации и методологии проектирования базы данных визуализации, построенной на основе компьютерного зрения. Такие подходы необходимы для эффективной разработки диагностических систем с использованием искусственного интеллекта (ИИ). Обязательным условием для этого является качественный набор обучающих данных. **Материал и методы.** В статье представлена технология создания аннотированной базы данных (SBT Dataset), содержащей около 1000 клинических случаев на основе архивных данных ФГБУ «Федеральное нейрохирургическое отделение», Новосибирск, Россия, включая сведения о пациентах с астроцитомой, глиобластомой, менингиомой, невриномой и больных с метастазами соматических опухолей. Каждый случай представлен предоперационной МРТ. **Результаты и их обсуждение.** Построен набор данных (набор данных SBT), содержащий сегментированные 3D МРТ-изображения пяти типов опухолей головного мозга с общим количеством проверенных наблюдений 991. Используются четыре последовательности МРТ – T1-WI, T1C (с Gd-контрастом), T2-WI и T2-FLAIR с гистологическим и гистохимическим послеоперационным подтверждением. Сегментация опухолей с проверкой границ элементов ядра опухоли и перифокального отека одобрена двумя аттестованными опытными нейрорадиологами. **Вывод.** База данных, построенная в ходе исследования, по своему объему и уровню качества (верификации) сравнима с современными наиболее популярными в мире базами данных. Предложенные в статье методологические подходы направлены на разработку высококачественных медицинских систем компьютерного зрения. База данных использовалась для создания систем искусственного интеллекта с функциями «помощника врача» по предоперационной МРТ-диагностике в нейрохирургии.

Ключевые слова: МРТ, нейроонкология, искусственный интеллект, сегментация опухоли, классификация опухолей головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено в рамках проекта РФФИ № 19-29-01103.

Автор для переписки: Летягин А.Ю., e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Для цитирования: Амелина Е.В., Летягин А.Ю., Тучинов Б.Н., Толстокулаков Н.Ю., Амелин М.Е., Павловский Е.Н., Гроза В.В., Голушко С.К. Особенности создания базы данных нейроонкологических 3D МРТ-изображений для обучения искусственного интеллекта. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):51–59. doi: 10.18699/SSMJ20220606

Specific features of designing a database for neuro-oncological 3D MRI images to be used in training artificial intelligence

E.V. Amelina¹, A.Yu. Letyagin^{1,3}, B.N. Tuchinov¹, N.Yu. Tolstokulakov¹, M.E. Amelin^{1,2}, E.N. Pavlovsky¹, V.V. Groza¹, S.K. Golushko¹

¹ Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

² Federal Neurosurgical Center of the Minzdrav of Russia

630048, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 132/1

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –

Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The research was aimed at analyzing current approaches to the organization and design methodology of visualization database built on the basis of computer vision. Such approaches are necessary for effective development of diagnostic systems using artificial intelligence (AI). A training data set of high quality is a mandatory prerequisite for that. **Material and methods.** The paper presents the technology for designing an annotated database (SBT Dataset) that contains about 1000 clinical cases based on the archived data acquired by the Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia including data on patients with astrocytoma, glioblastoma, meningioma, neurinoma, and patients with metastases of somatic tumors. Each case is represented by a preoperative MRI. **The Results and discussion.** The dataset was built (SBT Dataset) containing segmented 3D MRI images of 5 types of brain tumors with 991 verified observations. Each case is represented by four MRI sequences T1-WI, T1C (with Gd-contrast), T2-WI and T2-FLAIR with histological and histochemical postoperative confirmation. Tumors segmentation with verification of the tumor core elements boundaries and perifocal edema was approved by two certified experienced neuroradiologists. **Conclusion.** The database built during the research is comparable in its volume and quality (verification level) with the state-of-the-art databases. The methodological approaches proposed in this paper were focused on designing the high-quality medical computer vision systems. The database was used to create artificial intelligence systems with the “physician assistant” functions for preoperative MRI diagnostics in neurosurgery.

Key words: MRI, neuro-oncology, artificial intelligence, tumor segmentation, classification of brain tumors.

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

Financing: The research was supported by RFBR project No. 19-29-01103.

Correspondence author: Letyagin A.Yu., e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Citation: Amelina E.V., Letyagin A.Yu., Tuchinov B.N., Tolstokulakov N.Yu., Amelin M.E., Pavlovsky E.N., Groza V.V., Golushko S.K. Specific features of designing a database for neuro-oncological 3D MRI images to be used in training artificial intelligence. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):51–59. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220606

Введение

В рамках процесса ручного обнаружения патологии радиологи полагаются на перцептивные навыки для выявления возможных аномалий, а затем на когнитивные навыки для подтверждения или отклонения полученных результатов. Специалисты визуально «сканируют» пакеты изображений, периодически корректируя плоскость обзора, ширину окна, уровень яркости/контрастности, учитывая технические параметры настройки МРТ-сканирования. Опираясь на знания, опыт и понимание нормальной рентгеноанатомии, радиологи получают возможность выявления аномалий на основе системы биомаркеров (изменения

интенсивности визуализации, появления необычных паттернов и др.).

Исследования показывают, что квалифицированный радиолог должен успеть интерпретировать одно изображение за 3–4 секунды в течение 8-часового рабочего дня, чтобы выполнить требования по рабочей нагрузке [1]. Поскольку современные нейрорадиологические МРТ-протоколы включают до 800–1500 томограмм, и их необходимо оценить визуально, то принятие решений в условиях неопределенности приводит к неизбежным ошибкам. Ошибки в пределах 3,5 % эксперт-радиолог делает при темпе показа 1–2 кадра в минуту и, безусловно, выигрывает у машины, но

за 8 часов работы – это не более 1000 изображений (не более 8–10 пакетов томограмм среднего качества). При повышении темпа до 10 кадров в минуту у человека ослабевает реакция, нарастает утомляемость, что приводит к значительному браку в работе, который вполне может превышать «допустимые» 5 %.

Автоматизация и развитие технологий искусственного интеллекта (ИИ) смещают радиологию с субъективного восприятия в количественно вычисляемую область. Современная радиология зависит от количественной оценки параметров МРТ-изображений, они важны для выявления, характеристики или мониторинга заболеваний. С другой стороны, интегрированный компонент ИИ в процессе визуализации повысит эффективность, сократит ошибки и минимизирует ручной ввод данных, предоставляя врачам-радиологам предварительно отобранные изображения и идентифицированные объекты и функции в режиме «помощника врача».

Одним из наиболее критических и важных этапов при разработке приложений ИИ для анализа медицинских изображений является этап создания обучающей выборки – базы данных изображений с максимально точными разметками интересующих объектов. Качественно подготовленная база является необходимым условием получения корректного результата.

Цель работы – проанализировать организационно-методические подходы к формированию базы визуализационных данных, подготовленных авторами статьи в рамках выполнения проекта РФФИ № 19-29-01103 по разработке технологии персонализированной диагностики и выработки рекомендаций по хирургическому лечению нейроонкологических заболеваний с применением методов нейровизуализации на основе систем искусственного интеллекта (глубокого машинного обучения).

Материал и методы

Перед формированием базы данных МРТ-изображений выполнен анализ распространенности различных типов первичных опухолей. Выбраны четыре наиболее распространенных типа: астроцитомы, глиобластомы, менингиомы и невриномы. Из рассмотрения исключены аденомы гипофиза в силу их специфической визуализации. На последнем этапе проекта в базу включены метастазы аденокарцином.

В ходе совместной работы радиологов и нейрохирургов определены ключевые характеристики пациента, диагноза, операционного вмешательства, необходимые для корректного

формирования базы. Требования к сопровождающей информации определялись вопросами, которые задавались в ходе исследования. Минимальный набор включал в себя возраст, пол пациента, результаты иммуногистохимического и патогистологического исследования. Тип опухоли фиксировали по 5-й редакции классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС [2] без разделения по генетическим типам, а для метастазов учитывался источник онкозаболевания по классификации TNM.

Первый этап формирования базы связан с отбором случаев из источников данных клинической базы исследования, в данной ситуации – Федерального центра нейрохирургии (г. Новосибирск), специализирующегося на нейрохирургических операциях, в том числе при онкологии головного мозга. Высокая квалификация нейрохирургов и наличие практики «с обратной связью» у радиологов, которые принимали активное участие в формировании базы, обеспечили ее разнообразное и качественное наполнение. Предварительная обработка базы пациентов помогла отобрать только интересующие случаи с гистологически подтвержденными диагнозами. Таким образом была сформирована текстовая часть базы.

Второй этап включал выгрузку томограмм в формате DICOM по интересующим пациентам по соответствующим датам из госпитальной базы. Обязательно проводился анализ каждой серии на предмет наличия всех необходимых МРТ-последовательностей и качества изображений. Перед выгрузкой важно установить требования к минимально допустимому количеству и качеству снимков. В случае наличия нескольких томографов нужно определиться, будет ли использоваться один конкретный томограф или нужно обеспечить наличие снимков с нескольких аппаратов. При этом важно, чтобы каждая нозология была «представлена» для всех видов аппаратов.

В рамках нашего исследования томограммы были получены с использованием магнитно-резонансного сканера 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens AG, Германия) и, в некоторых случаях, 3 Тл (Ingenia, Philips, Нидерланды).

МРТ-последовательности, включенные в стандартные пакеты исследований при планировании операции на головном мозге по поводу онкообразования, включали предконтрастное T1-взвешенное изображение (T1), постконтрастное T1-взвешенное изображение (T1C), T2-взвешенное изображение (T2), T2-взвешенные изображения с технологией инверсии-восстановления с ослаблением сигнала от жидкости (FLAIR) и диффузионно-взвешенные изображения (DWI). Нами в рамках проекта для обучения

нейросети выбраны последовательности T1, T1C, T2 и FLAIR, а DWI использовался экспертами для разрешения спорных вопросов.

После формирования базы на *третьем этапе* происходит анонимизация данных. Поскольку термин «анонимизированные данные» понимается неоднозначно, то в контексте подобных проектов следует, скорее, говорить о псевдонимизации данных. Согласно параграфу 5 ст. 4 GDPR [3], «псевдонимизация» – это обработка персональных данных таким образом, что их больше невозможно отнести к конкретному субъекту данных без использования дополнительной информации, при условии, что такая дополнительная информация хранится отдельно, и в отношении нее приняты технические и организационные меры, предотвращающие ее отнесение идентифицированному или идентифицируемому физическому лицу.

В российском законодательстве используется понятие «обезличивания». В соответствии со ст. 3 ФЗ-152 «обезличивание персональных данных — действия, в результате которых становится невозможным без использования дополнительной информации определить принадлежность персональных данных конкретному субъекту персональных данных». Для выполнения данной процедуры применяются специальные программы/обработки, которые убирают всю персональную информацию из текста аннотаций снимков. Таблица соответствия при этом остается на клинической базе, где хранится с учетом требований по охране персональных данных. Однако при работе с 3D-массивами МРТ головы возможно восстановление личности по поверхностному рендеренгу («слепок») головы и лица пациента. Поэтому мы сочли необходимым внести еще один этап обезличивания, связанный уже с редактированием собственно томограмм, – убирание данных о рельефе лица (т.е. удаление всех вокселей изображения, расположенных латеральнее костей мозгового черепа). В итоге сформирована база с анонимизированными данными, подготовленная к передаче исследователям для дальнейшей подготовки, схема которой представлена на рис. 1.

Обработка данных на *четвертом этапе* включает устранение артефактов томограмм, это может быть как ручная корректировка снимков, так и различные обработки, включающие исключение неравномерности магнитного поля, артефактов от движения пациента во время съемки и т.д.

На *пятом этапе* происходит «регистрация изображений» – как одного пациента, так и, возможно, нескольких – к некоторому «эталонному» изображению. «Регистрация изображений» – это процесс наложения двух или более изображе-



Рис. 1. Подготовка базы (этапы)

Fig. 1. Base preparation (stages)

ний одной и той же сцены, сделанных в разное время, с разных точек съемки и/или разными датчиками, она геометрически выравнивает два изображения – неподвижное и движущееся. Для МРТ-последовательностей, полученных в рамках одной съемки, нужно исключить возможное смещение головы пациента (за счет дыхания, произвольных и произвольных движений). По нашему опыту, это необходимо делать для всех обследуемых, так как «на глаз» достаточно сложно оценить наличие смещения, а попиксельное совпадение объектов на серийных томограммах важно для корректного обнаружения и сегментации (очерчивания границ) патологии. Если в базе были томограммы с нескольких МРТ-сканеров, то выполнялась регистрация к «эталонному» изображению. Это обеспечивало одинаковое положение и сходные размеры объекта интереса. На рис. 2 представлена схема регистрации изображений, используемая в рамках нашего проекта.

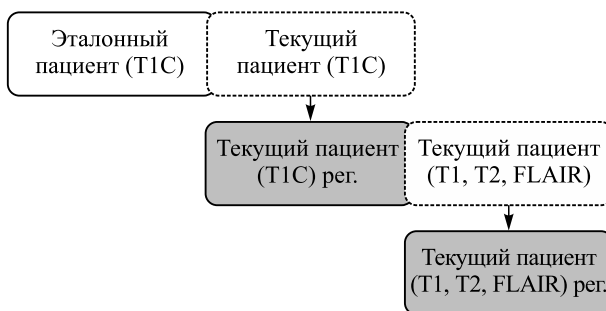


Рис. 2. Схема регистрации изображений

Fig. 2. Image registration scheme

При этом заранее был выбран «эталонный» пациент на основании критериев: высокое качество снимков, ровное расположение головы, отсутствие значимых искажений анатомии вследствие заболевания. Для регистрации к эталону выбрана последовательность T1C из-за максимального качества снимков (минимальный размер вокселя), максимальной контрастности всех маркеров, используемых для ориентировки алгоритмов регистрации. Разработанные процедуры регистрации изображений имеют достаточно много настроек по заданию функции отображения. Можно допустить «простой» поворот объекта как единого целого с возможностью сохранения размеров, так и разное масштабирование по различным осям (например, при наличии неизовоксельных пакетов томограмм). Могут быть использованы более сложные процедуры, которые допускают уже неравномерное изменение расстояний и углов для различных точек изображения. При регистрации к эталонному изображению у каждого пациента корректировалось только положение головы. При регистрации внутри серии акцент был сделан на максимально возможное совмещение снимков.

Шестой этап регистрации изображений – разметка (сегментация) – является самым сложным и трудоемким во всей процедуре подготовки данных. Он требует максимального вовлечения высококвалифицированных радиологов. Уже на этапе инициации проекта необходимо стандартизовать требования как к технической точности разметки, так и к параметрам выделения отдельных компонентов патологического очага, к сопутствующим перифокальным участкам с «переходными» изменениями, к параметрам анатомических структур, важных для решения задач исследования.

Для нашего проекта выделены следующие области интереса на основании важности для принятия решения о дальнейшей тактике нейрохирургического вмешательства:

- контрастированные опухолевые узлы – злокачественная ткань с высокой проницаемостью микрососудов – должны быть удалены как можно более тщательно во время операции;
- неконтрастируемые узлы – опухоль с еще не нарушенной проницаемостью микрососудов – должны быть удалены как можно более тщательно во время операции;
- кистозный компонент внутри злокачественных опухолей также требует удаления, так как стенки кист, как правило, содержат злокачественные клетки, а жидкий компонент может стать дополнительным источником прогрессирования опухоли, что усложняет хирургическую тактику;

– некротические локусы уже не представляют онкологической опасности, но также подлежат хирургическому удалению, насколько это технически возможно;

– область отека – хирургически не удаляется, как правило, это достаточно интактная ткань, которая при благоприятном течении полностью восстанавливается морфологически и функционально.

В силу сложности идентификации/дифференцировки кистозного компонента и некроза они были объединены в один класс (Necr). Таким образом, для ИИ-сегментации были выбраны следующие компоненты опухоли и связанного с ней отека: Necr – некроз и кистозный компонент (the necrotic tumor core), EnTu – поглощающая Gd-контраст опухолевая ткань (GD-enhancing tumor), NenTu – не поглощающая Gd-контраст опухолевая ткань (the non-enhancing tumor), Ed – перитуморальный отек (peritumoral edema).

Для разметки можно использовать различное программное обеспечение, предназначенное для сегментации изображений. Существует достаточно много платных приложений, которые совмещают функции просмотра изображений и функции системы управления базой данных с различными инструментами, в том числе на основе ИИ, настроенных для сегментации отдельных видов заболеваний. Среди бесплатных можно выделить два наиболее популярных продукта: ITK-snap [4] (<http://www.itksnap.org>) и 3D Slicer [5] (<https://www.slicer.org/>). В части случаев использовалась разработанная и специально обученная нами нейросеть для предварительной разметки нейроонкологических томограмм, с последующей валидацией результатов сегментации специалистами-радиологами. С ростом обучающей выборки автоматизированный подход позволяет экономить время. Комбинируя различные виды инструментов, можно достичь скорости разметки одного 3D пакета 5 мин, но в случаях, когда работать приходится с каждым срезом отдельно (2D пакет), время разметки может достичь 2–4 часов.

Седьмой этап включал согласование полученной разметки с экспертами. В нашем случае их было два: ведущий радиолог Федерального центра нейрохирургии г. Новосибирска и эксперт-радиолог с обширным опытом работы по анализу МРТ-изображений головного мозга в норме и в широком диапазоне неврологических, сосудистых, травматологических и онкологических патологий.

На восьмом этапе проводилась корректировка разметки по замечаниям экспертов. Два последних этапа повторялись до тех пор, пока оба

эксперта не приходили к единому мнению по поводу корректности разметки.

Девятый этап включал сохранение итоговой разметки и последовательностей в базу данных размеченных изображений. Для этого использовался формат NifTI, достаточно широко применяющийся для хранения данных подобного типа. Параллельно поддерживалась сопроводительная база с описанием случаев, диагнозами, примечаниями по разметке.

Результаты

В настоящее время получена, анонимизирована и зарегистрирована (сведена в базу данных Siberian Brain Tumor Dataset, SBT Dataset) клиническая информация о 991 пациенте нейрохирургического профиля с полностью верифицированными послеоперационными диагнозами (гистологически и иммуногистохимически); сегментированы (размечены границы компонентов опухолей) трехмерные МРТ-изображения головного мозга пациентов со следующими патологиями (до оперативного лечения): менингиома, невринома, глиобластома, астроцитомы, метастазы (рака молочной железы, почек, аденокарциномы легких, меланомы, рака матки, предстательной железы и др.). В табл. 1 представлено количество размеченных случаев и данные по возрасту пациентов.

Таблица 1. База данных SBT – количество размеченных случаев и данные о возрасте пациентов

Table 1. SBT database – number of tagged cases and patient age data

Тип объекта	<i>n</i>	Размеченных опухолей (до операции)	Возраст (лет), медиана (интерквартильный размах)
Астроцитомы	119	65	37 (31; 56)
Глиобластома	225	105	57 (48; 63)
Менингиома	283	150	58 (50; 64)
Невринома	238	125	53 (40; 59)
Метастазы	126	85	60 (52; 67)
ВСЕГО	991	530	

На рис. 3 приведены примеры ИИ-сегментации каждого типа опухоли с разметкой, согласованной с двумя экспертами. Аннотация контуров (масок): ткань опухоли, поглощающая Gd-контрастный препарат (красный), опухоль без контрастного усиления (синий), некротизированное ядро опухоли (зеленый) и перитуморальный отек (желтый).

Обсуждение

В табл. 2 приведена информация о базах данных, сопоставимых по характеру материала и на-

Таблица 2. Доступные базы данных по схожей тематике

Table 2. Available databases on similar topics

База данных	Опухоли, количество случаев	Наличие разметки опухоли	Примечание
Multimodal Brain Tumor Segmentation (BraTS) [6]	Глиобластома высокой степени злокачественности (GBM/HGG), глиома низкой степени злокачественности (LGG) – 660	Gd-контрастируемая часть опухоли, перитуморальный отек, некротическое ядро опухоли, неконтрастируемое ядро опухоли	Пакеты T1-ВИ, T2-ВИ, T2-Flair и T1C МР-томограмм по 155 срезов. База содержит данные по выживаемости
Multimodal Brain Tumor Segmentation (BraTS) [7, 8]	Глиобластома и астроцитома (WHO Grade 4) без разбивки – 2000	Gd-контрастируемая часть опухоли, некротическое и неконтрастируемое ядро опухоли (1 класс), перитуморальный отек	Пакеты T1-ВИ, T2-ВИ, T2-Flair и T1C МР-томограмм по 155 срезов. Дополнительные данные по метилированию промотора гена MGMT
Brain Tumor Dataset [9]	233 случая. Количество срезов: 708 менингиом, 1426 глиом и 930 аденом гипофиза	Нет	Пакеты T1-ВИ и T1C (Gd-усиленных) МР-томограмм
The Cancer Imaging Archive collection (TCIA) [10]	11 наборов данных: от 19 до 262 случаев high-grade glioblastoma & lower-grade glioma	Нет	Дополнительно есть геномные данные и снимки КТ для некоторых коллекций

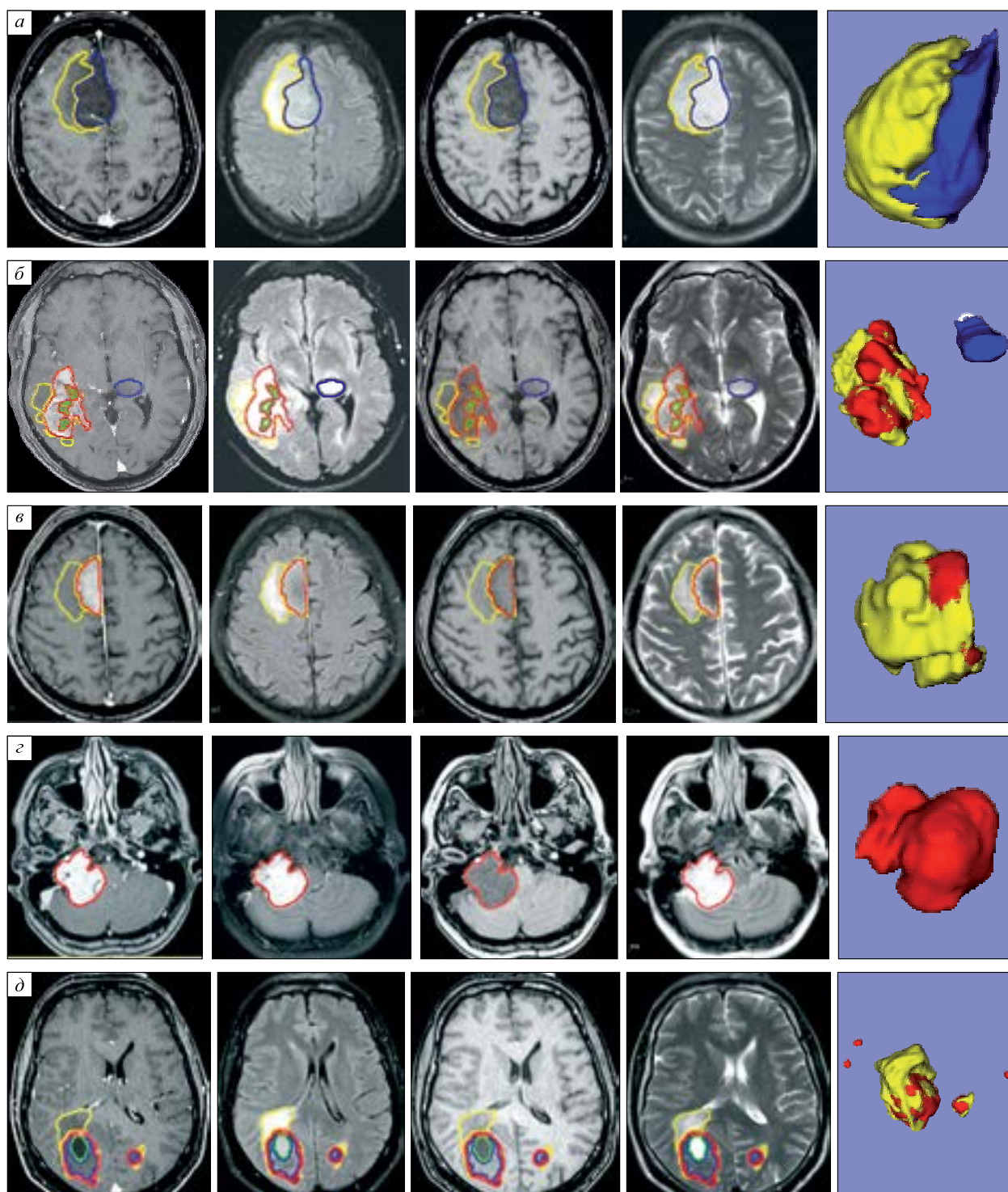


Рис. 3. Примеры ИИ-сегментации астроцитомы (а), глиобластомы с развившимся в противоположном полушарии ядром неконтрастируемой опухоли (б), менингиомы (в), невриномы (г) и множественных метастазов аденокарциномы (д) (слева направо: T1C, FLAIR, T1, T2, 3D-реконструкция)

Fig. 3. Examples of AI segmentation of an astrocytoma (a), of glioblastoma with a non-contrastable tumor nucleus developed in the opposite hemisphere (б), of a meningioma (в), of a neurinoma (г), of multiple adenocarcinoma metastases (д) (from left to right: T1C, FLAIR, T1, T2, 3D-reconstruction)

бренным объемам информации. Представленный в работе SBT Dataset является достаточно уникальным в силу большого объема случаев и разнообразия представленных типов образований, полностью верифицированными диагнозами и тщательно выполненной разметкой (маской) опухоли и ее компонентов.

Закключение

Создан набор данных (SBT Dataset) сегментированных 3D МРТ-изображений 5 видов опухолей головного мозга около 1000 верифицированных наблюдений (с послеоперационным гистологическим подтверждением), сопоставимый по объему и характеру материалов с известными мировыми аналогами. Использованные методические подходы инициализации, планирования и реализации базы данных выбраны с позиции принципов «компьютерного зрения», поэтому SBT Dataset может быть использован при обучении ИИ с функциями помощника врача для дооперационной МРТ-диагностики в нейрохирургии [11–14].

Список литературы / References

- McDonald R.J., Schwartz K.M., Eckel L.J., Diehn F.E., Hunt C.H., Bartholmai B.J., Erickson B.J., Kallmes D.F. The effects of changes in utilization and technological advancements of cross-sectional imaging on radiologist workload. *Acad Radiol.* 2015;22(9):1191–1198. doi: 10.1016/j.acra.2015.05.007
- Зрелов А.А., Нечаева А.С., Воинов Н.Е. Обновленная классификация первичных опухолей центральной нервной системы как основа персонализированного подхода к терапии пациентов. *Рос. ж. персонализ. мед.* 2022;2(4):6–13. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13
- Zrellov A.A., Nechaeva A.S., Voinov N.E. Updated classification of tumors of the central nervous system as the basis for individual patient therapy. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny = Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(4):6–13. [In Russian]. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13
- Общий регламент защиты персональных данных (GDPR) Европейского союза. Режим доступа: <https://gdpr-text.com/ru/>
- General Data Protection Regulation (GDPR) of the European Union. Available at: <https://gdpr-text.com/en/>
- Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C., Smith R.G., Ho S., Gee J.C., Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage.* 2006;31(3):1116–1128. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
- Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.-C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F.M., Sonka M., ... Kikinis R. 3d slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn. Reson. Imaging.* 2012;30(9):1323–1341. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001
- Menze B.H., Jakab A., Bauer S., Kalpathy-Cramer J., Farahani K., Kirby J., Burren Y., Porz N., Slotboom J., Wiest R. ... van Leemput K. The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS). *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2015;34(10):1993–2024. doi: 10.1109/TMI.2014.2377694
- Bakas S., Akbari H., Sotiras A., Bilello M., Rozycki M., Kirby J.S., Freymann J.B., Farahani K., Davatzikos C. Advancing the cancer genome atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Sci. Data.* 2017;4:170117. doi: 10.1038/sdata.2017.117
- Baid U., Ghodasara S., Mohan S., Bilello M., Calabrese E., Colak E., Farahani K., Kalpathy-Cramer J., Kitamura F.C., Pati S., Prevedello L.M. ... Bakas S. The RSNA-ASNR-MICCAI BraTS 2021 Benchmark on Brain tumor segmentation and radiogenomic classification. *Computer Vision and Pattern Recognition.* 2021;2107.02314. doi: 10.48550/arXiv.2107.02314
- Cheng Jun. Brain tumor dataset. figshare. Dataset. Available at: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.1512427.v5>
- The Cancer Imaging Archive. The cancer imaging archive collection (TCIA). Available at: <https://www.cancerimagingarchive.net/collections/>
- Groza V., Tuchinov B., Pavlovskiy E., Amelina E., Amelin M., Golushko S., Letyagin A. Data preprocessing via multi-sequences MRI mixture to improve brain tumor segmentation. *Bioinformatics and Biomedical Engineering.* 2020;12108:695–704. doi: 10.1007/978-3-030-45385-5_62
- Futreg M., Miles, A., Marcinkiewicz M., Ribalta P. Optimized U-net for brain tumor segmentation. In: *Brainlesion: glioma, multiple sclerosis, stroke and traumatic brain injuries.* 2022;12963:15–29. doi: 10.1007/978-3-031-09002-8_2
- Zhang W., Wu Y., Yang B., Hu S., Wu L., Dheilim S. Overview of multi-modal brain tumor MR image segmentation. *Healthcare (Basel).* 2021;9(8):1051. doi: 10.3390/healthcare9081051
- Liu Z., Tong L., Chen L., Jiang Z., Zhou F., Zhang Q., Zhang X., Jin Y., Zhou H. Deep learning based brain tumor segmentation: a survey. *Complex Intell. Syst.* 2022. Available at: doi.org/10.1007/s40747-022-00815-5

Сведения об авторах:

Евгения Валерьевна Амелина, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0001-7537-3846, e-mail: amelina.evgenia@gmail.com

Андрей Юрьевич Лetyагин, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083; e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Баир Николаевич Тучинов, ORCID: 0000-0002-8931-9848, e-mail: bairt@nsu.ru

Николай Юрьевич Толстокулаков, ORCID: 0000-0002-4547-2699

Михаил Евгеньевич Амелин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5933-6479, e-mail: amelin81@gmail.com

Евгений Николаевич Павловский, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0001-6976-1885, e-mail: pavlovskiy@post.nsu.ru

Владимир Валерьевич Гроза, PhD, e-mail: vladimir.groza@gmail.com

Сергей Кузьмич Голушко, д.ф.-м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0207-7648, e-mail: s.k.golushko@gmail.com

Information about the authors:

Evgenia V. Amelina, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-7537-3846,

e-mail: amelina.evgenia@gmail.com

Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083,

e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Bair N. Tuchinov, ORCID: 0000-0002-8931-9848, e-mail: bairt@nsu.ru

Nikolai Yu. Tolstokulakov, ORCID: 0000-0002-4547-2699

Mikhail E. Amelin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5933-6479, e-mail: amelin81@gmail.com

Evgeny N. Pavlovsky, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-6976-1885,

e-mail: pavlovskiy@post.nsu.ru

Vladimir V. Groza, PhD, e-mail: vladimir.groza@gmail.com

Sergey K. Golushko, doctor of physical and mathematical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0207-7648,

e-mail: s.k.golushko@gmail.com

Поступила в редакцию 01.11.2022

После доработки 17.11.2022

Принята к публикации 22.11.2022

Received 01.11.2022

Revision received 17.11.2022

Accepted 22.11.2022

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом

М.В. Кручинина^{1,2}, А.В. Белковец^{1,2}, Н.В. Ожиганова¹, Л.В. Щербакова¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

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

Резюме

У пациентов с аутоиммунным гастритом (АИГ) часто встречаются анемии различного генеза. Гематологические нарушения обычно предвещают тяжелую атрофию и во многих случаях являются единственными индикаторами заболевания. Цель исследования – изучить электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов у больных АИГ для их возможного использования в диагностике. **Материал и методы.** Обследованы 73 пациента с АИГ (средний возраст $55,3 \pm 12,54$ года) и 38 человек группы контроля. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов исследовали методом диэлектрофореза. **Результаты и их обсуждение.** Установлено статистически значимое снижение среднего диаметра клеток, доли дискоцитарных и повышение доли сфероцитарных, деформированных форм в группе пациентов с АИГ в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, Н.р.) по сравнению со здоровыми лицами. Пациенты с АИГ имели достоверно меньшую амплитуду деформации, емкость мембран, дипольный момент, скорость движения клеток к электродам, поляризуемость на высоких частотах электрического поля (10^6 , $0,5 \times 10^6$ Гц), относительную поляризуемость и, напротив, более высокие значения электропроводности мембран, индексов агрегации, деструкции, обобщенных показателей вязкости, жесткости, чем в группе сравнения. Между группами пациентов с инфекцией *H. pylori* и без нее выявлены различия в показателях, отражающих поверхностный заряд эритроцитов – скорость движения к электродам ($p = 0,019$), дипольный момент ($p < 0,001$) и состояние мембран (емкость) ($p = 0,004$). Диагностическая модель, включающая три параметра эритроцитов (дипольный момент, скорость движения к электродам, емкость клеточной мембраны), обеспечила высокую диагностическую точность различения АИГ Н.р. (+) и Н.р. (–) – площадь под ROC-кривой AUC 0,925, чувствительность 92,4 %, специфичность 89,7 %. **Заключение.** Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов перспективны в диагностике АИГ, в том числе на фоне инфекции *H. pylori*.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, анемия, *Helicobacter pylori*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ожиганова Н.В., e-mail: natalya.safyanova@mail.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Белковец А.В., Ожиганова Н.В., Щербакова Л.В. Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):60–69. doi: 10.18699/SSMJ20220607

Investigation of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with autoimmune gastritis

M.V. Kruchinina^{1,2}, A.V. Belkovets^{1,2}, N.V. Ozhiganova¹, L.V. Shcherbakova¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

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

Abstract

Patients with autoimmune gastritis (AIG) often have anemia of various origins. Hematological disorders usually portend severe atrophy, and in many cases, are the only indicators of the disease. Aim of the study was to investigate the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with AIG for their possible use in diagnostics. **Material and methods.** 73 patients with AIG (mean age 55.3 ± 12.54 years) and 38 people of the control group were examined. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis. **Results.** Statistically significant decrease in the average cell diameter, the proportion of discocytes cells and an increase in the proportion of spherocytes, deformed forms were found in the group of patients with AIG in combination with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, H.p.) infection compared with healthy individuals. Patients with AIG had significantly lower levels of amplitude of deformation, membrane capacity, dipole moment, speed of cell movement to the electrodes, polarizability at high frequencies of the electric field (10^6 , 0.5×10^6 Hz), relative polarizability, and, conversely, higher values of membrane conductivity, aggregation, destruction indexes, summarized viscosity, rigidity, than those in the comparison group. Between groups of patients with and without *H. pylori* infection, differences were found in indicators reflecting the surface charge of erythrocytes – the speed of movement to the electrodes ($p = 0.019$), the dipole moment ($p < 0.001$) and the state of the membranes – its capacity ($p = 0.004$). The diagnostic model, which includes three parameters of erythrocytes – the dipole moment, the speed of movement to the electrodes, the capacity of the cell membrane, provided high diagnostic accuracy of distinguishing AIG H.p. (+) and H.p. (–) – area under ROC curve AUC 0.925, sensitivity 92.4 %, specificity 89.7 %. **Conclusions:** Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes are promising in the diagnosis of AIG, including on the background of *H. pylori* infection.

Key words: autoimmune gastritis, electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, anemia, *Helicobacter pylori*.

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

Correspondence author: Ozhiganova N.V., e-mail: natalya.safyanova@mail.ru

Citation: Kruchinina M.V., Belkovets A.V., Ozhiganova N.V., Shcherbakova L.V. Investigation of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with autoimmune gastritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):60–69. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220607

Введение

Аутоиммунный гастрит (АИГ) – состояние, при котором происходит поражение секреторного аппарата желудка иммунными комплексами, что приводит к атрофии желез желудка, снижению выработки соляной кислоты. У пациентов с АИГ часто встречаются гематологические нарушения. Характерным для этого заболевания является развитие дефицита железа (ЖД) и витамина В₁₂ [1]. ЖД при атрофическом гастрите обусловлен снижением соляной кислоты, которая способствует переходу трехвалентного железа (Fe³⁺) в его биодоступную двухвалентную форму (Fe²⁺) [1]. Причем ЖД появляется значительно раньше дефицита кобаламина, это связано с наличием запасов витамина в печени [2].

Помимо описанных выше причин развития ЖД при АИГ, стоит также рассмотреть воздействие инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Самым очевидным механизмом возникновения

ЖД при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, является снижение содержания аскорбиновой кислоты, способствующей усвоению железа [3]. Иные механизмы поглощения железа *H. pylori* служат факторами его вирулентности. Несколько исследований показали, что изоляты *H. pylori*, полученные от пациентов с железodefицитной анемией (ЖДА), отличаются от изолятов пациентов без анемии и обладают большей способностью к поглощению и пролиферации железа [4]. В литературе обсуждается роль инфекции *H. pylori* в развитии дефицита витамина В₁₂, объясняется это тем, что бактерия индуцирует выработку антител, которые перекрестно реагируют с H⁺/K⁺-АТФ-азой [2].

Таким образом, в литературе имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению состояния красной крови у пациентов с АИГ, в том числе на фоне инфекции *H. pylori*. Во всех работах отмечены изменения эритроцитов, выявляемые рутинными методами, у пациентов с

длительным течением заболевания, когда уже диагностируется анемия разной степени тяжести. Вместе с тем проведенные нами ранее исследования структурно-функциональных параметров эритроцитов методом диэлектрофореза показали возможность более раннего выявления нарушений электрических, вязкоупругих свойств эритроцитов до развития анемического синдрома [5]. При этом сведений об изменении вышеуказанных показателей красной крови в литературе не обнаружено, что определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы – изучить особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с АИГ для их возможного использования в диагностике.

Материал и методы

Обследованы 73 человека (средний возраст $55,3 \pm 12,54$ года) с АИГ (66 женщин, 7 мужчин) и 38 человек группы сравнения (средний возраст $54,7 \pm 10,99$ года). Поскольку четких критериев АИГ на сегодняшний день нет, диагноз был верифицирован на основании сочетания гистологических и серологических данных [6]. Группу сравнения составили практически здоровые обследуемые, употребляющие алкоголь не чаще 1–2 раза в месяц не более 2–3 доз в пересчете на чистый этанол.

Исследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики НИИ терапии и профилактической медицины (протокол № 11 от 02.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Больным АИГ выполнен общий анализ крови, исследованы показатели обмена железа: содержание сывороточного железа и ферритина. Анемию определяли при концентрации гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин [7]. ЖД регистрировали при содержании железа сыворотки крови < 9 ммоль/л, ферритина < 30 нг/мл [7]. Для определения сочетанного генеза анемии измеряли уровень витамина B_{12} , С-реактивного белка (СРБ; иммунотурбидиметрия), общего билирубина (ИФА). При содержании витамина $B_{12} < 187$ пг/мл его считали сниженным. Анемия хронического заболевания диагностировалась при одновременном повышении СОЭ, уровня СРБ и ферритина > 100 нг/мл. Методом непрямой иммунофлуоресценции определяли титр антител к париетальным клеткам (АПК) и внутреннему фактору Касла, для оценки функции щитовидной железы анализировали содержание антител к тиропероксидазе (АТПО) и тиреотропного гормо-

на (ТТГ). Во всех группах был проведен анализ биомаркеров атрофии с помощью тест-системы GastroPanel (Biohit Oyj, Финляндия).

Пациенты основной группы прошли эндоскопическое исследование с последующей морфологической оценкой биоптатов и определением стадии хронического гастрита по системе OLGA. Статус инфекции *H. pylori* определялся двумя диагностическими тестами (обнаружением *H. pylori* в биопсийном материале, одностадийным иммунохроматографическим методом выявления специфических антигенов *H. pylori* в кале, ^{13}C -уреазным дыхательным тестом) [8].

У всех обследованных изучены электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [5]. Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12 %.

При статистической обработке данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения вычислялись медиана, 25 и 75 % процентиля (Me [25 %; 75 %]), достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса). Для определения статистической значимости различий относительных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости определялся при $p < 0,05$. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона, для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, – ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для установления возможности различения пациентов с АИГ от здоровых лиц при использовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов применяли дискриминантный анализ методом частичных наименьших квадратов (partial least squares discriminant analysis – ortho-PLS-DA). Параметры эритроцитов, являющиеся потенциальными биомаркерами для различения АИГ на фоне инфекции *H. pylori* (АИГ, Н.р. (+)) и без нее (АИГ, Н.р. (–)), выявляли с использованием метода Volcano plot (непарная статистика) (применено программное обеспечение MATLAB (R2019a, MathWorks) и язык программирования R).

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов с АИГ *H. pylori* были инфицированы 34 (46,6 %). Анемия различного генеза установлена у 35 (47,3 %), при этом в группе АИГ, Н.р. (–) она выявлена у 22 человек (56,4 %), в группе АИГ, Н.р. (+) – у 13 (38,2 %) ($p < 0,062$). Уровень гемоглобина у пациентов группы АИГ, Н.р. (–) был достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). В 18 случаях (26,02 %) анемия имела смешанный генез (у 17 человек ЖД и дефицит витамина B_{12} , в одном случае – дефицит B_{12} в сочетании с анемией хронического заболевания), у двух пациентов (2,7 %) обнаружена «чистая» B_{12} -дефицитная анемия, в 14 случаев – ЖДА. Анемия легкой степени выявлена у 31 пациента (41,9 %), средней степени – у 4 (5,4 %), тяжелой анемии у обследованных не было.

У 60 (81,1 %) человек с АИГ обнаружен ЖД, в группе Н.р. (–) он был у 27 больных (79,4 %), в группе Н.р. (+) – у 33 (82,5) ($p = 0,562$). Содержание сывороточного железа было достоверно меньше в основной группе, чем в контроле ($p < 0,05$). Средний корпускулярный объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците значимо не различались во всех группах. У 38 человек с АИГ (51,4 %) выявлен дефицит витамина B_{12} , он достоверно чаще выявлялся в группе АИГ, Н.р. (–), чем в группе АИГ, Н.р. (+) (соответственно 25 (62,5 %) и 13 человек (38,2 %), $p = 0,027$).

В основной группе содержание пепсиногена I составило 10,8 [5,1; 22,9] мг/л, что свидетельствует о выраженной фундальной атрофии. Уровень пепсиногена I и соотношение пепсиноген I / пепсиноген II были достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), при этом концентрация гастрина 17 оказалась значимо больше в группе пациентов с АИГ в сравнении со здоровыми лицами (соответственно 43,3 [39,4; 47,6] и 2,31 [1,13; 5,74] пмоль/л, $p < 0,0001$). По данным морфологического исследования у большей части обследованных были выявлены признаки атрофии и метаплазии легкой и умеренной степени, достоверных различий между группами АИГ, Н.р. (–) и АИГ, Н.р. (+) не получено. У 30 (40,5 %) пациентов с АИГ выявлен аутоиммунный тиреоидит со снижением функции щитовидной железы. У больных АИГ достоверно выше титр АПК и АТПО, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Уровни других параметров в обследованных группах были сопоставимы.

При исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза установлено снижение среднего диаметра клеток у пациентов с АИГ по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Отмечена тен-

денция к изменению соотношения форм клеток у пациентов с АИГ по сравнению со здоровыми лицами: снижение доли дискоцитарных, увеличение количества сфероцитарных и деформированных форм клеток, что косвенно отражает наличие дефицита внутриклеточных макроэргических соединений [9]. Показано, что АТФ-зависимая быстрая трансмембранная миграция аминокислот замедляется в клетках, дефицитных по АТФ, что нарушает поддержание мембранной асимметрии фосфолипидов клеточных мембран и приводит к изменению формы эритроцитов [10].

При анализе вязкоупругих параметров эритроцитов выявлено достоверное снижение амплитуды деформации клеток красной крови на высоких частотах электрического поля у пациентов с АИГ на фоне увеличения обобщенных показателей вязкости и жесткости по сравнению с группой контроля. Емкость клеточных мембран оказалась меньше у лиц с АИГ, чем у здоровых, а при инфицировании *H. pylori* – меньше, чем в его отсутствие (см. табл. 1). Вероятно, аутоиммунный процесс на фоне инфекции *H. pylori* ассоциирован с большим уровнем иммуноглобулинов, иммунных комплексов, адсорбция которых на мембранах клеток независимо от антигенной природы приводит к более выраженному снижению емкости мембран эритроцитов [9,11].

Рассмотрение электрических параметров эритроцитов у пациентов с АИГ выявило значительное снижение отрицательного поверхностного заряда клеток, что проявлялось уменьшением скорости движения эритроцитов к электродам и величины дипольного момента (см. табл. 1). Скорость движения эритроцитов к электродам и величина дипольного момента оказались меньше в группе АИГ, Н.р. (+) по сравнению с АИГ, Н.р. (–). Возможно, степень «экранирования» отрицательных зарядов на поверхности мембран эритроцитов более выражена в случае сочетания АИГ с инфекцией *H. pylori*, поскольку уровень антигенной «нагрузки» возрастает [12]. Снижение поверхностного заряда эритроцитов ассоциировано с повышенным образованием агрегатов, поэтому увеличение индекса агрегации у пациентов с АИГ вполне закономерно. Положение равновесной частоты в обследованных группах не различалось. Эритроциты пациентов с АИГ отличались повышенной электропроводностью по сравнению с показателями здоровых лиц (см. табл. 1). Изменение данного показателя является косвенным признаком изменений в структуре мембран эритроцитов, в том числе соотношения фракций фосфолипидов, эфиров холестерина, жирных кислот, активности мембранно-связан-

Таблица 1. Морфометрические, электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов у пациентов с АИГ и в группе сравнения

Table 1. Morphometric, electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with autoimmune gastritis and in the control group

Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 38	Пациенты с АИГ (общая группа), <i>n</i> = 73	Пациенты с АИГ, Н. п. (-), <i>n</i> = 39	Пациенты с АИГ, Н. п. (+), <i>n</i> = 34
Средний диаметр эритроцита, мкм	7,56 [7,54; 7,58]	7,50**** [7,48; 7,52]	7,5**** [7,48; 7,52]	7,5**** [7,48; 7,53]
Доля дискоцитов, %	74,3 [72,5; 80,8]	65,2 [60,2; 70,1]	63,2 [58,9; 68,7]	61,0** [55,2; 65,3]
Доля сфероцитов, %	15,1 [10,2; 18,7]	22,7 [17,4; 28,5]	20,1 [16,2; 24,8]	25,6* [19,4; 31,8]
Доля деформированных кле- ток, %	12,4 [10,8; 16,1]	18,9 [14,6; 26,7]	16,6 [12,7; 22,4]	22,9* [18,1; 28,4]
Амплитуда деформации на частоте 10 ⁶ Гц, м	7,1×10 ⁻⁶ [6,6×10 ⁻⁶ ; 7,6×10 ⁻⁶]	6,2×10 ⁻⁶ **** [5,8×10 ⁻⁶ ; 6,4×10 ⁻⁶]	6,1×10 ⁻⁶ **** [5,7×10 ⁻⁶ ; 6,4×10 ⁻⁶]	6,2×10 ⁻⁶ **** [5,8×10 ⁻⁶ ; 6,4×10 ⁻⁶]
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5 × 10 ⁶ Гц, %	68 [63,8; 74]	43**** [36; 48]	43**** [36; 48]	42,5**** [36,7; 48,8]
Обобщенный показатель жест- кости, Н/м	8,97×10 ⁻⁶ [8,72×10 ⁻⁶ ; 9,12×10 ⁻⁶]	9,67×10 ⁻⁶ **** [9,48×10 ⁻⁶ ; 9,84×10 ⁻⁶]	9,65×10 ⁻⁶ **** [9,44×10 ⁻⁶ ; 9,78×10 ⁻⁶]	9,68×10 ⁻⁶ **** [9,53×10 ⁻⁶ ; 9,87×10 ⁻⁶]
Обобщенный показатель вязко- сти, Па × с	0,68 [0,62; 0,7]	0,73**** [0,72; 0,75]	0,73**** [0,72; 0,75]	0,74**** [0,72; 0,75]
Емкость клеточной мембраны, Ф	7,19×10 ⁻¹⁴ **** [6,87×10 ⁻¹⁴ ; 7,62×10 ⁻¹⁴]	2,82×10 ⁻¹⁴ **** [1,86×10 ⁻¹⁴ ; 2,82×10 ⁻¹⁴]	5,06×10 ⁻¹⁴ **** [2,05×10 ⁻¹⁴ ; 7,96×10 ⁻¹⁴]	2,74×10 ⁻¹⁴ ****,## [1,44×10 ⁻¹⁴ ; 3,3×10 ⁻¹⁴]
Электропроводность клеток, См/м	5,48×10 ⁻⁵ [5,41×10 ⁻⁵ ; 5,66×10 ⁻⁵]	5,87×10 ⁻⁵ **** [5,68×10 ⁻⁵ ; 9,13×10 ⁻⁵]	6,11×10 ⁻⁵ **** [5,68×10 ⁻⁵ ; 9,14×10 ⁻⁵]	5,84×10 ⁻⁵ **** [5,68×10 ⁻⁵ ; 9,12×10 ⁻⁵]
Скорость движения эритроци- тов к электродам, мкм/с	5,7 [5,1; 6,2]	3,6**** [3,2; 4,1]	3,7**** [3,2; 4,2]	3,4****, # [3,1; 3,7]
Равновесная частота, Гц	0,47×10 ⁶ [0,42×10 ⁶ ; 0,52×10 ⁶]	0,41×10 ⁶ [0,29×10 ⁶ ; 0,98×10 ⁶]	0,37×10 ⁶ [0,29×10 ⁶ ; 1,04×10 ⁶]	0,41×10 ⁶ [0,33×10 ⁶ ; 0,94×10 ⁶]
Дипольный момент, Кл/м	7,05×10 ⁻²¹ [3,37×10 ⁻²¹ ; 7,69×10 ⁻²¹]	4,14×10 ⁻²¹ **** [3,57×10 ⁻²¹ ; 4,74×10 ⁻²¹]	4,72×10 ⁻²¹ **** [4,25×10 ⁻²¹ ; 5,12×10 ⁻²¹]	3,52×10 ⁻²¹ ****,### [3,0×10 ⁻²¹ ; 4,01×10 ⁻²¹]
Индекс агрегации эритроцитов, усл. коэффициент	0,61 [0,58; 0,61]	0,64** [0,63; 0,70]	0,64** [0,62; 0,69]	0,64** [0,63; 0,72]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$, **** – при $p < 0,0001$) и пациентов с АИГ, Н. п. (-) (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,01$).

ных вискозизависимых ферментов [13], что согласуется с данными литературы о сдвигах структурных параметров эритроцитов при АИГ [14].

Пациенты с АИГ имели эритроциты, склонные к гемолизу на различных частотах электрического поля (табл. 2). Индекс деструкции эритроцитов оказался выше при АИГ на частотах $0,5 \times 10^6$, $0,1 \times 10^6$, $0,05 \times 10^6$ Гц, чем в контрольной группе, что может быть обусловлено снижением резистентности клеток красной крови [15].

У пациентов обследованных групп проанализированы показатели поляризуемости на разных частотах электрического поля, которые отражают степень жизнеспособности клеток красной крови (см. табл. 2). У больных АИГ поляризуемость эритроцитов на высоких частотах (10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц) оказалась достоверно меньше ($p = 0,001-0,002$), а на низкой частоте $0,1 \times 10^6$ Гц – больше, чем у здоровых лиц. Относительная поляризуемость была выше в группе контроля, чем у пациентов с АИГ ($p = 0,021$), преимущественно в группе АИГ,

Таблица 2. Индекс деструкции и поляризуемость эритроцитов у пациентов с АИГ и в группе сравнения
Table 2. Erythrocyte destruction index and polarizability in patients with autoimmune gastritis and in the control group

Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 38	Пациенты с АИГ (общая группа), <i>n</i> = 73	Пациенты с АИГ, Н. р. (–), <i>n</i> = 39	Пациенты с АИГ, Н. р. (+), <i>n</i> = 34
Индекс деструкции эритроцитов, %				
на частоте 10^6 Гц	2,3 [1,4; 2,5]	3,7 [1,8; 4,3]	2,1 [1,7; 2,1]	2,8 [1,4; 2,8]
на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц	0,09 [0,06; 0,12]	1,70** [1,60; 2,80]	1,48* [1,40; 1,95]	1,60* [1,40; 1,70]
на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц	0,07 [0,04; 0,09]	2,05** [1,63; 3,3]	1,63* [1,20; 2,55]	2,00* [1,68; 2,48]
на частоте $0,5 \times 10^5$ Гц	0,03 [0,02; 0,08]	2,70** [1,73; 4,25]	3,10*** [1,77; 4,55]	1,85* [1,38; 5,33]
Поляризуемость эритроцитов, $\times 10^{-15}$ м ³				
на частоте 10^6 Гц	6,3 [5,2; 7,6]	4,0** [2,6; 5,1]	4,0** [2,8; 5,2]	4,0** [2,5; 4,8]
на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц	5,9 [4,8; 8,3]	3,5*** [2,6; 5,4]	3,5*** [2,7; 5,4]	3,3*** [2,4; 5,9]
на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц	–5,6 [–3,9; –9,1]	–4,1* [–2,7; –6,6]	–4,1** [–2,9; –5,9]	–4,1** [–2,2; –8,4]
на частоте $0,05 \times 10^6$ Гц	–4,8 [–3,0; –8,9]	–3,9 [–3,0; –5,6]	–4,5 [–3,1; –5,5]	–3,4 [–2,9; –5,8]
Относительная поляризуемость	1,27 [0,88; 1,51]	0,86* [0,60; 1,35]	0,93 [0,64; 1,54]	0,80** [0,44; 1,21]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Н. р. (+) ($p = 0,008$). Отклонения параметров поляризуемости косвенно свидетельствуют о нарушении этапов созревания клеток красной крови при АИГ [1]. Данный параметр очень чувствителен к воздействию на клетку внешних факторов, его изменение происходит в короткие сроки и ассоциировано с пространственным перераспределением электрических зарядов эритроцита [16]. Уменьшение относительной поляризуемости у пациентов с АИГ ассоциировано со снижением адаптационных возможностей эритроцитов [13].

У пациентов с АИГ проведен анализ корреляций электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с клинико-биохимическими, иммунологическими и гормональными параметрами. Наиболее тесные ассоциации степени атрофии антрального отдела, тела желудка установлены со средним диаметром эритроцитов, степенью и амплитудой их деформации на высоких частотах, обобщенными показателями вязкости и жесткости, электропроводностью, скоростью движения клеток к электродам, величиной дипольного момента, поляризуемостью на частотах 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц, индексом агрегации. Очевидно, на степень выраженности атрофии, кроме воз-

действия АПК и антител к внутреннему фактору Касла, *H. pylori*, влияют микроциркуляторные нарушения, связанные с изменением структурно-функциональных параметров эритроцитов [17]. Следует отметить, что наличие полипов в желудке также оказалось связанным с большей жесткостью клеток красной крови со сниженной резистентностью, их склонностью к образованию агрегатов в связи со уменьшением поверхностного заряда эритроцитов.

Наличие дефицита витамина B_{12} коррелировало с увеличением диаметра ($r = 0,275$; $p = 0,004$) и уменьшением деформабельности эритроцитов ($r = -0,363$; $p = 0,0001$). Обнаружена ассоциация B_{12} -дефицита с высокой электропроводностью ($r = 0,310$; $p = 0,001$) и низкой емкостью ($r = -0,275$; $p = 0,004$), косвенно отражающая существенные сдвиги в структуре мембран эритроцитов, что согласуется с данными других авторов [1, 18]. Титр АПК и антител к внутреннему фактору Касла был связан с изменением формы эритроцитов, уровнем электропроводности, поляризуемости на низкой частоте $0,05 \times 10^6$ Гц и в большей степени с величиной емкости мембран клеток, скоростью их движения к электродам и дипольным моментом ($p < 0,0001$). С теми же электрическими и

вязкоупругими параметрами эритроцитов коррелировало и содержание других крупномолекулярных белков – СРБ, ферритина, IgG к *H. pylori*, CagA. Можно предположить, что повышенный уровень белков, иммуноглобулинов, иммунных комплексов существенно модифицирует поверхностную структуру мембран эритроцитов, сказываясь на значениях их параметров. Вероятно, этим можно объяснить выявленные различия в величинах скорости движения клеток к электродам, дипольного момента и емкости мембран между группами АИГ, Н.р. (–) и АИГ, Н.р. (+). В случае сочетания АИГ с инфекцией к *H. pylori* уровень антигенов, вероятно, выше, что сказывается на вышеуказанных электрических параметрах эритроцитов. Следует заметить, что одновременное протекание АИГ и инфекции *H. pylori* ассоциировано со снижением размеров клеток, способности эритроцитов к деформации, более низким зарядом, увеличением количества сфероцитов, деформированных клеток, повышенной электропроводностью и склонностью к образованию агрегатов ($r = -0,018$, $p = 0,0001$).

Наличие ЖД оказалось обратно связанным с размерами эритроцитов, амплитудой деформации клеток на высоких частотах, емкостью мембран, скоростью движения к электродам, дипольным моментом, поляризуемостью и, напротив, прямо коррелировало с уровнем деформированных клеток с повышенными обобщенными жесткостью, вязкостью, электропроводностью, индексом агрегации и деструкции на низких частотах ($r = -0,033$; $p = 0,0001$). Полученные данные согласуются с результатами R. Yip et al., которые выявили уменьшение деформируемости эритроцитов, коррелирующее со степенью ЖД. Авторы установили повышенное сшивание мембранных липидов и белков и снижение содержания внутриклеточных катионов, увеличение жесткости мембран эритроцитов, ассоциированное с усилением перекисного окисления липидов [19]. М.М. Brandão et al. показали зависимость деформируемости эритроцитов от уровня гемоглобина, а также продемонстрировали влияние ЖД на эластичность клеток красной крови при разных скоростях сдвига [15].

Установлены корреляции электрических и вязкоупругих параметров с маркерами воспаления. Наиболее значимыми оказались характеристики эритроцитов, отражающие их резистентность, – индекс деструкции на низких частотах, поляризуемость и состояние мембран, включая величину поверхностного отрицательного заряда клеток красной крови – доля деформированных клеток, электропроводность, емкость мембран,

скорость движения к электродам ($r = -0,041$; $p = 0,023$).

Наличие аутоиммунного тиреоидита, гипопункции щитовидной железы ассоциировано со снижением диаметра клеток красной крови, их деформабельности, заряда мембран, поляризуемости, повышенной склонности к агрегации и деструкции ($r = 0,053$; $p = 0,023$). Выявлены связи уровня ТТГ с положением равновесной частоты, поляризуемостью на $0,1 \times 10^6$ Гц, относительной поляризуемостью ($r = -0,052$; $p = 0,0001$). Корреляции уровней ТТГ и АТПО с индексами деструкции на частоте 10^6 Гц и $0,1 \times 10^6$ Гц оказались сильными и прямыми ($r = 0,587$; $p = 0,045$ и $r = 0,582$; $p = 0,009$ соответственно).

Возможности различения пациентов с АИГ от здоровых лиц на основании уровней электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при применении непарной статистики модифицированным методом главных компонент (ortho-PLS-DA) представлены на рис. 1. Кроме пересекающейся области, отражающей совпадающие по уровню параметры эритроцитов, отчетливо видны отличающиеся характеристики.

Проведенный ROC-анализ обобщенных показателей жесткости и вязкости эритроцитов продемонстрировал высокую точность различия па-

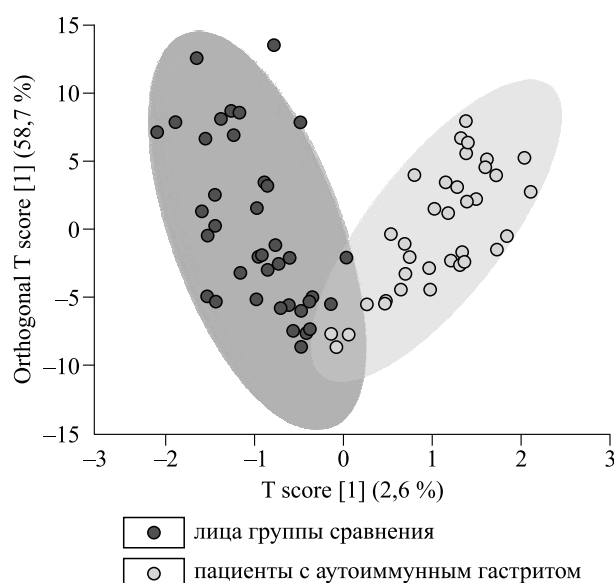


Рис. 1. Метод ortho-PLS-DA в различении пациентов с АИГ (правое облако) от здоровых лиц (левое облако) на основании уровней электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов (непарная статистика)

Fig. 1. The ortho-PLS-DA method in distinguishing patients with autoimmune gastritis (right cloud) from healthy individuals (left cloud) based on the levels of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes (unpaired statistics)

Таблица 3. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot, как потенциальные биомаркеры для различения пациентов АИГ, Н. р. (+) и АИГ, Н. р. (–)**Table 3.** Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, studied by the Volcano plot method (unpaired statistics) as potential biomarkers to distinguish patients with AIG, H. p. (+) and AIG, H. p. (–)

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	Кратность изменений (FC)	$\log_2(FC)$	p	$-\log_{10}(p)$
Дипольный момент, Кл × м	0,7752	–0,3672	0,0007	3,0969
Скорость движения эритроцитов к электродам, мкм/с	0,5231	–0,6902	0,0034	2,692
Емкость клеточной мембраны, Ф	0,4982	–1,0049	0,0074	2,1267

пациентов с АИГ от здоровых лиц (больные АИГ, Н. р. (–) и группа сравнения: площадь под ROC-кривой AUC 0,975 и 0,963, чувствительность 92,3 и 88,4 %, специфичность 91,1 и 85,2 %); больные АИГ, Н. р. (+) и группа сравнения: AUC 0,965 и 0,932, чувствительность 85,2 и 79,4 %, специфичность 97,1 и 91,1 % соответственно). Также высокоинформативным для дифференцирования пациентов с АИГ от здоровых лиц оказался такой показатель, как амплитуда деформации эритроцитов на частоте 10⁶ Гц (больные АИГ, Н. р. (–) и группа сравнения: AUC 0,973, чувствительность 93 %, специфичность 85,5 %; больные АИГ, Н. р. (+) и группа сравнения: AUC 0,949, чувствительность 97,1 %, специфичность 82,3 %).

Применение метода Volcano plot (непарная статистика) позволило установить три показателя эритроцитов, потенциальных маркеров для различения больных АИГ, Н.р. (+) и АИГ, Н.р. (–): дипольный момент, скорость движения клеток к электродам, емкость мембран эритроцитов (табл. 3).

Для дифференцирования пациентов с АИГ с инфекцией *H. pylori* или без нее выполнен ROC-анализ комбинации показателей – емкости мембран эритроцитов, скорости движения клеток к электродам и дипольного момента (рис. 2). Создание модели, состоящей из совокупности вышеуказанных параметров эритроцитов, обеспечило более высокий уровень диагностической точности, чем параметры по отдельности.

Заключение

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с АИГ выявило снижение среднего диаметра клеток, доли дискоцитарных форм и повышение доли сфероцитарных, деформированных клеток, преимущественно в группе пациентов с АИГ Н. р. (+) по сравнению со здоровыми лицами. У больных АИГ были меньше, чем в группе сравнения, амплитуда деформации, емкость мембран, дипольный момент, скорость движения клеток к

электродам, поляризуемость на высоких частотах электрического поля (10⁶, 0,5×10⁶ Гц), относительная поляризуемость и, напротив, больше электропроводность мембран, индексы агрегации, деструкции, обобщенные показатели вязкости и жесткости ($p < 0,0001–0,05$). Наиболее выраженные различия в параметрах эритроцитов между пациентами с АИГ в отсутствие и в присутствии инфекции *H. pylori* выявлены в уровнях показателей, отражающих поверхностный заряд эритроцитов – скорость движения к электродам ($p = 0,019$), дипольный момент ($p < 0,001$) и состояние мембран – емкость ($p = 0,004$).

У больных АИГ установлены корреляции электрических и вязкоупругих параметров эри-

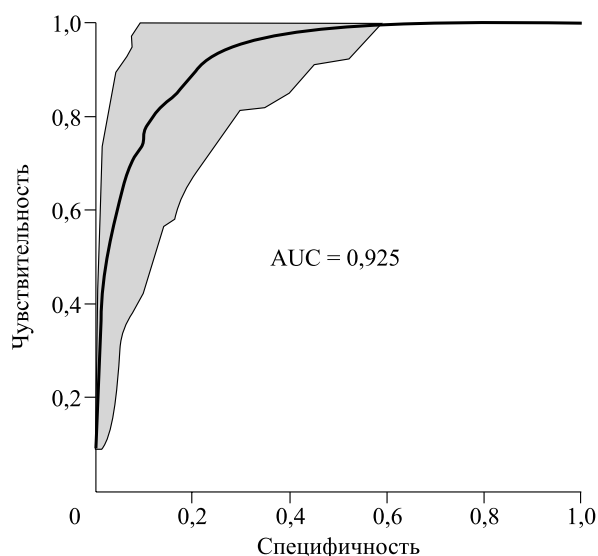


Рис. 2. ROC-кривая комплексной модели, включающей дипольный момент, скорость движения клеток к электродам, емкость клеточной мембраны, для различения пациентов АИГ, Н.р. (+) и АИГ, Н.р. (–): AUC 0,925, чувствительность 92,4 %, специфичность 89,7 %

Fig. 2. ROC curve of a complex model, including the dipole moment, the speed of cell movement to electrodes, the capacity of the cell membrane, to distinguish patients AIG, H.p. (+) and AIG, H.p. (–): AUC 0.925, sensitivity 92.4 %, specificity 89.7 %

троцитов с клинико-биохимическими показателями, в том числе отражающими состояние слизистой оболочки желудка, с уровнем АПК и антител внутреннему фактору Касла. Показаны возможности вязкоупругих показателей в дифференцировании пациентов с АИГ от здоровых лиц. В различении пациентов АИГ в сочетании с инфекцией *H. pylori* по сравнению с больными с АИГ без инфекции *H. pylori* наиболее перспективными оказались величина дипольного момента, емкость мембран эритроцитов, скорость движения клеток к электродам. Построение диагностической модели, включающей все три вышеописанных параметра эритроцитов, обеспечило повышение диагностической точности такого различения.

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов перспективны в диагностике АИГ, в том числе на фоне инфекции *H. pylori*.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных распространенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в Сибири» (FWNR-2022-0030).

Список литературы / References

1. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26(1):37–43. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43
2. Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(1):37–43. [In Russian].
3. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021;14: 17562848211038771. doi:10.1177/17562848211038771
4. Zhang Z.W., Patchett S.E., Perrett D., Katelaris P.H., Domizio P., Farthing M.J.G. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut.* 1998;43:322–326. doi: 10.1136/gut.43.3.322
5. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017;22(1). doi: 10.1111/hel.12330
6. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов А.С., Сергеев А.Н., Буряк Г.А., Курилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011. 172 с.
7. Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G., Medvedev A.A., Safatov A.S., Sergeev A.N., Buryak G.A., Kurilovich S.A., Gromov A.A. Dielectrophoresis for diagnostics of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk: CERIS, 2011. 172 p. [In Russian].
8. Shah S.C., Piazuolo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325–1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
9. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1
10. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
11. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: ТГУ, 2004. 202 с.
12. Novickij V.V., Ryazanceva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of the erythrocyte. Tomsk: TGU, 2004. 202 p. [In Russian].
13. Липунова Е.А., Скоркина М.Ю. Система красной крови: сравнительная физиология. Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. 235 с.
14. Lipunova E.A., Skorkina M.Yu. The red blood system: comparative physiology. Belgorod: BelGU, 2004. 235 p. [In Russian].
15. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. М.-СПб.: БИНОМ, 2000. 448 с.
16. Schiffman F.J. Hematologic pathophysiology. Moscow–Saint-Petersburg: BINOM, 2000. 448 p. [In Russian].
17. Bergman M.P., Vandenbroucke-Grauls C.M., Appelmek B.J., D’Elios M.M., Amedei A., Azzurri A., Benagiano M., Del Prete G. The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. *Int. Rev. Immunol.* 2005;24(1-2):63–91. doi: 10.1080/08830180590884648
18. Генералов В.М., Кручинина М.В., Громов А.А., Шувалов Г.В. Диэлектрофорез в биологии и медицине: учеб. пособие. Новосибирск: НГТУ, 2017. 179 с.
19. Generalov V.M., Kruchinina M.V., Gromov A.A., Shuvalov G.V. Dielectrophoresis in biology and medicine: Tutorial. Novosibirsk: NGTU, 2017. 179 p. [In Russian].
20. Kovacheva-Slavova M., Angelov T., Valkov H., Iliev H., Vladimirov B. Current view on autoimmune

gastritis, gastritis. *Gastritis – New Approaches and Treatments*. 2019;264. doi: 10.5772/intechopen.87006

15. Brandão M.M., Castro M.L., Fontes A., Cesar C.L., Costa F.F., Saad S.T. Impaired red cell deformability in iron deficient subjects. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009;43(3):217–221. doi: 10.3233/CH-2009-1211

16. Generalov K., Generalov V.M., Kruchinina M.V., Shuvalov G.V., Buryak G.A., Safatov A.S. Method for measuring the polarizability of cells in an inhomogeneous alternating electric field. *Measurement Techniques*. 2017;60(1):82–86.

17. Botezatu A., Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis. *Med. Pharm. Rep.* 2021;94(1):7–14. doi: 10.15386/mpr-1887

18. Fernandes H.P., Cesar C.L., Barjas-Castro M. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2011;33(4):297–301. doi: 10.5581/1516-8484.20110080

19. Yip R., Mohandas N., Clark M.R., Jain S., Shohet S.B., Dallman P.R. Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood*. 1983;62(1):99–106.

Информация об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Анна Владимировна Белковец, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2610-1323, e-mail: belkovets@gmx.de

Наталья Владимировна Ожиганова, ORCID: 0000-0003-4516-6859, e-mail: natalya.safyanova@mail.ru

Лилия Валерьевна Щербакова, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Anna V. Belkovets, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-2610-1323, e-mail: belkovets@gmx.de

Natalia V. Ozhiganova, ORCID: 0000-0003-4516-6859, e-mail: natalya.safyanova@mail.ru

Lilia V. Shcherbakova, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Поступила в редакцию 02.09.2022

После доработки 16.09.2022

Принята к публикации 26.09.2022

Received 02.09.2022

Revision received 16.09.2022

Accepted 26.09.2022

Способ хирургического лечения вторичной постувеальной глаукомы методом микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с введением имплантата Healaflo: клинический случай

Е.Е. Козлова, А.Ю. Корниенко

*МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а*

Резюме

Цель исследования – оценить эффективность лечения постувеальной некомпенсированной глаукомы у пациента с хроническим инфекционным увеитом методом микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с применением дренажного имплантата Healaflo. **Материал и методы.** Пациентке с хроническим увеитом в анамнезе с целью хирургического лечения вторичной некомпенсированной постувеальной глаукомы выполнена микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия с введением Healaflo с целью стабилизации внутриглазного давления, остроты и поля зрения. Healaflo использовали с целью профилактики пролиферации и рубцевания в ранние сроки после операции. **Результаты.** Достигнута стабилизация внутриглазного давления; на сроках наблюдения 6 месяцев после операции отмечается сохранность дренажных путей оттока. **Заключение.** Микроинвазивная непроникающая склерэктомия с введением Healaflo является безопасным и эффективным способом хирургического лечения пациентов с постувеальной некомпенсированной глаукомой. Применение Healaflo – эффективный метод профилактики рубцевания сформированных дренажных путей оттока.

Ключевые слова: вторичная постувеальная глаукома, микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия, Healaflo.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Корниенко А.Ю., e-mail: akornienko096@gmail.com

Для цитирования: Козлова Е.Е., Корниенко А.Ю. Способ хирургического лечения вторичной постувеальной глаукомы методом микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с введением имплантата Healaflo: клинический случай. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(6):70–76. doi: 10.18699/SSMJ20220608

Surgical treatment of secondary postuveal glaucoma by microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with Healaflo implant injection: clinical case

Е.Е. Kozlova, A.Yu. Kornienko

*S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia
127486, Moscow, Beskudnikovsky blvd., 59a*

Abstract

The study aim was to evaluate the effectiveness of treatment of postuveal uncompensated glaucoma in a patient with chronic infectious uveitis by microinvasive non-penetrating deep sclerectomy using drainage implant Healaflo. **Material and methods.** In a patient with the history of chronic uveitis, for the purpose of surgical treatment of secondary uncompensated

post-uveal glaucoma, a microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with the introduction of Healaf flow has been performed in order to stabilize intraocular pressure, visual acuity and visual field. Healaflow was used to prevent proliferation and scarring in the early postoperative period. **Results.** At the follow-up period of 6 months after the operation, the drainage outflow tracts were preserved; intraocular pressure was stabilized. **Conclusions.** Microinvasive non-penetrating sclerectomy with Healaflow injection is the safe and effective method of surgical treatment of patients with postveal uncompensated glaucoma. The use of Healaflow is an effective method for preventing scarring of formed drainage outflow tracts.

Key words: secondary postuveal glaucoma, microinvasive non-penetrating deep sclerectomy, Healaflow.

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

Correspondence author: Kornienko A.Yu., e-mail: akornienko096@gmail.com

Citation: Kozlova E.E., Kornienko A.Yu. Surgical treatment of secondary postuveal glaucoma by microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with Healaflow implant injection: clinical case. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):70–76. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220608

Введение

Вторичная постувеальная глаукома является одной из актуальных проблем современной офтальмологии, которая имеет большое социальное значение, учитывая влияние воспалительных изменений структур передней камеры глаза на повышение внутриглазного давления (ВГД), развитие глаукомы и вследствие этого необратимой потери зрения у детей и людей трудоспособного возраста. Значимость проблемы обусловлена также тяжелым течением и низкой эффективностью медикаментозного и хирургического лечения данной патологии, в ряде случаев – невозможностью установления этиологии или невозможностью осуществления этиотропного лечения [1]. Одной из распространенных форм передних увеитов является инфекционный, связанный чаще всего с вирусами герпеса, возбудителями токсоплазмоза, туберкулеза, сифилиса [2].

Заболеваемость увеитами составляет от 15 до 100 человек на 100 000 населения, их удельный вес в структуре глазной патологии составляет 5–15 %, в структуре причин слепоты и слабо-видения – 10–15 % [3–5]. У 9–50 % пациентов с увеитами развивается вторичная глаукома [6–8]. Причиной развития данного осложнения является активация пролиферативных процессов с возникновением рубцов, синехий, сращений и заращений зрачка, что приводит к нарушению оттока внутриглазной жидкости (пре- и трабекулярный блок) и повышению ВГД.

К сожалению, вследствие органического блока оттока внутриглазной жидкости и продолжения действия провоспалительных факторов медикаментозное лечение при вторичной глаукоме не всегда стабилизирует процесс. При декомпенсации ВГД и дальнейшем развитии глаукоматозного процесса возникает необходимость применения хирургических методов лечения.

Непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) служит одним из способов хирургического лечения вторичной глаукомы. Данная операция обеспечивает длительное снижение ВГД, характеризуется низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений, минимальной травматичностью [9]. Однако одной из основных проблем НГСЭ является склерозирование зоны фильтрационной подушки. Учитывая еще большую актуальность данной проблемы для пациентов с хроническим увеальным процессом, необходимо помнить о высокой вероятности рубцевания зоны антиглаукоматозной операции и находить решение для предотвращения развития такой ситуации. Известно, что дренажный имплантат Healaflow позволяет сохранять интрасклеральное пространство, тем самым предотвращая блокирование сформированных в ходе операции путей оттока. Имплантат препятствует пролиферативным и благоприятствует репаративным процессам, а также оказывает противовоспалительное действие, что особенно актуально для пациентов с увеальным процессом [10–12].

Цель исследования – оценить эффективность лечения постувеальной некомпенсированной глаукомы у пациента с хроническим инфекционным увеитом методом микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с применением имплантата Healaflow.

Материал и методы

Пациентка Р., 20 лет, была направлена в МНТК «Микрохирургия глаза» на консультативное лечение с целью решения вопроса о хирургическом лечении глаукомы обоих глаз (ОУ). На приеме пациентка отмечала следующие жалобы: постепенное снижение зрения в течение года, периодическое покраснение обоих глаз, периодические боли в правом глазу (ОД), отдающие в

висок. При обращении в МНТК «Микрохирургия глаза» выставлен диагноз ОУ: Горизонтальный нистагм, осложненная катаракта, амблиопия высокой степени, миопия высокой степени, хронический увеит в стадии ремиссии; OD: Вторичная некомпенсированная глаукома; левый глаз (OS): Вторичная компенсированная глаукома.

Анамнез. С рождения до 18 лет пациентка наблюдалась у офтальмолога по месту жительства с диагнозом ОУ: Миопия высокой степени, амблиопия средней степени, острота зрения (Vis) составляла на правый глаз (Vis OD): 0,05 sph ($-25,0$) = 0,6; на левый глаз (Vis OS): 0,05 sph (-23) = 0,5. В возрасте 18 лет (2019 г.) пациентка отметила резкое появление болей и покраснение в обоих глазах, снижение зрения, обратилась к офтальмологу по месту жительства, где был выставлен диагноз ОУ: Острый иридоциклит. При выполнении иммунологического исследования были обнаружены антитела (диагностически значимые титры) IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и токсоплазме; данных об активности аутоимунных (ревматических) процессов выявлено не было. Пациентке было назначено общее и местное лечение: таблетки валацикловир 30 дней по убывающей схеме, дипроспан парабульбарно однократно, циклоферон внутримышечно, тобрадекс по 1 капле 4 раза в день в течение 4 недель, индоколлир по 1 капле 4 раза в день. На фоне лечения было отмечено улучшение субъективного состояния и клинической картины, повышение остроты зрения. Однако после воспалительного процесса острота зрения значительно снизилась и составляла OD: 0,01 sph (-25) = 0,05; OS: 0,05.

Спустя 6 месяцев пациентка вновь обратилась по месту жительства с обострением увеита, в связи с чем был выставлен диагноз ОУ: Хронический рецидивирующий увеит. На фоне местной противовоспалительной и системной противовирусной терапии состояние стабилизировалось. К общей терапии по рекомендации врача-инфекциониста было дополнительно назначено: ровамицин по 3 млн ед. 2 раза в день в течение 10 дней (полиоксидоний не получала). Дальнейшие обострения случались 1 раз в 2–3 месяца, купировались противовоспалительной терапией. Спустя 2 года после первого приступа увеита (2021 г.) в возрасте 19 лет у пациентки стали отмечать повышение ВГД OD = 45 мм рт. ст., OS = 30 мм рт. ст. (по Маклакову). Диагноз был дополнен ОУ: Вторичная некомпенсированная глаукома. Рекомендованы инстилляций в оба глаза раствора латанопроста 0,005 % по 1 капле 1 раз в день на ночь. При этом давление на левом глазу стабилизировалось и оставалось в пределах нор-

мы (ВГД OS = 18 мм рт. ст. по Маклакову), на правом глазу отмечалось постоянное повышение ВГД на гипотензивном режиме (ВГД OD = 40 мм рт. ст. по Маклакову). В правый глаз были назначены дополнительно инстилляций раствора бринзоламида 1 % и тимолола малеата 0,5 %, однако давление не стабилизировалось и составляло 40 мм рт. ст. Спустя 2 года после впервые выявленного увеита в возрасте 20 лет пациентка была направлена в МНТК «Микрохирургия глаза» с целью решения вопроса о хирургическом лечении глаукомы обоих глаз.

Данные дооперационного обследования. Острота зрения (Vis) правого глаза (OD) – 0,01 sph (-25) = 0,03; левого глаза (OS) – 0,03 (н/к). ВГД (по Маклакову) правого глаза 39 мм рт. ст.; левого глаза – 20 мм рт. ст. Данные биомикроскопии ОУ: роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачна, передняя камера мельче средней глубины; OD: зрачок неправильной формы, рубеоз радужки, плоскостная задняя синехия с 5 до 8 ч, помутнения в кортикальных слоях хрусталика, в стекловидном теле деструкция, диск зрительного нерва (ДЗН) бледный, контуры четкие, миопическая стафилома, сосуды сужены, в центре и нижнем секторе по краю макулярной зоны крупные фокусы хориоретинальной атрофии с отложением пигмента по границе (рис. 1, а); OS: зрачок неправильной формы, радужка структурна, задние синехии, помутнения в кортикальных слоях хрусталика, деструкция стекловидного тела, ДЗН бледный, контуры четкие, миопическая стафилома, по нижнему краю макулярной зоны – крупный очаг хориоретинальной атрофии с отложением пигмента (рис. 1, б). По данным ультразвукового В-сканирования (SONOMED, США) ОУ: деструкция стекловидного тела, оболочки прилегают. Данные гониоскопии угла передней камеры глаза ОУ: угол передней камеры средне-широкий, пигментация 2 ст., OD – передние синехии на 6 и 9 ч, рубеоз радужки; OS – передние синехии на 12 ч.

Поля зрения пациентки представлены на рис. 2.

Учитывая повышение ВГД, несмотря на максимальный гипотензивный режим, принято решение о проведении микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с введением Healaflo с целью стабилизации ВГД и остановки прогрессии глаукоматозного процесса, стабилизации остроты и поля зрения на OD.

Результаты

На первые сутки после операции Vis OD: 0,01 sph (-25) = 0,03; ВГД OD: 12 мм рт. ст. По данным биомикроскопии OD: незначительная гиперемия

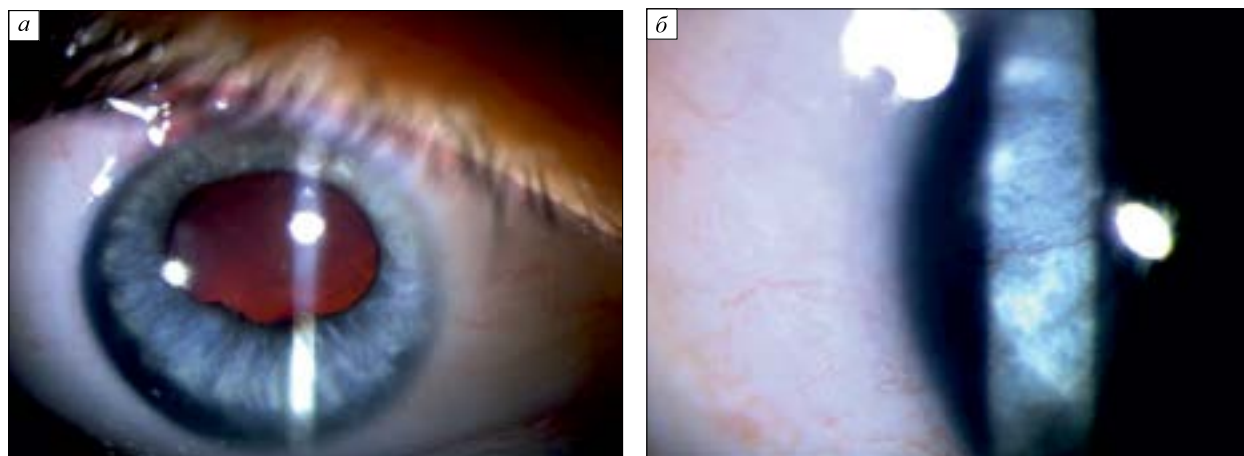


Рис.1. Правый глаз. Рубеоз радужки, плоскостная задняя синехия с 5 до 8 ч (а), помутнения в кортикальных слоях хрусталика (б)

Fig.1. Right eye. Rubeosis of the iris, posterior synechia from 5 to 8 h (a), opacities in the cortical layers of the lens (b)

в области шва, фильтрационная подушка на 12 ч выражена, роговица и влага передней камеры прозрачны, передняя камера мельче средней глубины, радужка неправильной формы, рубеоз, плоскостная задняя синехия с 5 до 8 ч, помутнения в кортикальных слоях хрусталика, ДЗН бледный, контуры четкие, миопическая стафилома, сосуды сужены, в центре и нижнем секторе по краю макулярной зоны крупные фокусы хориоретинальной атрофии с отложением пигмента по границе. По данным ультразвукового В-сканирования OD: оболочки прилежат.

На третьи сутки после операции Vis OD: 0,01 sph (–25) = 0,03; ВГД OD: 12 мм рт. ст. По данным биомикроскопии OD: незначительная ги-

перемия в области шва, фильтрационная подушка на 12 ч выражена, роговица и влага передней камеры прозрачны, передняя камера мельче средней глубины, радужка неправильной формы, рубеоз, плоскостная задняя синехия с 5 до 8 ч, помутнения в кортикальных слоях хрусталика, ДЗН бледный, контуры четкие, миопическая стафилома, сосуды сужены, в центре и нижнем секторе по краю макулярной зоны крупные фокусы хориоретинальной атрофии с отложением пигмента по границе.

Спустя 1 месяц после операции острота зрения и ВГД оставались стабильными и составляли Vis OD: 0,01 sph (–25) = 0,03; ВГД OD: 13 мм рт. ст., через 6 месяцев – Vis OD: 0,01 sph (–25) = 0,03;

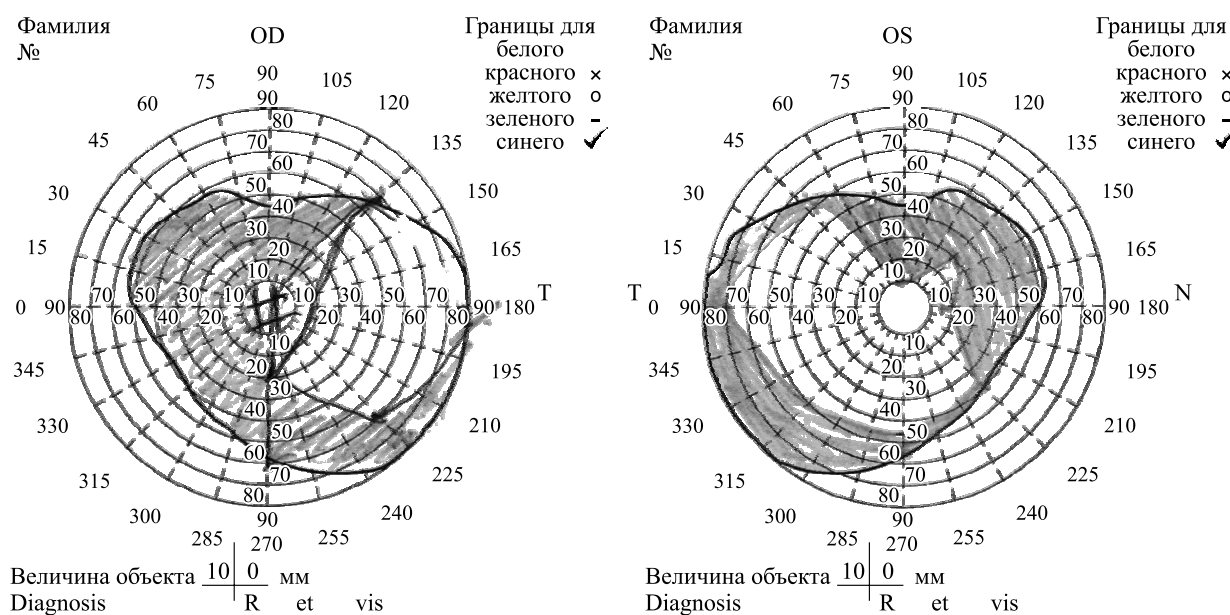


Рис. 2. Поля зрения пациентки с вторичной глаукомой

Fig. 2. Visual fields of a patient with secondary glaucoma

ВГД OD: 13 мм рт. ст. По данным ультразвуковой биомикроскопии: фильтрационная подушка мелкоячеистой структуры, высота 1,16 мм, сохранена оптически негативная щель между фильтрационной подушкой и склеральным лоскутом.

Обсуждение

Вопрос хирургического лечения постувеальной глаукомы остается актуальным, учитывая слабый ответ этой группы заболеваний на любое медикаментозное и хирургическое лечение. Проблема связана в первую очередь с избыточно активизированными процессами пролиферации, которые опосредуют рефрактерные формы глаукомы. Трудности также представляет длительное лечение стероидными препаратами при рецидивирующем или хроническом течении увеита, поддержание ремиссии увеита в пред- и послеоперационном периоде [8]. Учитывая устойчивость глаукомы к фармакотерапии, перед врачами довольно часто ставится вопрос о выборе способа хирургии у таких пациентов. Возможными хирургическими методами лечения вторичной постувеальной глаукомы являются синустрабекулэктомия, непроникающая глубокая склерэктомия, имплантация клапана Ахмеда. Выбор тактики лечения во многом определяется клиническим течением увеита, постувеальной глаукомы, степенью повышения ВГД и является индивидуальным в каждом конкретном случае. Непроникающие операции сопряжены с меньшим количеством осложнений и при этом со стойким гипотензивным эффектом, в то время как хирургические вмешательства проникающего типа дают большое количество осложнений. Имплантация клапана Ахмеда чаще используется при неэффективности предшествующих антиглаукоматозных операций [13]. В представленном клиническом случае, учитывая молодой возраст и настрой пациента, средний уровень повышения ВГД, было принято решение о проведении операции непроникающего типа. В результате достигнут стойкий гипотензивный эффект вмешательства.

Одним из вопросов, которые стояли перед хирургом, был выбор антиглаукоматозного дренажа, учитывая склонность иммунной системы пациентов с увеитом к избыточной пролиферации и, следовательно, рубцеванию, исходя из патогенеза заболевания. В первую очередь стоит отметить, что у дренажей синтетического происхождения отсутствует иммуногенность и таким образом исключается воспалительная реакция тканей на имплантат. Healaflo состоит из гиалуроната натрия, который предотвращает адгезию и фиброз, а также обладает противовоспалитель-

ным эффектом, ингибируя цитокины, клетки мигранты, фагоцитоз и лимфоцитоз [14, 15]. Применение трубчатых дренажей ведет к стойкой послеоперационной гипотонии, также следует учитывать вероятность их дислокации и фиброобразования в просвете дренажа [16]. Именно поэтому было принято решение об использовании Healaflo с целью профилактики пролиферации и рубцевания в ранние сроки после операции. Композиция Healaflo ареактивна для структур дренажной системы глаза, длительно сохраняет пространство между фильтрационной подушкой и склеральным лоскутом вплоть до 6 месяцев с дальнейшим полным формированием и функциональностью путей оттока. Биодegradация вещества дренажа совпадает с окончанием основных процессов рубцевания в зоне операции (около 6 месяцев) [17].

Учитывая молодой возраст пациентки и наличие хронического увеального процесса, необходимо дальнейшее наблюдение за ее состоянием. При ВГД возможно проведение десцеметогониопунктуры или повторной операции с введением антимагнетоболитов (5-фторурацил, митомицин С).

Заключение

Микроинвазивная непроникающая склерэктомия с введением имплантата Healaflo является безопасным и эффективным способом хирургического лечения пациентов с постувеальной некомпенсированной глаукомой в случае отсутствия блокады угла передней камеры. Применение Healaflo является эффективным методом профилактики рубцевания сформированных дренажных путей оттока.

Список литературы

1. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А. Роль ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и выборе лечебной тактики у детей с постувеальной глаукомой. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2017; 12(4):187–192. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-4-187-192
2. Юлдашева С.А., Карим-Заде Х.Д., Саторов С.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и распространенность увеитов. *Вестн. Авиценны.* 2015;(1):141–146. doi: 10.25005/2074-0581-2015-17-1-141-146
3. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *Рос. мед. ж. Клини. офтальмол.* 2016;16(3):155–159. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-3-155-159
4. Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of uveitis study. *Oph-*

thalmology. 2004;111(3):491–500. doi: 10.1016/j.optha.2003.06.014

5. Durrani O.M., Meads C.A., Murray P.I. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223–236. doi: 10.1159/000078612

6. Арбенёва Н.С., Чехова Т.А., Братко В.И., Трунов А.Н., Черных В.В. Ретроспективный анализ структуры увеитов (по данным Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза»). *Практ. мед.* 2017;(9):25–28.

7. Устинова Е.И. Увеальная (воспалительная и постлевопалительная) глаукома (патогенез, клиника, классификация, лечение). *Офтальмол. ведомости*. 2009;(2):81–91.

8. Ядыкина Е.В. Современные подходы к медикаментозной подготовке хирургического лечения и ведения послеоперационного периода у ребенка с вторичной постувеальной глаукомой. *Отражение*. 2015;1(1):112–113.

9. Кумар В., Абу Заалан К.А., Фролов М.А., Шрадка А.С., Душина Г.Н., Беззаботнов А.И., Рустамова З.Ш. Активация увеолимфатического пути оттока водянистой влаги при непроникающей хирургии глаукомы без формирования фильтрационной подушки: клинические случаи. *Рос. мед. ж. Клини. офтальмол.* 2021;21(2):108–115. doi: 10.32364/2311-7729-202121-2-108-115

10. Егорова Э.В., Козлова Е.Е., Еременко И.Л., Шормаз И.Н. Оптимизация репаративных процессов в структурах дренажной системы после МНГСЭ в ранние сроки после операции. *Практ. мед.* 2013;(1-3):39–41.

11. Егорова Э.В., Сидорова А.В., Оплетина А.В., Еременко И.Л., Шормаз И.Н. Профилактика интраоперационных осложнений при проведении неперфорированных антиглаукоматозных операций. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(2):55–59.

12. Егорова Э.В., Борзенков С.А., Еременко И.Л., Сускова В.С. Особенности иммунного реагирования у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с использованием дренажных имплантатов. *Офтальмохирургия*. 2015;(3):13–18.

13. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Н.А.Б., Храброва М.А. Результаты имплантации клапана Ахмеда у детей с постувеальной глаукомой. *Рос. офтальмол. ж.* 2021;14(1):30–34. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-30-34

14. Абросимова Е.В., Щава А.И., Балалин С.В. Анализ применения дренажного импланта healaflo в хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2015;1(33):53–55.

15. Roy S., Mermoud A. Cross-linked hyaluronic acid injection maintains long-term filtration after trabeculectomy. *Ocular Surgery News*. 2010;21:78–81.

16. Алексеев И.Б., Абросимова Е.В., Адлейба О.А., Архипова А.Н., Апякин А.П., Афонина

Е.В., Бабушкин А.Э., Бикбов М.М., Борис Н.А., Волик Е.И., ... Щава А.И. Российский опыт антиглаукоматозной хирургии с применением имплантата Глаутекс. *Рос. мед. ж. Клини. офтальмол.* 2014;14(4):193–197.

17. Егорова Э.В., Еременко И.Л., Оплетина А.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия сформированных дренажных путей оттока после операций неперфорированного типа с применением дренажного имплантата. *Сиб. науч. мед. ж.* 2014;34(3):114–118.

References

1. Katargina L.A., Denisova E.V., Ibeaid B.N.A. The role of ultrasound biomicroscopy in diagnostics of post-uveal glaucoma and the choice of the treatment surgery for its correction in the children. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2017;12(4):187–192. [In Russian]. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-4-187-192

2. Yuldasheva S.A., Karim-Zade H.J., Satorov S.M. Modern view at etiology, pathogenesis and prevalence of uveitis. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*. 2015;(1):141–146. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2015-17-1-141-146

3. Drozdova E.A. The classification and epidemiology of uveitis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya = Medical Journal of the Russian Federation. Clinical Ophthalmology*. 2016;16(3):155–159. [In Russian]. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-3-155-159

4. Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of uveitis study. *Ophthalmology*. 2004;111(3):491–500. doi: 10.1016/j.optha.2003.06.014

5. Durrani O.M., Meads C.A., Murray P.I. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223–236. doi: 10.1159/000078612

6. Arbenyeva N.S., Chekhova T.A., Bratko V.I., Trunov A.N., Chernykh V.V. A retrospective analysis of the structure of uveitis (according to the data of Novosibirsk Branch of «The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution»). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2017;(9):25–28. [In Russian].

7. Ustinova E.I. Uveal (inflammatory and post-inflammatory) glaucoma (pathogenesis, clinic, classification, treatment). *Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2009;(2):81–91. [In Russian].

8. Yadykina E.V. Modern approaches to medical preparation of surgical treatment and management of the postoperative period in a child with secondary postveal glaucoma. *Otrazheniye = Reflection*. 2015;1(1):112–113. [In Russian].

9. Kumar V., Abu Zaalan K.A., Frolov M.A., Shradka A.S., Dushina G.N., Bezzabotnov A.I., Rustamo-

va Z.Sh. Activation of uveolymphatic outflow pathway after non-penetrating glaucoma surgery without filtering bleb: case reports. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya = Medical Journal of the Russian Federation. Clinical Ophthalmology*. 2021;21(2):108–115. [In Russian]. doi: 10.32364/2311-7729-202121-2-108-115

10. Egorova E.V., Kozlova E.E., Eremenko I.L., Shormaz I.N. Optimization of reparative processes in structures of drainage system after a microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy in early postoperative period. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2013;(1-3):39–41. [In Russian].

11. Egorova E.V., Sidorova A.V., Opletina A.V., Eremenko I.L., Shormaz I.N. Prevention of intraoperative complications during non-perforating antiglaucomatous operations. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(2):55–59. [In Russian].

12. Egorova E.V., Borzenok S.A., Eremenko I.L., Suskova V.S. Features of the immune response in patients with primary open-angle glaucoma using drainage implants. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015;(3):13–18. [In Russian].

13. Katargina L.A., Denisova E.V., Ibeid N.A.B., Khrabrova M.A. Ahmed valve implantation results in

children with uveitic glaucoma. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(1):30–34. [In Russian]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-30-34

14. Abrosimova E.V., Shchava A.I., Balalin S.V. Analysis of the use of the healaflow drainage implant in primary open-angle glaucoma surgery. *Novosti glaukomy = Glaucoma News*. 2015;1(33):53–55. [In Russian].

15. Roy S., Mermoud A. Cross-linked hyaluronic acid injection maintains long-term filtration after trabeculectomy. *Ocular surgery News*. 2010;21:78–81.

16. Alekseev I.B., Abrosimova E.V., Adleiba O.A., Arkhipova A.N., Apyakin A.P., Afonina E.V., Babushkin A.E., Bikbov M.M., Boris N.A., Volik E.I., ... Shchava A.I. The russian experience of glaucoma surgery using Glautex implant. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya = Medical Journal of the Russian Federation. Clinical Ophthalmology*. 2014;14(4):193–197. [In Russian].

17. Egorova E.V., Eremenko I.L., Opletina A.V., Uzunyan D.G. Ultrasound biomicroscopy of the formed drainage outflow pathways after microinvasive non-penetrating deep sclerotomy with implant. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2014;34(3):114–118. [In Russian].

Сведения об авторах:

Елена Евгеньевна Козлова, e-mail: info@mntk.ru

Анна Юрьевна Корниенко, ORCID: 0000-0003-3959-8380, e-mail: akornienko096@gmail.com

Information about the authors:

Elena E. Kozlova, e-mail: info@mntk.ru

Anna Yu. Kornienko, ORCID: 0000-0003-3959-8380, e-mail: akornienko096@gmail.com

Поступила в редакцию 29.08.2022

Принята к публикации 09.09.2022

Received 29.08.2022

Accepted 09.09.2022

Применение аргонплазменной коагуляции при маммопластике в качестве профилактики послеоперационных осложнений

А.В. Козлов^{1,2}, П.А. Федорова^{1,2}, А.С. Анашкина^{1,2}, Д.А. Ким^{1,2}, Т.Н. Козлова^{1,2}

¹Медицинский центр «Авиценна»

630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

²Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Частота повторных операций, связанных с осложнениями после маммопластики, достигает 15 % в течение первого года. Существует множество способов и средств для обработки мягких тканей молочной железы при маммопластике, помогающих снизить риск образования послеоперационных осложнений. Целью данной работы является разработка алгоритма применения аргонплазменной методики обработки тканей при маммопластике. **Материал и методы.** В исследование включены 30 женщин в возрасте от 23 до 46 лет, которым проведена маммопластика. Пациентки разделены на две группы по 15 человек: в 1-й применялись стандартные методы обработки мягких тканей, во 2-й – аргонплазменная методика совместно с использованием клея «Aristo». Наблюдение за обследованными происходило в раннем, позднем и отдаленном послеоперационном периодах. **Результаты.** В процессе исследования, помимо прекрасного коагуляционного и бактерицидного действия аргонной плазмы, был обнаружен эффект «подтягивания» мягких тканей молочной железы, что при птозе I и II степени позволяло использовать имплантат меньшего объема для достижения оптимального эстетического результата. Также при применении аргонплазменной технологии не наблюдалось воспалительных процессов, снизилось количество экссудативной жидкости в дренажах, был значительно менее выражен болевой синдром в сравнении с пациентками, которым проводилась стандартная методика обработки тканей. **Заключение.** В данном исследовании подтверждается тот факт, что применение аргонплазменной коагуляции при обработке тканей молочной железы имеет ряд значительных преимуществ по сравнению со стандартными методиками.

Ключевые слова: маммопластика, антисептические средства, аргонплазменная коагуляция, послеоперационные осложнения, подтягивание мягких тканей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Федорова П.А., e-mail: FPolina19@yandex.ru

Для цитирования: Козлов А.В., Федорова П.А., Анашкина А.С., Ким Д.А., Козлова Т.Н. Применение аргонплазменной коагуляции при маммопластике в качестве профилактики послеоперационных осложнений. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):77–81. doi: 10.18699/SSMJ20220609

The use of argon plasma coagulation in mammoplasty as a prevention of postoperative complications

A.V. Kozlov^{1,2}, P.A. Fedorova^{1,2}, A.S. Anashkina^{1,2}, D.A. Kim^{1,2}, T.N. Kozlova^{1,2}

¹ Avicenna Medical Center

630007, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1

² Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

Abstract

The frequency of reoperations associated with complications after mammoplasty reaches 15 % during the first year. There are many ways and means for processing the soft tissues of the breast during mammoplasty, helping to reduce the risk of postoperative complications. The purpose of this work was to develop an algorithm for the application of the argon plasma technique for tissue treatment in mammoplasty. **Material and methods.** The study included 30 females aged 23 to 46 who underwent mammoplasty. The patients were divided into 2 groups of 15 people. In group 1, standard methods of processing soft tissues were used, and in group 2, the argon plasma technique was used in conjunction with the use of Aristo glue. Patients were observed in the early, late and distant postoperative period. **Results.** In the course of the study, in addition to the excellent coagulation and bactericidal action of argon plasma, the effect of “pulling up” the soft tissues of the mammary gland was found, which, in case of ptosis of I and II degrees, made it possible to use a smaller implant to achieve an optimal aesthetic result. Also, when using the argon plasma technology, no inflammatory processes were observed, the amount of exudative fluid in the drains decreased, the pain syndrome was significantly less pronounced in comparison with patients who underwent the standard method of tissue processing. **Conclusions.** This study confirms the fact that the use of argon plasma coagulation in the processing of breast tissue has a significant number of advantages compared to standard methods.

Key words: mammoplasty, antiseptics, argon plasma coagulation, postoperative complications, soft tissue tightening.

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

Correspondence author: Fedorova P.A., e-mail: FPolina19@yandex.ru

Citation: Kozlov A.V., Fedorova P.A., Anashkina A.S., Kim D.A., Kozlova T.N. The use of argon plasma coagulation in mammoplasty as a prevention of postoperative complications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):77–81. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220609

Введение

Маммопластика является одной из самых востребованных процедур, выполняемых в сфере эстетической хирургии. Частота повторных операций, связанных с осложнениями после маммопластики, достигает 15 % в течение первого года. К наиболее часто встречающимся осложнениям относят образование сером, гематом, капсульных контрактур и инфекционные осложнения. Риск возникновения таких острых осложнений, как гематомы, серомы, инфицирование, составляет около 5 %. Капсульные контрактуры в первые два года после операции развиваются в 4 % случаев, после 10 лет – в 50 % [1]. Существует множество способов и средств для обработки мягких тканей молочной железы при маммопластике, помогающих снизить риск образования послеоперационных осложнений. Какое именно антибактериальное средство является наиболее эффективным – остается спорной темой в пластической хирургии.

Применение аргоноплазменной коагуляции становится очень популярным методом у хирургов различных областей, в том числе в пластической хирургии. Настоящая работа посвящена изучению преимуществ его применения при пластике молочной железы. Цель данного исследования – разработать алгоритм применения аргоноплазменной методики обработки тканей при маммопластике.

Материал и методы

Исследование выполнено в МЦ «Авиценна», г. Новосибирск. Объектом исследования были 30 женщин в возрасте от 23 до 46 лет, которым проведена маммопластика. Выделены две группы пациенток, по 15 человек в каждой: в 1-й группе применялись стандартные методы обработки мягких тканей, во 2-й – аргоноплазменная методика совместно с использованием клея «Aristo». Наблюдение за обследованными происходило в раннем (3–5 сутки после операции), позднем (2–3 недели) и отдаленном послеоперационном (на 3-й месяц) периодах. В последующем женщин приглашали для обследования через 6 месяцев, 1 и 2 года после операции.

Критерии включения в исследование: аплазия, гипотрофия, птоз молочных желез, отсутствие хронических заболеваний, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: системные заболевания соединительной ткани, отказ от исследования.

Методы оценки результатов: объективная оценка состояния мягких тканей, маммография, УЗИ, МРТ и КТ молочных желез.

Данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Для оценки различий между группами использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде у 53,3 % пациенток 1-й группы имелись такие осложнения, как сильный болевой синдром, отечность мягких тканей молочной железы и наличие серозной жидкости в дренажах до 100–200 мл с каждой стороны в течение одних суток. Во 2-й группе эти осложнения наблюдались лишь в 13,3 % случаев, поскольку благодаря прекрасному коагуляционному эффекту аргонной плазмы операционное поле было сухим и неповрежденным, что способствовало статистически значимому снижению воспаления, экссудации серозной жидкости и, как следствие, уменьшало болевой синдром. При дальнейшем наблюдении за пациентами в 1-й группе у трех женщин отмечались признаки поздней серомы (через 6 месяцев – 1 год после операции), у одной из которых также обнаружена капсульная контрактура (через 2 года после операции), что требовало повторного оперативного вмешательства. Во 2-й группе таких осложнений не выявлено (таблица).

Кроме того что значительно снизилось количество послеоперационных осложнений при применении аргонплазменной коагуляции, обнаружено сокращение мягких тканей молочной железы во время операции. При этом происходило уменьшение объема мягких тканей изнутри кармана. Данный эффект был оптимальным решением при птозе молочных желез I и II степени, поскольку использовались имплантаты меньшего объема, чем планировались до применения аргонной плазмы, и необходимости в подтягивании тканей с помощью имплантата уже не было. При этом стало возможным добиться оптимального эстетического результата, особенно у тех пациенток, у которых данная операция является вторичной в связи с птозом мягких тканей, и у желающих сохранить имеющийся размер грудных желез. Также благодаря данному эффекту «подтягивания» тканей стало возможным корректировать птоз молочных желез без дополнительных разрезов.

Обсуждение

Во время установки грудного имплантата при маммопластике существует связь между бактериальным заражением, хроническим воспалением и образованием других осложнений, многие из которых позволяет предотвратить аргонплазменная коагуляция. Ее отличительной чертой является то, что она позволяет осуществлять бесконтактную термическую коагуляцию, а значит, полностью исключает прилипание аппликатора инструмента к обрабатываемой ткани. В данной технологии используется аргон – стабильный, нетоксичный газ без запаха. Под действием высокочастотного электричества он ионизируется в пучок аргонной плазмы. Затем к ткани-мишени направляется высокочастотный ток для достижения коагуляции и равномерного стабильного гемостатического эффекта. Происходит эффективная равномерная коагуляция, глубина проникновения которой не более 3 мм. Применение данного метода позволяет сократить время коагуляции более чем в 2 раза по сравнению с биполярной электрокоагуляцией, что снижает длительность оперативного вмешательства в целом. При данной технике отсутствует карбонизация тканей, поскольку аргон не поддерживает горение, что способствует ускорению репаративных процессов [2, 3].

Кроме того, доказано, что аргон увеличивает ангиогенез и миграцию клеток, в том числе макрофагов, изменяет их фенотип, повышает активность миофибробластов и пролиферацию кератиноцитов, что в комплексе способствует быстрому заживлению тканей [4]. Все это помогает предотвратить образование послеоперационных осложнений при маммопластике.

Капсульная контрактура остается самым частым осложнением при увеличении груди. На ее образование влияет большое количество факторов (тип имплантата, нарушение гормонального фона женщины, гематома, серома), однако наиболее часто встречающееся осложнение – инфекция. В качестве противомикробных препаратов

Сравнительная оценка результатов обработки тканей молочной железы, n (%)

Comparative evaluation of the results of breast tissue processing, n (%)

Осложнение	Аргонная технология	Стандартные методы	p
Болевой синдром	2 (13,3 %)	8 (53,3 %)	0,0277
Экссудативный процесс	2 (13,3 %)	8 (53,3 %)	0,0277
Воспалительный процесс	2 (13,3 %)	8 (53,3 %)	0,0277
Хронические серомы	0	3 (20,0 %)	0,1121
Капсульная контрактура	0	1 (6,6 %)	0,5000

используются антибиотики (например, баци-трацин, цефазолин, цефуоксим, гентамицин) и антисептики (например, повидон-йод, хлоргексидин, хлорноватистая кислота) [5].

Об антибактериальных свойствах йода стало известно 150 лет назад. Его спектр действия больше, чем у антибиотиков. Более того, йод оказывает идеальное воздействие на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, поскольку ингибирует жизненно важные бактериальные структуры и ферментные системы. Повидон-йод (бетадин), созданный в 1955 г. Х.А. Шелански и М.В. Шелански в промышленных токсикологических лабораториях в Филадельфии (США), обладает противомикробными свойствами йода при значительном ограничении токсичности, кроме того, он доступен любому медицинскому учреждению и недорог. Для того чтобы повидон-йод был эффективным, его концентрация в ирригационном растворе должна составлять 50 %. В исследованиях *in vitro* доказано, что полноценный бетадин ингибирует 100 % фибробластов человека, лишь разведение 1:1000 не вызывало гибели фибробластов с сохранением полной бактерицидной активности [4].

У хлоргексидина имеется ряд преимуществ в сравнении с повидон-йодом. Кровь, белки и другие органические вещества не приводят к существенным изменениям его антимикробной активности. При медленном высвобождении хлоргексидина сохраняется его стойкое антимикробное действие до 6 часов. 0,05%-й раствор хлоргексидина эффективен в отношении MRSA (метициллинрезистентного золотистого стафилококка) и стрептококка А после 5 минут орошения. В исследованиях *in vitro* подтверждена восприимчивость штаммов *Staphylococcus epidermidis* к хлоргексидину [2, 5].

Впервые о местном применении антибиотиков в хирургии груди сказано в исследованиях В. Burkhardt et al., выявивших снижение капсульной контрактуры III и IV класса на 50 % [6]. W.P. Adams et al. изучали действие комбинации местных антибиотиков в отношении бактерий, культивируемых вокруг грудных имплантатов [7]. В исследованиях *in vitro* они сравнили эффективность бетадина, комбинаций гентамицина с полимиксином В и с цефазолином против *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Propionibacterium acnes*. Установлено, что бетадин (повидон-йод) был более эффективен, чем антибиотики; гентамицин/полимиксин В и гентамицин/цефазолин угнетали рост *P. acnes* и *E. coli*, но не *S. epidermidis*, а именно последние – одни из наиболее часто встречающихся бактерий на

биоимплантатах. В этой связи для орошения грудных карманов исследователи предложили комбинировать бетадин, цефазолин и гентамицин [1, 2, 5–8].

Поскольку нагретая аргонная плазма обладает бактерицидным действием, она способствует профилактике образования капсульной контрактуры. Но нет аналитических данных отдельного ее использования с этой целью. Мы рекомендуем применение антибактериальных средств непосредственно с аргонной плазмой.

Заключение

Маммопластика является одной из самых часто выполняемых процедур эстетической хирургии во всем мире. Но, к сожалению, не всегда данная операция может закончиться быстрым реабилитационным периодом без развития осложнений. В данном исследовании подтверждается тот факт, что применение аргонноплазменной коагуляции при обработке тканей молочной железы имеет значительный ряд преимуществ по сравнению со стандартными методиками. Значительно снизилось количество послеоперационных осложнений, улучшилось качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, стало возможным корректировать птоз молочных желез без использования имплантатов больших размеров и дополнительных разрезов на железе.

Список литературы / References

1. Montemurro P., Hedén P., Behr B., Wallner C. Controllable factors to reduce the rate of complications in primary breast augmentation: a review of the literature. *Aesthetic Plast. Surg.* 2021;45(2):498–505. doi: 10.1007/s00266-020-01726-x
2. Song Y., Feng Y., Sun L.H., Zhang B.J., Yao H.J., Qiao J.G., Zhang S.F., Zhang P., Liu B. Role of argon plasma coagulation in treatment of esophageal varices. *World J. Clin. Cases.* 2021;9(3):521–527. doi: 10.12998/wjcc.v9.i3.521
3. Toplu G., Altinel D., Serin M. Evaluation of factors related to postoperative complications in patients who underwent reduction mammaplasty. *Eur. J. Breast Health.* 2021;17(2):157–164. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.6336
4. Ning J., Zhao H., Chen B., Mi E.Z., Yang Z., Qing W., Lam K.W.J., Yi B., Chen Q., Gu J., ... Ma D. Argon mitigates impaired wound healing process and enhances wound healing *in vitro* and *in vivo*. *Theranostics.* 2019;9(2):477–490. doi: 10.7150/thno.29361
5. Jewell M.L., Adams W.P. Betadine and breast implants. *Aesthet. Surg. J.* 2018;38(6):623–626. doi: 10.1093/asj/sjy044

6. Burkhardt B., Dempsey P., Schnur P., Tofield J. Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986;77(6):919–930.
7. Adams W.P., Rios J.L., Smith S.J. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;117(1):30–36.
8. Zhadan O., Becker H. Surgical site irrigation in plastic surgery. *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(3):265–273. doi: 10.1093/asj/sjx171

Сведения об авторах:

Андрей Викторович Козлов, д.м.н., проф., e-mail: microhand@mail.ru

Полина Анатольевна Федорова, ORCID: 0000-0002-0458-7625, e-mail: FPolina19@yandex.ru

Анастасия Сергеевна Анашкина, e-mail: a.anashkina@g.nsu.ru

Денис Александрович Ким, к.м.н., e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Татьяна Николаевна Козлова, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kozlov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: microhand@mail.ru

Polina A. Fedorova, ORCID: 0000-0002-0458-7625, e-mail: FPolina19@yandex.ru

Anastasia S. Anashkina, e-mail: a.anashkina@g.nsu.ru

Denis A. Kim, candidate of medical sciences, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Tatyana N. Kozlova, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022

После доработки 21.09.2022

Принята к публикации 17.10.2022

Received 25.05.2022

Revision received 21.09.2022

Accepted 17.10.2022

Парадоксальная эмболия с развитием ишемического инсульта на фоне тромбоэмболии легочной артерии: сравнительный анализ двух клинических случаев

А.В. Павлова¹, Л.И. Сыромятникова^{1,2}, С.А. Мехряков², С.А. Чазов¹, А.А. Кулеш^{1,2}

¹ *Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России*

614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

² *Городская клиническая больница № 4*

614107, г. Пермь, ул. КИМ, 2

Резюме

Развитие клиники неврологического дефицита у пациентов с тромбоэмболией легочной артерий (ТЭЛА) требует диагностического поиска, направленного на исключение феномена парадоксальной эмболии (ПЭ), посредством проведения транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой, а для уточнения особенностей внутрисердечной гемодинамики – чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). **Материал и методы.** В статье представлены два клинических примера развития ПЭ в виде эмболического ишемического инсульта (ИИ) на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА, открытого овального окна (ООО) в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки. **Результаты и их обсуждение.** В первом случае право-левый шунт подтвержден транскраниальной доплерографией с пузырьковой пробой, во втором примере при проведении рутинной трансторакальной ЭхоКГ визуализирован ленточный тромб, пролабирующий через ООО. С нашей точки зрения, важно помнить о ПЭ как возможном механизме ИИ у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями, планировать проведение пузырьковой пробы при верификации причины инсульта. **Заключение.** Ведение пациенток с ТЭЛА и ИИ было индивидуальным, потребовало командного подхода, в том числе в вопросе применения тромболитической терапии, подбора режима антикоагулянтной терапии, выбора консервативной/инвазивной тактики лечения пациенток.

Ключевые слова: парадоксальная эмболия, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Павлова А.В., e-mail: anastasiya_pavlova_96@inbox.ru

Для цитирования: Павлова А.В., Сыромятникова Л.И., Мехряков С.А., Чазов С.А., Кулеш А.А. Парадоксальная эмболия с развитием ишемического инсульта на фоне тромбоэмболии легочной артерии: сравнительный анализ двух клинических случаев. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):82–91. doi: 10.18699/SSMJ20220610

Paradoxical embolism with the development of ischemic stroke on the background of pulmonary embolism: comparative analysis of two clinical cases

A.V. Pavlova¹, L.I. Syromyatnikova^{1,2}, S.A. Mekhryakov², S.A. Chazov¹, A.A. Kulesh^{1,2}

¹ *Vagner Perm State Medical University of Minzdrav of Russia*

614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26

² *City Clinical Hospital No. 4*

614107, Perm, KIM str., 2

Abstract

The development of a neurological deficit clinic in patients with pulmonary embolism (PE) requires a diagnostic search aimed at excluding the phenomenon of paradoxical embolism in the form of transcranial dopplerography (TCDG) with a bubble test, and to clarify the features of intracardiac hemodynamics – transesophageal echocardiography (TEE). **Material and methods.** The article presents two clinical examples of the development of PE in the form of embolic ischemic stroke (IS) against the background of deep vein thrombosis of the lower extremities, PE, patent foramen ovale (PFO) in combination with an atrial septal aneurysm. **Results and discussion.** In the first case, the right-left shunt was confirmed by TKDG with a bubble test, in the second example, during routine transthoracic echocardiography, a ribbon thrombus prolapsing through the PFO was visualized. In our opinion, PE is a possible mechanism of IS in patients with venous thromboembolic events. Consequently, it is necessary to plan a “bubble test” for verifying the cause of a stroke. **Conclusions.** The management of patients with PE and IS was individual and required a team approach, including the use of thrombolytic therapy, the selection of an anticoagulant therapy regimen, choice of conservative/invasive tactics for the treatment of patients.

Key words: paradoxical embolism, ischemic stroke, pulmonary embolism.

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

Correspondence author: Pavlova A.V., e-mail: anastasiya_pavlova_96@inbox.ru

Citation: Pavlova A.V., Syromyatnikova L.I., Mekhryakov S.A., Chazov S.A., Kulesh A.A. Paradoxical embolism with the development of ischemic stroke on the background of pulmonary embolism: comparative analysis of two clinical cases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):82–91. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220610

Введение

Открытое овальное окно (ООО) как причина парадоксальной эмболии (ПЭ) – наиболее частая аномалия развития сердца, которая встречается у каждого четвертого взрослого. Так, по данным аутопсии 965 сердец ООО выявлено в 27,3 % случаев при отсутствии гендерных различий по частоте, размер шунта варьировал от 1 до 19 мм и увеличивался с возрастом от 3,4 мм в первом десятилетии и 5,8 мм в 10-м десятилетии жизни [1]. Значение ООО в развитии ПЭ, в том числе ишемического инсульта (ИИ), определяется его анатомическими характеристиками, особенностями сердечной гемодинамики в виде наличия легочной гипертензии. В данном аспекте представляет интерес малоисследованный вопрос развития ПЭ и ИИ у пациентов с тромбоэмболией легочной артерий (ТЭЛА) как катализатора формирования право-левого сброса на фоне развившейся легочной гипертензии.

Ряд проспективных и ретроспективных исследований связывают наличие ООО у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) с повышенной распространенностью ИИ [2–4]. Тромбоэмболическая обструкция артериального русла легких приводит к увеличению общего легочного сосудистого сопротивления, развитию легочной гипертензии, открытию бронхолегочных шунтов и увеличению сброса по право-левому шунту, что обеспечивает миграцию тромбов из венозной системы.

В крупном проспективном исследовании E. Le Moigne et al. у 361 пациента, госпитализированного с ТЭЛА, изучена распространенность последующего инсульта. Исследователи пришли к выводу, что наличие ООО является независимым фактором риска ИИ и выявляется в группе больных с ТЭЛА и ИИ в 4 раза чаще в сравнении с пациентами с изолированной ТЭЛА [5]. При этом более высокий риск ИИ отмечен у лиц с ООО и аневризмой межпредсердной перегородки (МПП), что обусловлено возникновением дополнительной септальной экскурсии вследствие увеличения шунтирующего тока крови через ООО [6]. Сочетание ВТЭО, в особенности ТЭЛА, и ИИ требует диагностики ООО и решения вопроса о вторичной профилактике.

Материал и методы

Проанализированы клинические случаи развития ПЭ на фоне ТЭЛА у двух женщин старше 70 лет, имеющих различные факторы риска тромбообразования. Пациентки были информированы о проведении исследования и подписали согласие на публикацию обезличенных данных.

Результаты и их обсуждение

Клинический случай № 1

Пациентка 71 года доставлена в экстренном порядке в Городскую клиническую больницу № 4 г. Перми (ГКБ № 4) с жалобами на одышку, ноющие боли в грудной клетке, общую слабость. Из

анамнеза установлено, что около двух недель назад больная проходила стационарное лечение по поводу двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии средней степени тяжести на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. В течение стационарного этапа проведено лечение согласно действующим методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [7]. На амбулаторном этапе пациентка, несмотря на высокий риск ВТЭО, равный по шкале IMPROVED 3 баллам, рекомендованную антикоагулянтную терапию не принимала. С диагнозом «постковидный синдром» госпитализирована в отделение пульмонологии.

На третий день госпитализации в связи с возникновением жалоб на интенсивное головокружение, тошноту и рвоту консультирована неврологом. В неврологическом статусе выявлены умеренные когнитивные нарушения, недостаточность лицевого нерва слева по центральному типу и умеренная атаксия в позе Ромберга. В остальном неврологический статус без особенностей. Результат шкалы тяжести инсульта NIHSS составил 4 балла. Заподозрено острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, однако инфарктов мозга при проведении компьютерной томографии (КТ) головного мозга не выявлено. На следующий день проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, визуализированы множественные острые инфаркты головного мозга в различных сосудистых бассейнах, в том числе средней мозговой артерии (СМА) (рис. 1).

Проведено обследование, направленное на поиск причины ИИ. По ЭКГ обнаружен синусовый ритм с нарушением процессов реполяризации в области передневерхушечной стенки левого желудочка. Дуплексное сканирование сонных артерий выявило S-образную извитость внутренних сонных артерий с обеих сторон, а также локаль-

ные атеросклеротические бляшки в экстракраниальном бассейне без признаков стенозирования.

На основании жалоб на одышку и боли в прекардиальной области, изменений ЭКГ пациентка проконсультирована кардиологом, заподозрена ТЭЛА. О высокой вероятностной ТЭЛА свидетельствовали индексы Geneva и Wells, которые равнялись 7,5 и 6 баллам соответственно. Согласно клиническим рекомендациям [8] определено содержание D-димеров в крови и выявлено его диагностически значимое увеличение – 3826 нг/мл при возрастной норме до 710 нг/мл. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) составил 18 пг/мл, что исключило из дифференциального ряда декомпенсацию сердечной недостаточности. Отсутствие системного воспаления подтверждалось нормальным значением концентрации С-реактивного белка, равным 3,5 мг/л.

По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлены дилатация правых камер сердца, признаки умеренной легочной гипертензии (систолическое давление – 49 мм рт. ст., среднесистолическое – 24 мм рт. ст.). Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) составила 19 мм, что отражало сохранную функцию правого желудочка. По данным КТ-ангиопульмонографии обнаружены признаки массивной ТЭЛА обеих ветвей правой и левой легочных артерий, долевых, сегментарных и субсегментарных ветвей с обеих сторон. Для стратификации риска 30-дневной летальности, определения тактики ведения пациентки с ТЭЛА определен индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), который составил 71 балл (II класс), что характеризовало низкий риск летальности, варьирующий в интервале от 1,7 до 3,5 % [8].

Выполнен поиск источника эмболии, по результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей выявлены признаки окклюзивного тромбоза глубоких вен правой нижней конеч-

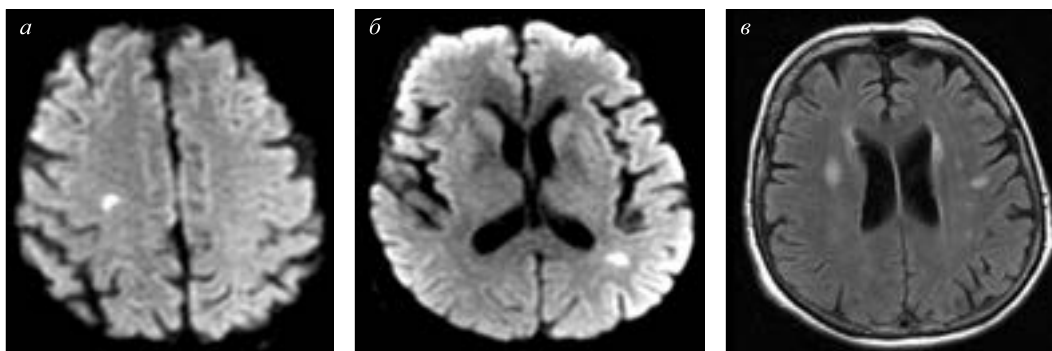


Рис. 1. МРТ головного мозга (клинический пример № 1). а, б – диффузно взвешенная МРТ (режим DWI); в – флюидно-ослабленное инверсионное восстановление (режим FLAIR)

Fig. 1. MRI of the brain (clinical case 1). а, б – DWI; в – FLAIR

ности (тромбоз задней большеберцовой вены, суральных вен, подколенной вены – тромботические массы смешанной экзогенности, проксимальная граница тромба чуть выше подколенной ямки без признаков флотации), которые и послужили источником ТЭЛА.

На основании сочетания ВТЭО и ИИ заподозрен механизм развития ИИ по принципу ПЭ, наличие право-левого шунта. Проведена транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой, которая была положительной – в момент проведения маневра Вальсальвы регистрировались микропузырьки в артериях головного мозга (рис. 2).

Согласно установленному в ГКБ № 4 алгоритму поиска причин ИИ [9], проведена чреспищеводная ЭхоКГ, визуализировано ООО (диаметр 2 мм) с лево-правым сбросом в режиме цветового доплеровского картирования вне пробы Вальсальвы, аневризма МПП R-L-типа (общая экскурсия 15 мм). На основании верифицированных в постковидном периоде тромбоза вен нижних конечностей, ТЭЛА, ИИ назначен ривароксабан в соответствующей для лечения ВТЭО дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в сутки длительно – не менее 6 месяцев, а также лозартан 100 мг, амлодипин 10 мг, аторвастатин 80 мг и омега-3 40 мг.

На 19-й день стационарного лечения больная выписана с регрессом неврологического дефицита в виде восстановления устойчивости в позе

Ромберга, формирования самостоятельной, умеренной по скорости ходьбы без атаксии, отсутствия головокружения. У пациентки сохранялись легкие когнитивные нарушения, соответствующие значению Монреальской шкалы оценки когнитивных функций в 26 баллов. Тяжесть инсульта по шкале Национального института здоровья (NIHSS) на момент выписки равнялась 0 баллов, значение модифицированной шкалы Рэнкина – 2, индекс мобильности Ривермид – 11.

Второй клинический пример демонстрирует более драматический характер развития тромбоэмболического события, ограниченность лечебного вмешательства при наличии внутрисердечного тромбообразования.

Клинический случай № 2

Пациентка Ч. 72 лет длительное время страдала артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа. В 2005 г. перенесла венэктомия большой подкожной вены справа по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей, а в июле 2021 г. – COVID-19 с минимальной степенью поражения легких. 12 октября 2021 г. во время приготовления завтрака почувствовала интенсивную боль в грудной клетке, без иррадиации, длительностью более 30 минут, сопровождаемую одышкой. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка доставлена в отделение кардиологии с подозрением на ТЭЛА.

При поступлении состояние средней степени тяжести, что обусловлено явлениями дыха-

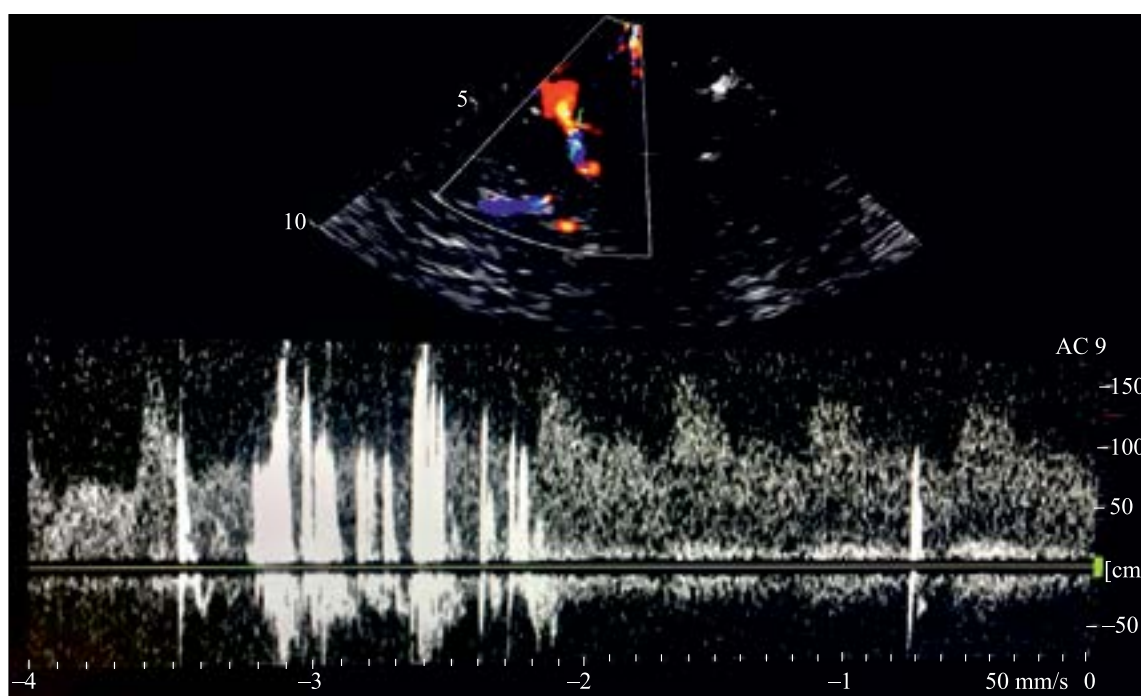


Рис. 2. Положительный результат пузырьковой пробы (клинический пример № 1)

Fig. 2. Bubble test positive (clinical case № 1)

тельной и правожелудочковой недостаточности (частота дыхательных движений 19 в минуту, SpO_2 92 % на атмосферном воздухе, 100 % – на инсуффляции кислорода, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 92 в минуту). Дополнительно выявлены болевой синдром при пальпации в проекции глубоких вен левой нижней конечности и односторонний отек слева. Индекс Geneva составил 11 баллов, Wells – 6 баллов, что свидетельствовало о высокой вероятности ТЭЛА. По результатам КТ-ангиопульмонографии обнаружены признаки тромбоэмболии долевых и сегментарных артерий с обеих сторон (рис. 3).

По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлены дилатация правых камер сердца, трикуспидальная регургитация III степени, пульмональная регургитация III степени, значительная (II степени) легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 55 мм рт. ст.). По данным ЭКГ зафиксирована синусовая тахикардия 110 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признак SI/QIII, инверсия зубца Т в III отведении, признаки перегрузки правого желудочка (см. рис. 3). По результатам лабораторных анализов содержание D-димеров более 5000 нг/мл, при возрастной норме не превышающей 720 нг/мл.

По данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей слева диагностирован окклюзивный тромбоз задней большеберцовой, подколенной, поверхностной бедренной вены, неокклюзивный тромбоз общей бедренной

вены – тромботические массы гетерогенные, проксимальный участок тромба располагался в общей бедренной вене, без фиксации к стенкам вены на протяжении до 1,2 см, умеренно подвижный при компрессии датчиком.

Индекс тяжести ТЭЛА (PESI) составил 112 баллов (IV класс), что характеризовало высокий риск летальности, находящийся в интервале 4,0–11,4 %. Установлен диагноз «Венозная тромбоэмболическая болезнь. Тромбоз общей бедренной, поверхностной бедренной, подколенной, задней большеберцовой вены слева. Субмассивная высокого риска тромбоэмболия долевых и сегментарных ветвей легочных артерий с обеих сторон от 12.10.2021 (индекс PESI 112 баллов, класс IV)». Проведена внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) альтеплазой (болюс 10 мг внутривенно, инфузия 90 мг в/в за 2 часа).

На следующее утро пациентка жалоб не предъявляла, отмечена положительная динамика соматического статуса с нормализацией частоты дыхания до 18 в минуту, отсутствие явлений десатурации (SpO_2 97 % на атмосферном воздухе), артериальное давление 110/70 мм рт. ст., ЧСС 76 в минуту. В течение последующего госпитального этапа проводилось медикаментозное лечение: ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 40 мг/сутки, метформин 1500 мг/сутки, лозартан 50 мг утром, метопролола сукцинат 50 мг утром и вечером, пантопразол 20 мг вечером, на нижние конечности – эластичный лечебный три-

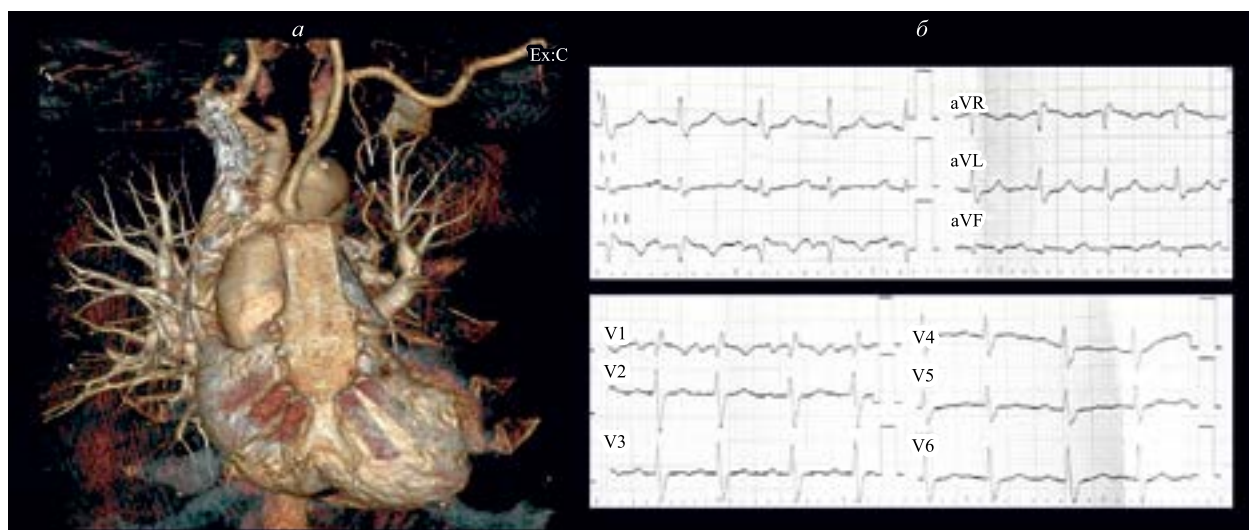


Рис. 3. Признаки тромбоэмболии долевых и сегментарных артерий с обеих сторон по данным КТ-ангиопульмонографии (а) и специфические изменения ЭКГ (б), характерные для ТЭЛА (неполная блокада правой ножки пучка Гиса, SI/QIII, инверсия TIII) (клинический пример № 2)

Fig. 3. Signs of lobar and segmental arteries thromboembolism on both sides according to CT-angiopulmonography Platinum thromboembolism on both sides according to CT-angiopulmonography (a) and specific ECG changes (b), typical for PE (incomplete blockade of the right branch of His bundle, SI/QIII, inversion TIII) (clinical case № 2)

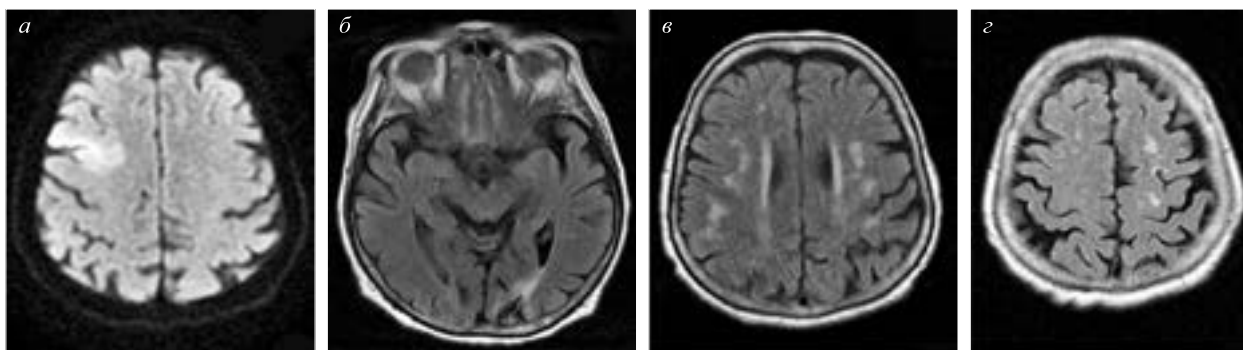


Рис. 4. МРТ головного мозга (клинический пример № 2). а – режим DWI, б, в, г – режим FLAIR
Fig. 4. MRI of the brain (clinical case № 2). а – DWI, б, в, г – FLAIR

котаж 2-го компрессионного класса (23–32 мм рт. ст.).

13 октября после наклона пациентки вперед медицинский персонал отметил у нее нарушение речи. Вызван невролог, в неврологическом статусе – сенсомоторная афазия при сохраненной силе в конечностях. Выполнена МРТ головного мозга, визуализирован острый инфаркт в бассейне правой СМА, а также признаки ранее перенесенного инфаркта левой затылочной доли и множественные двусторонние кортикальные и субкортикальные зоны гиперинтенсивности (рис. 4). По результатам дуплексного сканирования установлена двухсторонняя С-извитость общих и внутренних сонных артерий с локальными нарушениями кровотока в зонах деформаций. Признаки нестенозирующего атеросклероза. Выполнен контроль трансторакальной ЭхоКГ, дополнительно к первоначальному исследованию в правом предсердии визуализирован ленточный тромб размерами 10×53 мм, пролабирующий через ООО в левое предсердие (рис. 5).

Пациентка консультирована сердечно-сосудистым хирургом: учитывая отсутствие тяжелой дыхательной недостаточности, острый период ИИ, тромбэктомия из легочной артерии на момент консультации не показана. Рекомендована консервативная терапия, КТ-контроль в динамике, в связи с наличием нефиксированных тромбов в просвете общей бедренной вены слева и риском повторных ВТЭО установлены показания для имплантации кава-фильтра. 14 октября 2021 г. имплантирован кава-фильтр, продолжена антикоагулянтная терапия.

При проведении повторной трансторакальной ЭхоКГ в динамике через 7 дней дополнительно визуализирована аневризма МПП R-L типа, достоверного сброса через МПП, а также тромба в правом предсердии не выявлено. Отмечена положительная динамика регресса легочной гипертензии до I степени (систолическое давление в

легочной артерии 36 мм рт. ст., среднесистолическое давление 17 мм рт. ст.) и трикуспидальной регургитации до I степени. Учитывая тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, тромбоз правых камер сердца, небольшой размер очага ишемии по данным нейровизуализации и тяжесть инсульта по шкале инсульта NIHSS при отсутствии геморрагической трансформации, антикоагулянтная терапия возобновлена в раннем сроке на 2-е сутки ИИ (ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки с последующим снижением дозы согласно инструкции). Пациентка выписана домой с клиническим улучшением.

Обе пациентки по прошествии 8–9 месяцев по данным системы электронных медицинских карт живы, наблюдаются в поликлиниках.

Обсуждение

В Российских клинических рекомендациях по ВТЭО [8] упоминание о ПЭ при ВТЭО отсутствует. В настоящее время феномен ПЭ в большей степени находится в сфере интересов неврологов как механизм эмболического инсульта. Хотя, с нашей точки зрения, сочетание тромбоза глубоких вен, ТЭЛА, ООО и ИИ должно рассматриваться на стыке кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, ультразвуковой диагностики, неврологии и эндоваскулярной хирургии. Командный подход крайне необходим с учетом особенностей и сложностей диагностического поиска (настороженность в отношении наличия ООО и ПЭ, владение врачом ультразвуковой диагностикой методиками пузырьковой пробы, чреспищеводной ЭхоКГ), персонального подхода к выбору консервативной или инвазивной/хирургической тактики лечения, при отсутствии рандомизированных клинических исследований у данной категории пациентов.

Данные клинические случаи объединяет наличие таких факторов сердечно-сосудистого риска у пациенток, как возраст старше 70 лет, женский пол, АГ в анамнезе, нарушение углевод-

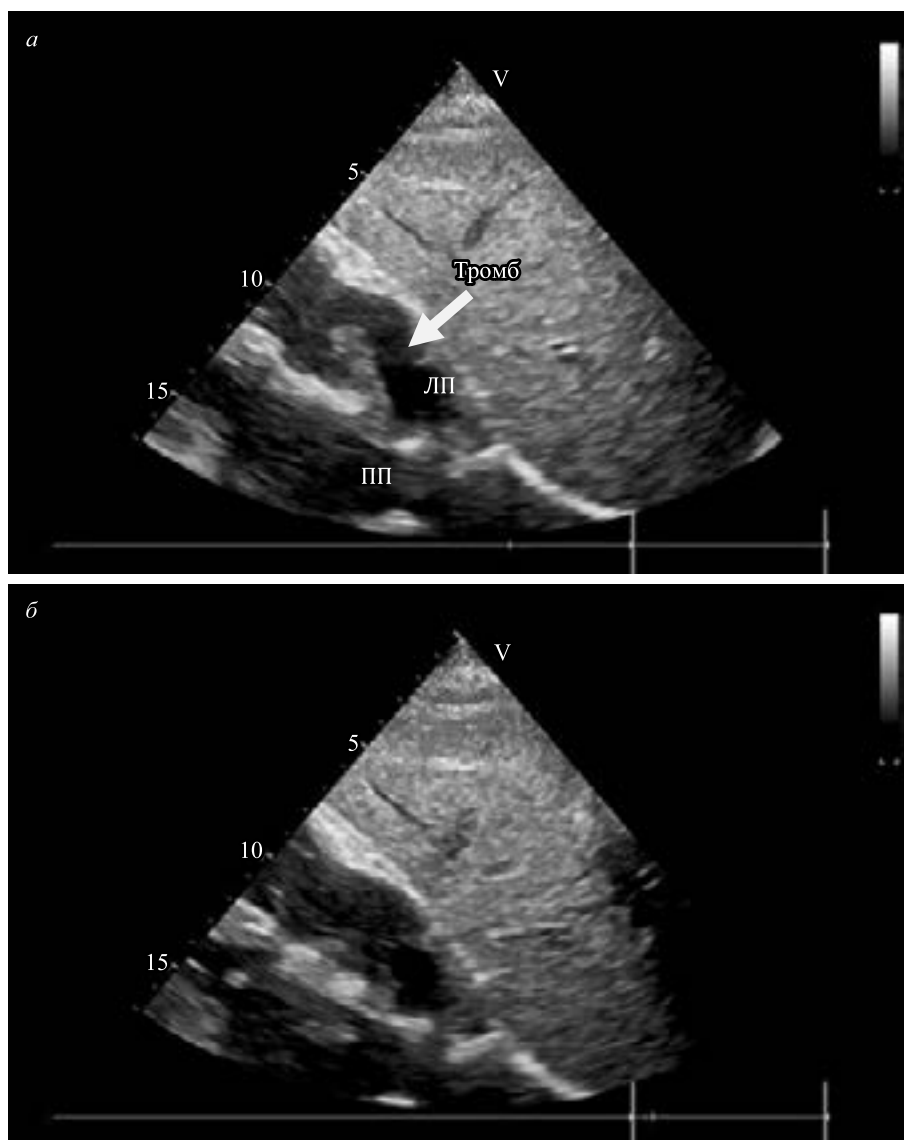


Рис. 5. Визуализация по данным трансторакальной ЭхоКГ ленточного тромба в правом предсердии с его пролапсированием через ООП в левое предсердие (а: клинический пример № 2); ТТ-Эхо-КГ через 7 дней. Отсутствие тромба в ООП (б)

Fig. 5. Visualization of tape clot in right atrium with its prolapse through patent foramen ovale into left atrium according to transthoracic echocardiogram (a: clinical case 2). TT-Echo-KG 7 days later. No thrombus in the PFO (b)

ного обмена или ожирение, тромбоз глубоких вен. Ишемические эмболические инсульты в бассейне СМА возникли через некоторое время после развития клиники ТЭЛА. Необходимо акцентировать внимание на том, что у пожилых пациентов наличие спектра традиционных факторов сердечно-сосудистого риска при поверхностной оценке может вести к гиподиагностике ПЭ как причины инсульта. С нашей точки зрения, важно помнить о ПЭ как о возможном механизме ИИ у пациентов с ВТЭО, планировать проведение пузырьковой пробы при верификации варианта инсульта.

Также рассматриваемые клинические случаи объединены перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в первом случае среднетяжелая вирусная пневмония имела место за две недели до госпитализации по поводу ТЭЛА и ИИ, во втором – в течение последних трех месяцев. Как известно, COVID-19 ассоциирован с прямым повреждающим действием на сосудистый эндотелий, развитием гиперкоагуляции [10].

У пациенток имела место типичная клиническая картина ТЭЛА в виде боли в грудной клетке, дыхательной недостаточности, проявляющейся

одышкой, снижением сатурации, что подтверждалось специфическими лабораторно-инструментальными изменениями в виде тромбинемии (увеличение содержания D-димеров), наличием легочной гипертензии, а также данными КТ-ангиографии. Однако несмотря на характерную клинику, в первом случае имела место гиподиагностика ТЭЛА, что обусловлено маской «постковидного синдрома».

Несмотря на то что обе пациентки имели традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, связь между ИИ и ООО подтверждает наличие: 1) тромбоза глубоких вен нижних конечностей; 2) шунтирующего сброса крови из правого предсердия в левое, выявленного с помощью пузырьковой пробы в первом примере (объясняется транзиторным право-левым шунтом во время ТЭЛА) и пролабирующего через ООО в полость левого предсердия тромбом во втором примере; 3) аневризмы МПП – аномалии, часто сочетающиеся с ООО. Кроме того, рассеянные очаги на МРТ головного мозга характерны для инсульта, ассоциированного с ООО [11]. Интересно отметить, что аномалия развития соединительной ткани имела множественный характер и проявилась дополнительно двухсторонней извитостью артерий брахиоцефального бассейна [12].

Высокий расчетный риск летального исхода во втором клиническом примере определил необходимость выполнения тромблизиса, который привел к фрагментации венозного тромба и его миграции в правые камеры сердца. Поэтому на сегодняшний день у пациентов с наличием крупных флотирующих тромбов и ТЭЛА в ряде случаев обсуждается тактика первоначальной имплантации кава-фильтра с последующей ТЛТ, что позволяет предупредить рецидив ТЭЛА за счет фрагментации тромба на ее фоне. Необходимо отметить, что по данным литературы тромб правого предсердия выявляется в 4–8 % случаев острой ТЭЛА [13–15]. Варианты тромбов правого предсердия включают типы А, В и С [16]. Тип А характеризует наличие длинных тонких червеобразных подвижных тромбов, что ассоциировано с клинически тяжелой ТЭЛА и высокой ранней смертностью, требует выполнения ТЛТ. Тип В отличает неподвижные тромбы правого предсердия, развитие сопутствующей ТЭЛА менее чем в 40 % случаев, низкую раннюю смертность. Небольшая часть тромбов правого предсердия имеет промежуточный характер (тип С), они подвижны, но не имеют червеобразной формы и могут препятствовать оттоку крови из правого предсердия или желудочка. В рассматриваемом клиническом примере выявлен тромб типа А, эмболический риск которого был критически высок для

повторных ТЭЛА и артериальной эмболии. Расположение тромба с его присутствием в МПП носит название «состояния угрожающей эмболии» и также доказывает существование сброса крови справа налево через ООО. В данном случае на основании командного обсуждения риска эмболии принято решение о консервативной тактике с учетом отсутствия возможности эндоваскулярной методики и крайне высокого операционного риска открытого хирургического вмешательства на фоне острого ИИ. Ретроспективно можно утверждать, что консервативная тактика лечения с использованием соответствующего режима антикоагулянтной терапии была эффективной и привела к дезинтеграции тромба в камере правого сердца.

Другой важной особенностью данных примеров является целесообразность закрытия ООО у пациентов, перенесших эмболическое событие по механизму ПЭ, которое рассматривается в возрастной группе до 65 лет. У лиц более старшего возраста имплантация окклюдера ООО дискуссионна, показания определяются индивидуально. В рассматриваемых клинических примерах отдаленно предпочтение консервативному пути ведения в виде приема антикоагулянта.

Заключение

Представлены два клинических примера формирования ТЭЛА и последующего ИИ по механизму ПЭ на фоне ООО. С учетом вероятности ошибочной трактовки этиологии неврологического дефицита на фоне гипоксии его развитие у пациентов с ТЭЛА требует настороженности в отношении возникновения ИИ. При подтверждении ИИ необходим углубленный поиск его причин, направленный на исключение или подтверждение феномена ПЭ (пузырьковая проба, чреспищеводная ЭхоКГ). Данный диагностический алгоритм является критически важным для определения программы вторичной профилактики, особенно у лиц младше 65 лет, которым может быть показана имплантация окклюдера ООО. Ведение категории пациентов с ТЭЛА и ИИ крайне индивидуально, требует командного подхода, в том числе в вопросе режима антикоагулянтной терапии, который определяется размерами очага, наличием или отсутствием геморрагической трансформации.

Список литературы / References

1. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 nor-

- mal hearts. *Mayo Clinic Proc.* 1984;59(1):17–20. doi: 10.1016/S0025-6196(12)60336-X
2. Vindiš D., Hutrya M., Šaňák D., Král M., Čecháková E., Littnerová S., Adam T., Přeček J., Hudec Š., Ječmenová M., Táborský M. Patent foramen ovale and the risk of cerebral infarcts in acute pulmonary embolism - a prospective observational study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018;27(2):357–364. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.004
3. Goliszek S., Wiśniewska M., Kurnicka K., Lichodziejewska B., Ciurzyński M., Kostrubiec M., Gołębiowski M., Babiuch M., Paczynska M., Koć M., ... Pruszyk P. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb. Res.* 2014;134(5):1052–1056. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.013
4. Clergeau M.-R., Hamon M., Morello R., Saloux E., Viader F., Hamon M. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke.* 2009;40:3758–3762. doi: 10.1161/STROKEA-HA.109.559898
5. Le Moigne E., Timsit S., Ben Salem D., Didier R., Jobic Y., Paleiron N., Le Mao R., Joseph T., Hoffmann C., Dion A., ... Couturaud F. Patent foramen ovale and ischemic stroke in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2019;170(11):756–763. doi: 10.7326/M18-3485
6. Ueno Y., Shimada Y., Tanaka R., Miyamoto N., Tanaka Y., Hattori N., Urabe T. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2010;30(1):15–22. doi: 10.1159/000313439
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021).
Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (10.14.2021). [In Russian].
8. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., ... Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2):1–52.
Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bitsadze V.O., Bodykhov M.K., Britov A.N., ... Yakhontov D.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. (VTE). *Flebologiya = Phlebology.* 2015;9(4-2):1–52. [In Russian].
9. Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Горст Н.Х., Дробаха С.О., Николаева Е.В. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа *sinus venosus*. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):123–129. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-123-129
Kulesh A.A., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Gorst N.H., Drobakha S.O., Nikolaeva E.V. Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with *sinus venosus* atrial septal defect. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):123–129. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-123-129
10. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293
11. Nam K.W., Guk H.S., Kwon H.M., Lee Y.S. Diffusion-weighted imaging patterns according to the right-to-left shunt amount in cryptogenic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2019;48(1-2):45–52. doi: 10.1159/000502882
12. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M., Lehman V.T., Rydberg C.H., Wald J.T., Luetmer P.H., Nasr D.M., Brinjikji W. Carotid artery tortuosity is associated with connective tissue diseases. *Am. J. Neuroradiol.* 2019;40(10):1738–1743. doi: 10.3174/ajnr.A6218
13. Torbicki A., Galié N., Covezzoli A., Rossi E., de Rosa M., Goldhaber S.Z.; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(12):2245–2251. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0
14. Mansencal N., Attias D., Caille V., Desperarmans J., Guiader J., El Hajjam M., Lacombe P., Abi Nasr I., Jardin F., Vieillard-Baron A., Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 2011;21(2):240–245. doi: 10.1007/s00330-010-1942-0
15. Ferrari E., Benhamou M., Berthier F., Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005;127(3):1051–1053. doi: 10.1378/chest.127.3.1051
16. Bergonti M., Ascione C., Agostoni P., Castelli R., Vignati C. Massive right atrial thrombosis: are you brave enough to start anticoagulation? A case report. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:688351. doi: 10.3389/fcvm.2021.688351

Сведения об авторах:

Анастасия Васильевна Павлова, ORCID: 0000-0001-6151-6412, e-mail: anastasiya_pavlova_96@mail.ru
Людмила Илариевна Сыромятникова, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8305-1115, e-mail: ilarievna@gmail.com
Сергей Александрович Мехряков, ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com
Станислав Александрович Чазов, ORCID: 0000-0001-5239-744X, e-mail: schazov97@gmail.com
Алексей Александрович Кулеш, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia V. Pavlova, ORCID: 0000-0001-6151-6412, e-mail: anastasiya_pavlova_96@inbox.ru
Ludmila I. Syromyatnikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8305-1115,
e-mail: ilarievna@gmail.com
Sergey A. Mekhryakov, ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com
Stanislav A. Chazov, ORCID: 0000-0001-5239-744X, e-mail: schazov97@gmail.com
Alexei A. Kulesh, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6061-8118,
e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Поступила в редакцию 23.08.2022
После доработки 26.09.2022
Принята к публикации 30.09.2022

Received 23.08.2022
Revision received 26.09.2022
Accepted 30.09.2022

Факторы риска развития бронхолегочной патологии у работников производства синтетического полиакрилонитрильного волокна

С.В. Райкова^{1,2}, Н.Е. Комлева^{1,2}, А.М. Старшов¹, С.И. Мазиллов¹, Т.А. Новикова¹

¹ Саратовский МНЦ гигиены «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1А

² Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Цель исследования – оценка риска формирования бронхолегочной патологии у работников производства синтетического полиакрилонитрильного волокна в результате воздействия вредных химических веществ и употребления курительной табачной продукции. **Материал и методы.** В ходе периодического медицинского осмотра изучены функция внешнего дыхания и приверженность к курению у 137 работников, проанализированы медицинские карты (учетная форма № 025/у). Гигиеническую оценку условий труда проводили на основе результатов натурных санитарно-гигиенических исследований. **Результаты и их обсуждение.** В результате гигиенической оценки условий труда установлено, что работники, занятые в производстве полиакрилонитрильного волокна, подвержены комбинированному интермиттирующему воздействию вредных химических веществ 1–3 классов опасности (акрилонитрила, метилакрилата, гидроцианида, аммиака, роданистого натрия, серной кислоты, метанола, изопропилового спирта, этиленгликоля), содержание которых в рабочей зоне превышало предельно допустимые концентрации в 1,6 % проб. Профессиональный риск развития бронхолегочных заболеваний в группах курящих работников оценен как неприемлемо высокий, при этом у лиц, подвергающихся воздействию вредных химических веществ, он в 28,46 раза выше, чем у лиц, которые не подвергаются данным воздействиям. Риск формирования вентиляционных нарушений в группах курящих работников чрезвычайно велик, при этом у работающих в условиях воздействия вредных химических веществ он в 2,46 раза выше, чем у неработающих в таких условиях. В группах работников, подвергающихся воздействию вредных химических веществ, профессиональный риск развития обструктивных нарушений имеет неприемлемо высокое значение, в группе курящих риск в 2,32 раза больше, чем у некурящих. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют, что у работников предприятия по производству синтетического полиакрилонитрильного волокна влияние табакокурения на риск развития бронхолегочной патологии больше, чем влияние вредных условий труда. Вместе с тем употребление курительной табачной продукции существенно повышает негативное действие химических загрязнителей.

Ключевые слова: работники производства полиакрилонитрильного волокна, профессиональный риск, бронхолегочная патология, табакокурение, вредные химические вещества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Райкова С.В., e-mail: matiz853@yandex.ru

Для цитирования: Райкова С.В., Комлева Н.Е., Старшов А.М., Мазиллов С.И., Новикова Т.А. Факторы риска развития бронхолегочной патологии у работников производства синтетического полиакрилонитрильного волокна. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):92–99. doi: 10.18699/SSMJ20220611

Risk factors for the development of bronchopulmonary pathology in workers producing synthetic polyacrylonitrile fiber

S.V. Raikova^{1,2}, N.E. Komleva^{1,2}, A.M. Starshov¹, S.I. Mazilov¹, T.A. Novikova¹

¹ *Saratov Hygiene Medical Research Center of the FBSI «FSC Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»*

410022, Saratov, Zarechnaya str., 1A

² *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia*

410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

Abstract

Aim of the study was to assess the risk of bronchopulmonary pathology in workers of the production of synthetic polyacrylonitrile fiber as a result of exposure to harmful chemicals and smoking tobacco products. **Material and methods.** During the periodic medical examination, the function of external respiration and adherence to smoking in 137 employees were studied, medical records were analyzed (025/u accounting form). Hygienic assessment of working conditions was carried out on the basis of the results of in-situ sanitary and hygienic studies. **Results and discussions.** As a result of a hygienic assessment of working conditions, it was found that workers engaged in the production of polyacrylonitrile fiber are subject to the combined intermittent effects of harmful chemicals of hazard classes 1–3 (acrylonitrile, methyl acrylate, hydrocyanide, ammonia, sodium rhodanide, sulfuric acid, methanol, isopropyl alcohol, ethylene glycol), the content of which in the working area exceeded the maximum permissible concentrations in 1.6% of samples. The occupational risk of developing bronchopulmonary diseases in groups of workers who smoke is assessed as unacceptably high, while in people exposed to harmful chemicals, its level is 28.46 times higher than in people who are not exposed to these effects. The risk of the formation of ventilation disorders in groups of smoking workers is unacceptably high, while its level is 2.46 times higher in workers exposed to harmful chemicals than in non-workers in such conditions. In groups of workers exposed to harmful chemicals, the occupational risk of obstructive disorders is unacceptably high, in the group of smokers the risk is 2.32 times higher. **Conclusions.** Among the employees of the enterprise producing synthetic polyacrylonitrile fiber, the influence of tobacco smoking on the development of bronchopulmonary pathology is higher than the influence of harmful working conditions, and the use of smoking tobacco products significantly increases the negative effect of chemical pollutants.

Key words: polyacrylonitrile fiber production workers, occupational risk, bronchopulmonary pathology, tobacco smoking, harmful chemicals.

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

Correspondence author: Raikova S.V., e-mail: matiz853@yandex.ru

Citation: Raikova S.V., Komleva N.E., Starshov A.M., Mazilov S.I., Novikova T.A. Risk factors for the development of bronchopulmonary pathology in workers producing synthetic polyacrylonitrile fiber. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):92–99. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220611

Введение

При изучении состояния здоровья населения используется понятие «факторы риска», под которыми понимаются потенциально опасные условия или причины, оказывающие негативное воздействие и повышающие вероятность возникновения его нарушений. Основные детерминанты, влияющие на здоровье человека, условно можно разделить на внутренние неуправляемые (генетические, биологические) и экзогенные управляемые, среди которых основную роль играют поведенческие риски.

При разработке и планировании мер по сохранению и укреплению здоровья населения перво-степенный интерес представляют управляемые факторы, формирующие в совокупности инди-

видуальное и общественное здоровье [1]. Вклад поведенческих рисков в формирование здоровья составляет до 55 % [2], среди них наиболее существенным является курение табака, которое, по мнению отечественных и зарубежных экспертов, приняло масштабы глобальной эпидемии. Основная мишень негативного воздействия табачного дыма – дыхательная система, в связи с чем употребление табачных изделий играет лидирующую роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний [3]. В настоящее время доказано, что употребление любых табачных изделий служит фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких, хронического бронхита, бронхиальной астмы, рака легкого [4, 5]. В последние годы появляются данные о вкладе таба-

кокурения в формирование и прогрессирование гиперсенситивного пневмонита и других интерстициальных заболеваний легких [4, 6].

Одной из востребованных отраслей современной промышленности является производство искусственных волокон, используемых населением в быту и в различных отраслях промышленности в качестве сырья [7]. Условия труда при производстве синтетического полиакрилонитрильного волокна характеризуются загрязнением воздуха рабочей зоны многокомпонентным комплексом вредных химических веществ, обладающих воздействием на респираторную систему [8, 9]. Однако в современной литературе мы не нашли данных по изучению факторов риска нарушения здоровья, в частности бронхолегочной патологии, у работников, занятых в данном производстве, что затрудняет разработку обоснованных программ индивидуальной и групповой профилактики рисков их здоровья, определяя актуальность настоящих исследований. Особый интерес представляет сравнительная оценка профессионального риска здоровью работающих, обусловленного воздействием вредных профессиональных и поведенческих факторов, особенно, табакокурения [10].

Цель исследования – оценка риска формирования бронхолегочной патологии у работников производства синтетических полиакрилонитрильных волокон в результате воздействия вредных химических веществ и употребления курительной табачной продукции.

Материал и методы

Исследование состояния здоровья и приверженности к курению 137 работников производства синтетического полиакрилонитрильного волокна (средний возраст $49,3 \pm 10,1$ года, средний профессиональный стаж работы $20,8 \pm 11,1$ года) выполнено в ходе периодического медицинского осмотра в клинике профессиональных заболеваний Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». В группу обследованных включены работники, занятые в процессе получения метилакрилата, синтеза полиакрилонитрила и выработки полиакрилонитрильных волокон (операторы дистанционных пультов управления в химическом производстве, кручения и намотки химических волокон, аппаратуры дозирования, полимеризации, фильтрации обезвоздушивания, формования химического волокна, приготовления химических растворов, слесари-ремонтники, технический и административный персонал цехов и участков).

Для оценки приверженности к употреблению табачной курительной продукции применяли формализованную анкету, включающую вопросы об употреблении табачной и иной курительной продукции, о стаже курения, количестве выкуриваемых за сутки единиц изделий. Изучение распространенности бронхолегочной патологии среди работников проводилось путем анализа результатов периодического медицинского осмотра, проведенного в соответствии с действующим Порядком [11].

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали методом стандартного спирометрического исследования с применением спирографа микропроцессорного СМП-21/01-«Р-Д» (Россия). Анализировали объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) как показатель вентиляционных нарушений внешнего дыхания и отношение ОФВ1/ЖЕЛ (жизненная емкость легких) как более информативный показатель обструктивных нарушений легочной вентиляции на ранних стадиях [12].

Гигиеническая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса проведена по результатам натурных санитарно-гигиенических исследований в соответствии с действующими в Российской Федерации санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами [13], гигиеническими критериями и классификацией условий труда [14].

Сформировано 4 группы наблюдения: среди работающих в условиях воздействия вредных химических веществ выделены 1-я (некурящие и не курившие ранее, $n = 51$) и 2-я (курящие, $n = 44$) группы, среди лиц, не подвергающихся воздействию вредных химических веществ, выделена 3-я группа (курящие, $n = 13$) и группа сравнения (некурящие и не курившие ранее, $n = 29$). Все группы сопоставимы по полу и возрасту.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями биоэтики, после подписания обследуемыми добровольного согласия, на его выполнение получено разрешение локального этического комитета Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», протокол № 12 от 04.08.2022. Исследование имеет региональные (г. Саратов) и профессиональные (работники производства синтетического полиакрилонитрильного волокна) ограничения.

При оценке профессионального риска развития бронхолегочных заболеваний использовано «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» [15]. В качестве коэффициентов тяжести профессиональных болезней G принималась ре-

комендованная ВОЗ, рассчитанная на основе потери лет трудоспособности, величина 0,214 [16].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), и представляли в виде $M \pm SD$. Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический метод Манна – Уитни.

Результаты

Среди работников предприятия по производству синтетического полиакрилонитрильного волокна 41,6 % употребляли курительные табачные изделия. Индекс курения по показателю пачкалет у работников 2-й группы составил $14,9 \pm 12,9$, в 3-й группе – $16,8 \pm 11,6$.

В результате изучения факторов производственной среды и трудового процесса установлено, что работники 1-й и 2-й групп в процессе трудовой деятельности подвергались воздействию вредных химических веществ, представленных исходными веществами (акрилонитрил и метилакрилат), продуктами их деструкции (гидроцианид, аммиак), растворителями и реагентами (роданистый натрий, серная кислота, метанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль). Содержание всех вышеуказанных вредных веществ в зоне дыхания работников при штатном ведении технологического процесса находилось в пределах допустимых (класс 2). Однако эпизодически (в 1,6 % проб) при нарушении герметичности оборудования и коммуникаций регистрировались пиковые повышения концентраций данных токсикантов с превышением предельно допустимых (ПДК), при возникновении которых предусмотрено применение средств дежурной индивидуальной защиты (противогазов).

Превышение максимально разовой концентрации в воздухе рабочей зоны (ПДК мр. вр.) акрилонитрила периодически возрастало в 1,9 раза, метилакрилата – в 1,4 раза. С учетом клас-

са опасности акрилонитрила (вещества высокоопасные, класс 2) и особенностей воздействия на организм человека (аллерген) при его как изолированном, так и сочетанном с метилакрилатом воздействии (умеренно опасные, класс 3) условия труда соответствовали вредным 2-й степени (класс 3.2). При превышении ПДК мр. вр метилакрилата при допустимом содержании акрилонитрила условия соответствовали вредным 1-й степени (класс 3.1). Превышение ПДК мр. вр. по содержанию метанола составляло 1,5 раза (класс 3.1). Концентрация остальных вредных веществ не превышала ПДК (класс 2).

Из 137 сотрудников предприятия 37,2 % подвергались воздействию вредных химических веществ, но не являлись курильщиками, 32,1 % работали во вредных условиях и курили, 9,5 % сотрудников не контактировали на рабочем месте с вредными химическими факторами, но употребляли курительную табачную продукцию, 21,2 % работников не подвергались воздействию вредных химических факторов и не курили.

В табл. 1 представлены данные о заболеваемости бронхолегочными патологиями (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких) в группах наблюдения работников и результаты расчета дополнительной вероятности их развития у работающих в условиях воздействия вредных химических факторов и курения.

Вероятность развития заболевания в 1-й группе меньше, а во 2-й и 3-й группах больше, чем в группе сравнения, при этом во 2-й группе она в 3,84 раза выше, чем в 3-й группе. Дополнительная вероятность развития бронхолегочных заболеваний установлена как для работающих в условиях воздействия вредных химических факторов, так и в условиях комплексного воздействия вредных химических факторов и курения, а также в условиях только вредного воздействия курения. Расчет профессиональных рисков развития бронхолегочных заболеваний на основе коэффициен-

Таблица 1. Заболеваемость бронхолегочными патологиями, дополнительная вероятность их развития и уровень профессионального риска у работающих в условиях воздействия вредных химических факторов и курения

Table 1. The incidence of bronchopulmonary disease, the additional probability of its development and the occupational risk level in workers exposed to harmful chemical factors and smoking

Группа наблюдения	Количество человек в группе	Число случаев в группе	Вероятность развития заболевания	Дополнительная вероятность развития заболевания	Уровень профессионального риска
Группа 1	51	1	0,0196	–0,0494	$-10,56 \times 10^{-3}$
Группа 2	44	13	0,2955	0,2265	$48,47 \times 10^{-3}$
Группа 3	13	1	0,0769	0,0080	$1,70 \times 10^{-3}$
Группа 4	29	2	0,0690		

Таблица 2. Частота вентиляционных нарушений ФВД, дополнительная вероятность их развития и уровень профессионального риска у работающих в условиях воздействия вредных химических факторов и курения

Table 2. The frequency of ventilation disorders of external respiration, the additional probability of their development and the occupational risk level in workers exposed to harmful chemical factors and smoking

Группа наблюдения	Количество человек в группе	Число случаев в группе	Вероятность развития вентиляционных нарушений	Дополнительная вероятность развития вентиляционных нарушений	Уровень профессионального риска
Группа 1	51	2	0,0392	-0,0642	$-13,75 \times 10^{-3}$
Группа 2	44	10	0,2273	0,1238	$26,50 \times 10^{-3}$
Группа 3	13	2	0,1538	0,0504	$10,79 \times 10^{-3}$
Группа 4	29	3	0,1034		

та тяжести профессиональных болезней G , равного 0,214, показал, что в 1-й группе значение риска отрицательное, поскольку заболеваемость в этой группе ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 1). Риск во 2-й и 3-й группах имеет неприемлемо высокое значение (индивидуальный риск в течение всей жизни, равный 1×10^{-3} и более, считается неприемлемым ни для населения, ни для профессиональных групп [17]), при этом во 2-й группе риск в 28,46 раза больше, чем в 3-й.

В табл. 2 представлены сведения о количестве работников с выявленными вентиляционными нарушениями ФВД (ОФВ $1 < 80$ %) и результаты расчета дополнительной вероятности данных нарушений у работающих в условиях воздействия вредных химических факторов и курения. Вероятность развития вентиляционных нарушений ФВД в 1-й группе меньше, а во 2-й и 3-й группах больше, чем в группе сравнения, при этом во 2-й группе она в 1,48 раза выше, чем в 3-й группе. Дополнительная вероятность разви-

тия вентиляционных нарушений ФВД установлена для работающих как в условиях воздействия вредных химических факторов, так и в условиях комплексного воздействия вредных химических факторов и курения, а также в условиях воздействия только курения. В 1-й группе значение профессионального риска развития нарушений ФВД отрицательное, поскольку вероятность развития вентиляционных нарушений в 1-й группе меньше, чем в группе сравнения (см. табл. 2). Риск во 2-й и 3-й группах имеет неприемлемо высокое значение, при этом во 2-й группе риск в 2,46 раза выше, чем в 3-й.

В табл. 3 представлены данные о количестве работников с выявленными обструктивными нарушениями ФВД (ОФВ1/ЖЕЛ < 70 %) и результаты расчета дополнительной вероятности развития данных нарушений у работающих в условиях воздействия вредных химических факторов и курения. Вероятность развития обструктивных нарушений легочной вентиляции в 1-й и 2-й груп-

Таблица 3. Частота обструктивных нарушений ФВД, дополнительная вероятность их развития и уровень профессионального риска у работающих в условиях воздействия вредных химических веществ и курения

Table 3. The frequency of obstructive disorders of external respiration, the additional probability of their development and the occupational risk level in workers exposed to harmful chemical factors and smoking

Группа наблюдения	Количество человек в группе	Число случаев в группе	Вероятность развития обструктивных нарушений	Дополнительная вероятность развития обструктивных нарушений	Уровень профессионального риска
Группа 1	51	1	0,0196	0,0196	$4,20 \times 10^{-3}$
Группа 2	44	2	0,0455	0,0455	$9,73 \times 10^{-3}$
Группа 3	13	0	0,0000	0,0000	0,00
Группа 4	29	0	0,0000		

пах больше, чем в группе сравнения, при этом вероятность формирования нарушений ФВД во 2-й группе в 2,32 раза выше, чем в 1-й группе. Вероятность развития обструктивных нарушений ФВД в 3-й группе равна нулю (среди работников этой группы, как и в группе сравнения, данных нарушений не выявлено). Дополнительная вероятность развития обструктивных нарушений легочной вентиляции установлена для работающих как в условиях воздействия вредных химических факторов, так и в условиях комплексного воздействия вредных химических факторов и курения, а также в условиях только воздействия курения. В 1-й и 2-й группах уровень профессионального риска развития обструктивных нарушений имеет неприемлемо высокое значение, при этом во 2-й группе риск в 2,32 раза больше, чем в 1-й. Риск в 3-й группе имеет нулевое значение.

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что наиболее высокая частота болезней органов дыхания, а также наиболее высокий профессиональный риск развития данной патологии регистрируется у курящих лиц, работающих в условиях воздействия вредных химических веществ, что указывает на крайне неблагоприятное сочетание воздействия вредных химических веществ и табакокурения.

Несмотря на активную антитабачную политику, проводимую в Российской Федерации, распространенность употребления курительной табачной продукции среди лиц трудоспособного возраста остается достаточно высокой [17–19]. Вместе с тем предупредительные меры по управлению профессиональными рисками здоровью, проводимые на государственном и корпоративном уровнях в области охраны труда на вредных производствах, дают свои результаты. В современном производстве полиакрилонитрильных волокон с целью предупреждения негативного воздействия химических веществ на работников выполняется ряд профилактических мер, включающих герметичность оборудования и коммуникаций, дистанционное управление, контроль и автоматизацию технологического процесса, санитарно-гигиенический мониторинг содержания токсикантов в воздухе рабочей зоны, применение средств индивидуальной защиты органов дыхания.

Заключение

По результатам настоящего исследования ведущими факторами риска бронхолегочных заболеваний у работающих в производстве поли-

акрилонитрильных волокон являются не профессиональные, а табакокурение, которое усугубляет негативное воздействие производственных факторов на организм человека. Данное исследование является предварительным сообщением и требует продолжения изучения факторов риска развития бронхолегочной патологии у работников данного производства с увеличением численности групп и включением работников с вредными условиями труда (класс 3.1–3.3).

Список литературы

1. Шаповалова И.С. Роль социальных институтов в формировании самосохранительного поведения населения Центрального округа. *Вестн. Ин-та социол.* 2020;11(1):86–112. doi:10.19181/viz.2020.11.1.628
2. Асланов Д.И. Факторы и условия, определяющие формирование здоровья человека. *Управленец.* 2011;3-4(19-20):68–72.
3. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания. *Сиб. мед. ж. (Иркутск).* 2015;137(6):11–16.
4. Peiffer G., Underner M., Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme [The respiratory effects of smoking]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018;74(3):133–144. [In French]. doi:10.1016/j.pneumo.2018.04.009
5. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Табакокурение – фактор риска бронхолегочных заболеваний. В кн.: *Респираторная медицина.* Ред. А.Г. Чучалин. Т. 1. М.: Литтерра, 2017. 543–550.
6. Fabre A., Treacy A., Lavelle L.P., Narski M., Faheem N., Healy D., Dodd J.D., Keane M.P., Egan J.J., Jebrak G., Mal H., Butler M.W. Smoking-Related Interstitial Fibrosis: Evidence of Radiologic Regression with Advancing Age and Smoking Cessation. *COPD.* 2017;14(6):603–609. doi:10.1080/15412555.2017.1378631
7. Клепиков Д.Н., Кукушкин И.Г. Предпосылки развития индустрии химических волокон в России. *Успехи в химии и хим. технол.* 2017;31(7):38–40.
8. Кочетова О.А., Гребеньков С.В., Бойко И.В. К вопросу клинико-эпидемиологической характеристики профессиональной хронической интоксикации акрилатами. *Вестн. неврол., психиатрии и нейрохирургии.* 2018;(6):53–57.
9. Измеров Н.Ф. Профессиональная патология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
10. Сорокин Г.А., Сюрин С.А. Оценка влияния вредных условий труда и курения на здоровье работников промышленных предприятий. *Гигиена и сан.* 2019;98(6):646–651. doi:10.18821/0016-9900-2019-98-6-646-651
11. Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических

медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_375353/

12. Черняк А.В., Савушкина О.И. Спирометрическое исследование в клинической практике. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2020;(77):125–133. doi:10.36604/1998-5029-2020-77-125-133

13. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Режим доступа: http://10.rospotrebnadzor.ru/news/sanitarnye_pravila/sanpin_1_2_3685_21_gigienicheskie_normativy_i_trebovaniya_k_obespecheniyu_bezopasnosti_i_ili_bezvred/

14. Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Режим доступа: <https://base.garant.ru/12142897/>

15. Р 2.2.1766-03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901902053>

16. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Попова А.Ю., Алексеев В.Б., Долгих О.В., Землянова М.А., Нурисламова Т.В., Трусов П.В., ... Шляпников Д.М. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2014. 738 с.

17. Максимов Д.М., Максимова Ж.В. Табакокурение и рискованное употребление алкоголя среди работников промышленных предприятий Свердловской области. *Экол. человека*. 2021;(3):34–41. doi:10.33396/1728-0869-2021-3-34-41

18. Райкова С.В., Райкин С.С., Комлева Н.Е., Гаджиева М.К. Распространенность употребления табачных изделий среди работников промышленных предприятий. *Гигиена и сан.* 2022;101(6):641–644. doi:10.47470/0016-9900-2022-101-6-641-644

19. Акимов А.М., Каюмова М.М. Двдцатилетняя динамика распространенности табакокурения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(1):117–123. doi:10.18699/SSMJ20210112

References

1. Shapovalova I.S. The role of social institutions in developing self-preservation behavior among the population. *Vestnik Instituta sotsiologii = Bulletin of the Institute of Sociology*. 2020;11(1):86–112. [In Russian]. doi:10.19181/vis.2020.11.1.628

2. Aslanov D.I. Factors and conditions determining the formation of human health. *Upravlenets = Manager*. 2011;3-4(19-20):68–72. [In Russian].

3. Krasnova Yu. N. Effects of tobacco smoking on the respiratory system. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;137(6):11–16. [In Russian].

4. Peiffer G., Underner M., Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme [The respiratory effects of smoking]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018;74(3):133–144. [In French]. doi:10.1016/j.pneumo.2018.04.009

5. Antonov N.S., Sakharova G.M. Tobacco smoking is a risk factor for bronchopulmonary diseases. In: *Respiratory medicine*. Ed. A.G. Chuchalin. V. 1. Moscow: Litterra, 2017. 543–550. [In Russian].

6. Fabre A., Treacy A., Lavelle L.P., Narski M., Faheem N., Healy D., Dodd J.D., Keane M.P., Egan J.J., Jebrak G., Mal H., Butler M.W. Smoking-related interstitial fibrosis: evidence of radiologic regression with advancing age and smoking cessation. *COPD*. 2017;14(6):603–609. doi:10.1080/15412555.2017.1378631

7. Klepikov D.N., Kukushkin I.G. Preconditions for the development of industry of chemical fibers in Russia. *Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii = Advances in Chemistry and Chemical Technology*. 2017;31(7):38–40. [In Russian].

8. Kochetova O.A., Greben'kov S.V., Boiko I.V. On the issue of clinical and epidemiological characteristics of chronic occupational intoxication with acrylates. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neurokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2018;(6):53–57. [In Russian].

9. Izmerov N.F. Occupational pathology: National manual. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 784 p. [In Russian].

10. Sorokin G.A., Syurin S.A. Assessment of the impact of harmful working conditions and smoking on the health of industrial workers. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(6):646–651. [In Russian]. doi:10.18821/0016-9900-2019-98-6-646-651

11. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 28.01.2021 N 29n "On approval of the Procedure for mandatory preliminary and periodic medical examinations of employees provided for in Part Four of Article 213 of the Labor Code of the Russian Federation, the list of medical contraindications to work with harmful and (or) dangerous production factors, as well as works in which mandatory preliminary and periodic medical examinations are carried

out". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_375353/ [In Russian].

12. Chernyak A.V., Savushkina O.I. Spirometry in clinical practice. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2020;(77):125–133. [In Russian]. doi:10.36604/1998-5029-2020-77-125-133

13. SanPiN 1.2.3685-21. Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans. Available at: http://10.rospotrebnadzor.ru/news/sanitarnye_pravila_sanpin_1_2_3685_21_gigienicheskie_normativy_i_trebovaniya_k_obespecheniyu_bezopasnosti_i_ili_bezvred/ [In Russian].

14. G. 2.2.2006-05. Guidelines for the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Available at: <https://base.garant.ru/12142897/> [In Russian].

15. G. 2.2.1766-03. Guidelines for assessing occupational health risks for employees. Organizational and methodological foundations, principles and evaluation criteria. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/901902053/> [In Russian].

16. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Mai I.V., Shur P.Z., Popova A.Yu., Alekseev V.B., Dolgikh O.V., Zemlyanova M.A., Nurislamova T.V., Trusov P.V., ... Shlyapnikov D.M. Health risk analysis in state socio-economic development strategy. Perm': Permskii natsional'nyi issledovatel'skii politekhnicheskii universitet, 2014. 738 p. [In Russian].

17. Maksimov D.M., Maksimova Zh.V. Prevalence of smoking and hazardous drinking among industrial workers in the Sverdlovsk Region. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2021;(3):34–41. [In Russian]. doi:10.33396/1728-0869-2021-3-34-41

18. Raikova S.V., Raikin S.S., Komleva N.E., Gadzhieva M.K. The prevalence of tobacco use among industrial workers. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2022;101(6):641–644. [In Russian]. doi:10.47470/0016-9900-2022-101-6-641-644

19. Akimov A.M., Kayumova M.M. Twenty-year dynamics of the prevalence of tobacco smoking as a risk factor for cardiovascular diseases among women in an open population of a mid-urbanized siberian city. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(1):117–123. [In Russian]. doi:10.18699/SSMJ20210112

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Райкова, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5749-2382, e-mail: matiz853@yandex.ru

Наталья Евгеньевна Комлева, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5360-712X, e-mail: nekomleva@yandex.ru

Андрей Михайлович Старшов, ORCID: 0000-0002-6499-0459, e-mail: labergphys@gmail.com

Святослав Игоревич Мазиллов, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@ya.ru

Тамара Анатольевна Новикова, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9296-0233, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Raikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5749-2382, e-mail: matiz853@yandex.ru

Nataliia E. Komleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5360-712X, e-mail: nekomleva@yandex.ru

Andrey M. Starshov, ORCID: 0000-0002-6499-0459, e-mail: labergphys@gmail.com

Svyatoslav I. Mazilov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@ya.ru

Tamara A. Novikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9296-0233,

e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.08.2022

После доработки 26.09.2022

Принята к публикации 27.09.2022

Received 12.08.2022

Revision received 26.09.2022

Accepted 27.09.2022

Маркеры костной резорбции и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови женщин русской и бурятской национальностей, проживающих в Забайкальском крае

С.В. Верхотурова^{1,2}, В.В. Горбунов¹, С.Ю. Царенок¹, Т.А. Аксенова¹, Н.А. Ильямакова²

¹ Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672000, г. Чита, ул. Горького, 39 «а»

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита
672039, г. Чита, ул. Ленина, 4

Резюме

Остеопороз (ОП) – это метаболическое заболевание костной ткани, характеризующееся снижением ее плотности и нарушением микроархитектоники, приводящее к развитию низкоэнергетических переломов. Пиридинолин (PYD) и С-концевой телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps) образуются при распаде костной ткани и являются одними из специфичных маркеров костной резорбции. Витамин D принимает участие в метаболизме костной ткани, его дефицит ускоряет процессы распада костной ткани. **Материал и методы.** Обследовано 60 женщин с ОП (30 русской и 30 бурятской национальностей) в возрасте от 50 до 80 лет, в контрольную группу вошли 20 женщин (10 русской и 10 бурятской национальностей). В сыворотке крови определяли концентрацию пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps) и 25-гидроксивитамина D (25(OH)D). **Результаты и их обсуждение.** Уровень β -CrossLaps у женщин с ОП был выше, а 25(OH)D – ниже, чем у лиц контрольной группы. У обследованных русской национальности установлены корреляционные взаимосвязи между содержанием β -CrossLaps и индексом массы тела менее 20 кг/см², частыми падениями и абсолютным 10-летним риском перелома шейки бедренной кости; между уровнем 25(OH)D и наследственным анамнезом ОП. У пациенток бурятской национальности выявлена взаимосвязь между концентрацией пиридинолина и курением, 25(OH)D и низкой физической активностью, С-концевого телопептида и абсолютным риском основных остеопоротических переломов. Установлено, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является содержание β -CrossLaps ($\beta = 0,678$, $p = 0,04$), у буряток – концентрация пиридинолина ($\beta = -0,38$, $p = 0,04$) и β -CrossLaps ($\beta = 0,671$, $p = 0,01$). **Заключение.** Определение уровня пиридинолина, β -CrossLaps и 25(OH)D можно использовать в диагностике ОП и переломов у резидентов Забайкальского края в дополнение к оценке факторов риска и минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, пиридинолин, С-концевой телопептид коллагена I типа, 25-гидроксивитамин D, факторы риска, низкоэнергетические переломы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Верхотурова С.В., e-mail: svetlanalahm@rambler.ru

Для цитирования: Верхотурова С.В., Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Аксенова Т.А., Ильямакова Н.А. Маркеры костной резорбции и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови женщин русской и бурятской национальностей, проживающих в Забайкальском крае. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):100–107. doi: 10.18699/SSMJ20220612

Serum bone resorption markers and 25-hydroxyvitamin D level in women of the Trans-Baikal region of the Russian and Buryat nationalities

S.V. Verkhoturova^{1,2}, V.V. Gorbunov¹, S.Yu. Tsarenok¹, T.A. Aksenova¹, N.A. Iljamakova²

¹ Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672000, Chita, Gor'kiy str., 39 «a»

² Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Chita
672039, Chita, Lenin str., 4

Abstract

Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease, characterized by a decrease of bone mineral density, leading to the development of low-energy fractures. Serum pyridinoline (PYD) and C-terminal cross-linking telopeptide type I (β -CrossLaps) are among the specific markers of bone resorption. Vitamin D is involved in the metabolism of bone tissue, its deficiency accelerates the processes of bone tissue breakdown. **Material and methods.** 60 women with osteoporosis were studied (30 Russian and 30 Buryat nationalities) aged 50 to 80 years; the control group included 20 women (10 Russian and 10 Buryat nationalities). Serum bone resorption markers, namely pyridinoline and β -CrossLaps, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) were measured using immunoassays. **Results and discussion.** The level of β -CrossLaps was higher and the content of 25(OH)D was lower in women with osteoporosis compared to the control group. There was a positive relationship between β -CrossLaps concentration and body mass index $< 20 \text{ kg/cm}^2$, frequent falls, and a hip fracture, between the level of 25(OH)D and hereditary history of osteoporosis in Russian women. There was a positive relationship between Serum pyridinoline and smoking, between 25(OH)D and low physical activity, β -CrossLaps and the major osteoporotic fractures in Buryat women. It was found that the β -CrossLaps is an independent predictor of the development of fractures in Russian women ($\beta = 0.678, p = 0.04$). In Buryat women, independent predictors of fractures are pyridinoline ($\beta = -0.38, p = 0.04$) and β -CrossLaps ($\beta = 0.671, p = 0.01$). **Conclusions.** The systemic markers of bone resorption (pyridinoline, β -CrossLaps) and 25(OH)D can be used in the diagnosis of osteoporosis and fractures in residents of the Trans-Baikal Region in addition to risk factor assessment and bone mineral density measurement.

Key words: osteoporosis, pyridinoline, C-terminal cross-linking telopeptide type I, 25-hydroxyvitamin D, risk factors, low-energy fractures.

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

Correspondence author: Verkhoturova S.V., e-mail: svetlanalahm@rambler.ru

Citation: Verkhoturova S.V., Gorbunov V.V., Tsarenok S.Yu., Aksenova T.A., Iljamakova N.A. Serum bone resorption markers and 25-hydroxyvitamin D level in women of the Trans-Baikal region of the Russian and Buryat nationalities. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):100–107. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220612

Введение

Остеопороз (ОП) – это системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы кости в единице объема и нарушениями микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов. В России около 14 млн людей страдает ОП и порядка 20 млн имеют остеопению [1]. ОП приводит к большим экономическим затратам системы здравоохранения в различных странах [2, 3]. Помимо экономического ущерба, ОП влечет за собой большие социальные потери. Так, у пациентов, перенесших остеопоротический перелом, до начала лечения наблюдается снижение различных показателей качества жизни [4]. В связи с этим вопросы ранней диагностики ОП не теряют своей актуальности в настоящее время. Одними из высокочувствительных и специфичных маркеров костной резорбции являются С-концевой телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps) и пириди-

нолин, образующиеся при распаде костной ткани. Повышенный уровень маркеров костной резорбции может отражать более быстрый темп потери костной ткани и, как следствие, высокий риск переломов [5, 6]. Однако данная закономерность может проявляться не всегда. Согласно исследованию, проведенному среди шведских мужчин и женщин пожилого возраста, высокий уровень биохимических маркеров деструкции костной ткани не показал взаимосвязи с риском перелома шейки бедренной кости, хотя и коррелировал со скоростью периостального расширения в данной области [7].

Витамин D участвует в регуляции большого количества жизненно важных процессов в организме, в том числе поддержания нормального функционирования костной ткани. Его дефицит приводит к вторичному гиперпаратиреозу, вследствие чего происходит мобилизация ионов кальция из костного депо и активация деятельности остеокластов. В результате данных процессов происходит снижение минеральной плотности

костной ткани (МПКТ) и развитие ОП. В начале заболевания дефицит витамина D долгое время остается не диагностированным, что в последующем может затруднять лечебный процесс. Его своевременное выявление и лечение являются актуальной задачей современной медицины [8].

Известные на сегодняшний день данные содержат противоречивую информацию о связи маркеров резорбции костной ткани и риска переломов, продолжение изучения этого вопроса также остается актуальным. Нами поставлена цель – оценить уровень β -CrossLaps, пиридинолина и 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей, сопоставить полученные результаты с показателями абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов (major osteoporotic – MO) и риска перелома шейки бедра (hip fracture – HF).

Материал и методы

Обследовано 60 женщин с ОП (30 русской и 30 бурятской национальностей) в возрасте от 50 до 80 лет; контрольную группу составили 20 женщин, сопоставимые по возрасту с основной группой (10 русской и 10 бурятской национальностей). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 57 от 13 ноября 2013 г.; все пациентки заполняли добровольное информированное согласие на участие в нем. Диагноз ОП устанавливался на основании Российских клинических рекомендаций 2021 г. Расчет абсолютного десятилетнего риска MO и риска HF производился с помощью онлайн-калькулятора FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool, www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs). Измерение МПКТ в поясничных позвонках L1-L5 и проксимальном отделе бедра проводилось методом двух-

энергетической рентгеновской абсорбциометрии на стационарном аппарате Challenger, Франция. Определение концентрации маркеров костной резорбции и 25(OH)D в сыворотке крови выполнено в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии с применением наборов для иммуноферментного анализа (IDS, Великобритания; QUEDEL Corporation, США). Использовался спектрофлуориметр MPF-4 (Hitachi, Япония).

Первым этапом анализа количественных признаков проводилась оценка вида их распределения. Учитывая асимметричное распределение количественных признаков, статистическая обработка выполнялась с использованием методов непараметрической статистики: ранговая корреляция Спирмена, гамма-корреляция, критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика данных представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25 %; 75 %]. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [9]. Регрессионный анализ проводился с использованием множественной регрессии.

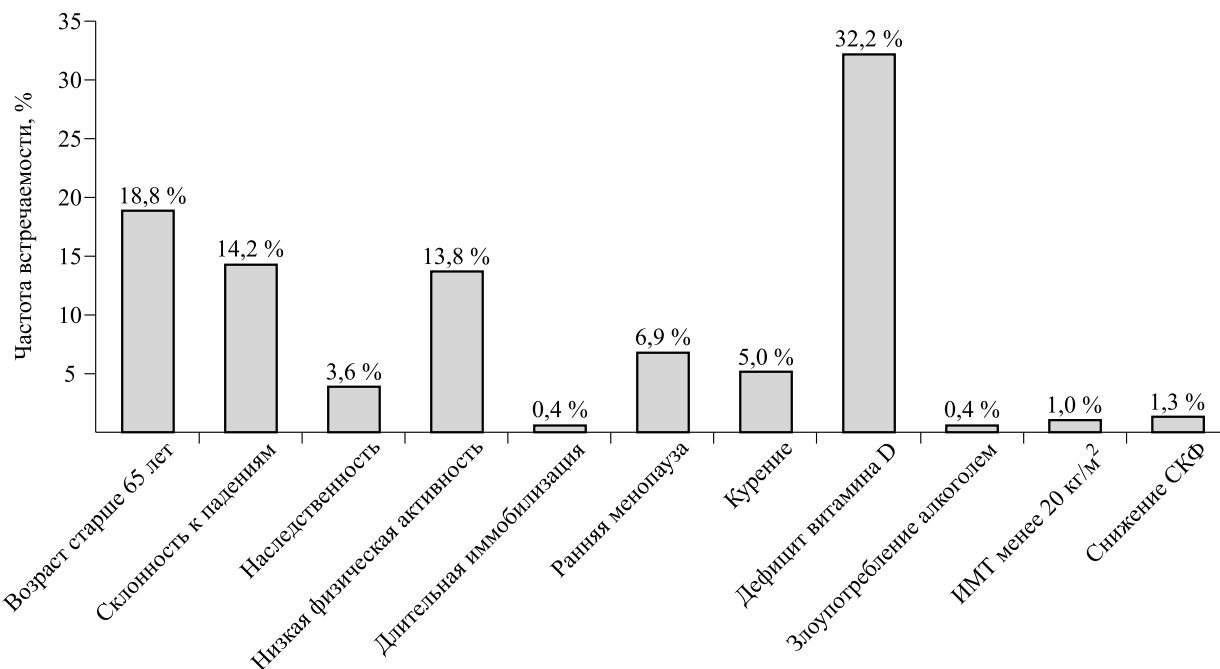
Результаты и их обсуждение

Обследованные были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям (табл. 1). Структура факторов риска у женщин с ОП, проживающих на территории Забайкальского края, представлена на рисунке. Уровень β -CrossLaps у женщин с ОП был выше, а 25(OH)D – напротив, ниже, чем в группе контроля (табл. 2). В сыворотке крови женщин русской национальности с ОП содержание пиридинолина было больше, чем у буряток с ОП, по концентрации 25(OH)D и β -CrossLaps они не различались (см. табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп исследования

Table 1. Clinical characteristics of study groups

Показатель	ОП, n = 60	Контрольная группа, n = 20	p
Возраст, лет	62 [56; 67]	62 [55; 65]	0,28
Рост, см	157 [152; 164]	158 [157; 161]	0,02
Масса тела, кг	70 [64; 79]	70 [64; 72]	0,02
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	29 [26; 31]	29 [27; 31]	0,12
T-критерий в шейке бедра	-1,9 [-2,6; -1,2]	0,6 [0,6; 1,3]	0,000008
T-критерий в позвоночнике	-1,4 [-2,3; -0,7]	0,6 [-0,2; 1,5]	0,000064
МО	17 [14; 20]	6,7 [5,1; 9,0]	0,000000
HF	2,3 [1,3; 4,6]	0,3 [0,2; 0,8]	0,000001



Структура факторов риска у женщин с ОП русской и бурятской национальностей
The structure of risk factors in women with osteoporosis of Russian and Buryat nationalities

Для выявления взаимосвязи между уровнями маркеров костной деструкции и 25(OH)D проводился корреляционный анализ между изучаемыми показателями абсолютного десятилетнего риска переломов, факторами риска ОП и показателями МПКТ. Установлено, что у пациенток русской национальности наблюдалась прямая зависимость между уровнем β -CrossLaps и ИМТ менее 20 кг/м² ($\gamma = 0,26$, $p = 0,04$), частыми падениями ($R_s = 0,4$, $p = 0,02$) и HF ($R_s = 0,4$, $p = 0,002$), а также между содержанием 25(OH)D и наследственным анамнезом ОП (HF у родственников) ($R_s = 0,27$, $p = 0,03$) и показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($R_s = 0,68$, $p = 0,02$). У пациенток бурятской национальности обнаружена прямая связь между концентрацией пиридинолина и курением ($R_s = 0,27$, $p = 0,04$), 25(OH)D и низкой физической активностью ($R_s = 0,47$, $p = 0,021$), β -CrossLaps и абсолютным риском МО

($R_s = 0,37$, $p = 0,04$). Обратная корреляция выявлена между уровнем пиридинолина и ранней менопаузой ($R_s = -0,28$, $p = 0,04$).

Для установления независимых предикторов остеопоротических переломов нами выполнен регрессионный анализ, позволивший установить, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является повышение концентрации β -CrossLaps ($\beta = 0,678$; $p = 0,04$), у буряток – увеличение уровня пиридинолина ($\beta = -0,38$; $p = 0,04$) и β -CrossLaps ($\beta = 0,671$; $p = 0,01$) в сыворотке крови.

β -CrossLaps является одним из наиболее изучаемых и информативных биохимических показателей резорбции костной ткани [10–12]. Установлено, что увеличение его концентрации может отражать снижение МПКТ и ассоциироваться с высоким риском остеопоротических переломов [6, 13–16]. А.Г. Адунц и др. изучали влияние ан-

Таблица 2. Уровень пиридинолина, β -CrossLaps и 25(OH)D в сыворотке крови обследованных

Table 2. The level of pyridinoline, C-terminal telopeptide and 25-hydroxyvitamin D in the blood serum of women studied

Показатель, содержание	ОП, n = 60	Контрольная группа, n = 20	p	Русские с ОП, n = 30	Бурятки с ОП, n = 30	p
Пиридинолин, нмоль/л	2,0 [1,6; 2,6]	2,2 [1,9; 2,7]	0,56	2,2 [1,6; 2,7]	1,9 [1,6; 2,3]	0,03
β -CrossLaps, нг/мл	0,5 [0,4; 0,8]	0,3 [0,2; 0,4]	0,003	0,5 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,8]	0,96
25(OH)D, нг/мл	35,2 [22,8; 44,0]	42,8 [21,2; 75,2]	0,01	36,0 [21,2; 43,2]	34,8 [24,0; 44,0]	0,24

тирезорбтивной терапии на ряд биохимических показателей у женщин с постменопаузальным ОП. Установлено, что уровень β -CrossLaps до начала лечения был выше, чем на фоне антирезорбтивной терапии [17]. Согласно другому исследованию, взаимосвязь между концентрацией β -CrossLaps и риском HF отсутствует [18]. Нами обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем β -CrossLaps и МО среди русских женщин, в этой же группе β -CrossLaps являлся независимым предиктором развития переломов.

Относительно пиридинолина в литературных источниках наблюдается ограниченное количество сведений. Есть данные о взаимосвязи увеличения его уровня с развитием эрозий суставных поверхностей при ревматоидном артрите [19], с повышением содержания свинца в сыворотке крови работников завода по изготовлению свинцовых аккумуляторов [20]. Нами выявлено, что возрастание концентрации пиридинолина в сыворотке крови является независимым предиктором развития остеопоротических переломов у женщин бурятской национальности.

Витамин D принимает активное участие в регуляции костного обмена. У женщин с постменопаузальным ОП зарегистрировано снижение уровня 25(OH)D и установлена корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и показателями МПКТ в шейке бедра [14]. В ряде исследований у пациентов с HF обнаружено снижение содержания 25(OH)D в сыворотке крови и установлено, что данный показатель может служить независимым фактором риска последующих переломов [15, 21]. Добавление в рацион препаратов витамина D совместно с кальцием снижает риск HF [22]. По данным другого исследования, уровень сывороточного 25(OH)D существенно не различался у женщин с ОП и контрольной группы; регрессионный анализ показал связь между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови и МПКТ в поясничном отделе позвоночника [15]. В нашем исследовании установлена зависимость между концентрацией 25(OH)D и наследственным анамнезом переломов у русских женщин и низкой физической активностью у буряток.

Выводы

1. Установлено увеличение концентрации β -CrossLaps и снижение уровня 25(OH)D у женщин с ОП.

2. В группе женщин русской национальности с остеопорозом выявлены положительные корреляционные связи концентрации β -CrossLaps с частыми падениями, ИМТ менее 20 кг/м² и абсолютным 10-летним риском HF. В группе

пациенток бурятской национальности уровень β -CrossLaps положительно связан с абсолютным 10-летним риском основных остеопоротических переломов, а содержание сывороточного пиридинолина – с курением.

3. Установлена взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и наследственным анамнезом ОП, МПКТ в поясничном отделе позвоночника у русских женщин и низкой физической активностью у бурят.

4. Независимым предиктором развития переломов у русских женщин является повышение сывороточной концентрации β -CrossLaps, у женщин бурятской национальности – увеличение уровня пиридинолина и β -CrossLaps в сыворотке крови.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. 2021. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/osteoporoz.pdf>
2. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C., Jacobson T., Johansson H., Lorentzon M., McCloskey E.V., Willers C., Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arc. osteoporosis* 2021;16(1):82. doi:10.1007/s11657-020-00871-9
3. Добровольская О.В., Топорцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года перелома. *Соврем. ревматол.* 2016;10(3):29–34. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
4. Дзюба Г.Г., Стасенко И.Н., Кендысь Т.Н., Ирбагимова Н.А. Оценка качества жизни у пациентов с переломами – маркерами остеопороза (наблюдательное исследование). *Остеопороз и остеопатии.* 2020;23(1):104.
5. Mawatari T., Ikemura S., Matsui G., Iguchi T., Mitsuyasu H., Kawahara S., Maehara M., Muraoka R., Iwamoto Y., Nakashima Y. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial. *Bone Rep.* 2020;12:100275. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100275
6. Qu X.L., Zheng B., Chen T.Y., Cao Z.R., Qu B., Jiang T. Bone turnover markers and bone mineral density to predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study. *Orthop. Surg.* 2020;12(1):116–123. doi: 10.1111/os.12596
7. Marques E.A., Gudnason V., Lang T., Sigurdsson G., Sigurdsson S., Aspelund T., Siggeirsdottir K., Launer L., Eiriksdottir G., Harris T.B. Association of bone turnover markers with volumetric bone loss, periosteal apposition, and fracture risk in older men and women: the AGES-Reykjavik longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3485–3494. doi: 10.1007/s00198-016-3675-7

8. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых. 2021. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf
9. Мудров В.А. Алгоритм статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайк. мед. вестн.* 2020;(1):140–150. doi: 10.52485/19986173_2020_1_140
10. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та.* 2017;15(2):149–153.
11. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Мед.-соц. пробл. семьи.* 2018;23(1):41–48.
12. Васильева Л.В., Беззубцева Е.Н., Евстратова Е.Ф., Гостева Е.В., Зубкова И.Б. Клиническое значение генетических и воспалительных маркеров метаболизма костной ткани больных хронической обструктивной болезнью легких с остеопорозом. *Фарматека.* 2021;28(5):69–75. doi: 10.18565/pharmateca.2021.5.69-75
13. Shigdel R., Osima M., Ahmed L.A., Joakimsen R.M., Eriksen E.F., Zebaze R., Bjørnerem Å. Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures. *Bone.* 2015;81:1–6. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.016
14. Игнатъев А.М., Турчин Н.И. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Травма.* 2020;21(6):16–20. doi: 10.22141/1608-1706.6.21.2020.223883
15. Fan J., Li N., Gong X., He L. Serum 25-hydroxyvitamin D, bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal women with hip fractures. *Clin. Chim. Acta.* 2018;477:135–140. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.015
16. Dai Z., Wang R., Ang L.W., Yuan J.M., Koh W.P. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population. *Bone.* 2016;83:171–177. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.005
17. Адунц А.Г., Резниченко Н.А., Симрок В.В., Румянцева З.С., Костецкая Н.И., Аникин С.С. Ассоциации полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена *VDR* с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2020; 23(3):6–13. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-6-13
18. Crandall C.J., Vasan S., LaCroix A., LeBoff M.S., Cauley J.A., Robbins J.A., Jackson R.D., Bauer D.C. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the women's health initiative. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(7):1199–1208. doi: 10.1002/jbmr.3471
19. Nor Hashimah A.M.M., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Wahab A. Serum pyridinoline is associated with radiographic joint erosions in rheumatoid arthritis. *Arch. Rheumatol.* 2019;34(4):387–394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243
20. Kalahasthi R., Barman T., Bagepally B.S. Assessment of bone turnover biomarkers in lead-battery workers with long-term exposure to lead. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2020;11(3):140–147. doi: 10.34172/ijocem.2020.1951
21. Wanby P., Nobin R., Von S.P., Brudin L., Carlsson M. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, sclerostin, osteoprotegerin, osteopontin, osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in Swedish geriatric patients aged 75 years or older with a fresh hip fracture and in healthy controls. *J. Endocrinol. Invest.* 2016;39(8):855–863. doi: 10.1007/s40618-015-0421-5
22. Liu C., Kuang X., Li K., Guo X., Deng Q., Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(12):10817–10827. doi: 10.1039/d0fo00787k

References

1. Clinical guidelines. Osteoporosis. 2021. Available at: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/osteoporoz.pdf> [In Russian].
2. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C., Jacobson T., Johansson H., Lorentzon M., McCloskey E.V., Willers C., Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arc. Osteoporosis* 2021;16(1):82. doi:10.1007/s11657-020-00871-9
3. Dobrovolskaya O.V., Toportsova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: the cost of treatment in the first year after fracture. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):29–34. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
4. Dzyuba G.G., Stasenko I.N., Kendys T.N., Irbagimova N.A. Assessment of the quality of life in patients with fractures – markers of osteoporosis (observational study). *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(1):104. [In Russian].
5. Mawatari T., Ikemura S., Matsui G., Iguchi T., Mitsuyasu H., Kawahara S., Machara M., Muraoka R., Iwamoto Y., Nakashima Y. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial. *Bone Rep.* 2020;12:100275. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100275
6. Qu X.L., Zheng B., Chen T.Y., Cao Z.R., Qu B., Jiang T. Bone turnover markers and bone mineral density to predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study. *Orthop. Surg.* 2020;12(1):116–123. doi: 10.1111/os.12596

7. Marques E.A., Gudnason V., Lang T., Sigurdsson G., Sigurdsson S., Aspelund T., Siggeirsdottir K., Launer L., Eiriksdottir G., Harris T.B. Association of bone turnover markers with volumetric bone loss, periosteal apposition, and fracture risk in older men and women: the AGES-Reykjavik longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3485–3494. doi: 10.1007/s00198-016-3675-7
8. Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults. 2021. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf [In Russian].
9. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikal Medical Bulletin.* 2020;(1):140–150. [In Russian]. doi: 10.52485/19986173_2020_1_140
10. Masheyko I.V. Biochemical markers for the evaluation of bone tissue remodeling in osteopenia and osteoporosis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University.* 2017;15(2):149–153. [In Russian].
11. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Levels of hormones and markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Mediko-sotsial'nyye problemy sem'i = Medical and Social Problems of the Family.* 2018;23(1):41–48. [In Russian].
12. Vasilyeva L.V., Bezzubtseva E.N., Evstratova E.F., Gosteva E.V., Zubkova I.B. Clinical significance of genetic and inflammatory markers of bone metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *Farmateka = Pharmateca.* 2021;28(5):69–75. doi: 10.18565/pharmateca.2021.5.69-75. [In Russian].
13. Shigdel R., Osima M., Ahmed L.A., Joakimsen R.M., Eriksen E.F., Zebaze R., Bjørnerem Å. Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures. *Bone.* 2015;81:1–6. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.016
14. Ignatiev A.M., Turchin N.I. Instrumental and biochemical indicators of the bone tissue state in osteomalacia and osteoporosis. *Travma = Trauma.* 2020;21(6):16–20. [In Russian]. doi: 10.22141/1608-1706.6.21.2020.223883
15. Fan J., Li N., Gong X., He L. Serum 25-hydroxyvitamin D, bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal women with hip fractures. *Clin. Chim. Acta.* 2018;477:135–140. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.015
16. Dai Z., Wang R., Ang L.W., Yuan J.M., Koh W.P. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population. *Bone.* 2016;83:171–177. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.005
17. Adunts A.G., Reznichenko N.A., Simrok V.V., Rumyantseva Z.S., Kostetskaya N.I., Anikin S.S. Associations of the VDR gene polymorphisms rs1544410 and rs10735810 with several indicators of blood serum in the dynamics of postmenopausal osteoporosis treatment. *Tavricheskiy Medico-biologicheskii vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2020;23(3):6–13. [In Russian]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-6-13
18. Crandall C.J., Vasan S., LaCroix A., LeBoff M.S., Cauley J.A., Robbins J.A., Jackson R.D., Bauer D.C. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the women's health initiative. *J. Bone. Miner. Res.* 2018;33(7):1199–1208. doi: 10.1002/jbmr.3471
19. Nor Hashimah A.M.M., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Wahab A. Serum pyridinoline is associated with radiographic joint erosions in rheumatoid arthritis. *Arch. Rheumatol.* 2019;34(4):387–394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243
20. Kalahasthi R., Barman T., Bagepally B.S. Assessment of bone turnover biomarkers in lead-battery workers with long-term exposure to lead. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2020;11(3):140–147. doi: 10.34172/ijocem.2020.1951
21. Wanby P., Nobin R., Von S.P., Brudin L., Carlsson M. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, sclerostin, osteoprotegerin, osteopontin, osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in Swedish geriatric patients aged 75 years or older with a fresh hip fracture and in healthy controls. *J. Endocrinol. Invest.* 2016;39(8):855–863. doi: 10.1007/s40618-015-0421-5
22. Liu C., Kuang X., Li K., Guo X., Deng Q., Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(12):10817–10827. doi: 10.1039/d0fo00787k

Сведения об авторах:

Светлана Валерьевна Верхотурова, e-mail: svetlanalahm@rambler.ru

Владимир Владимирович Горбунов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3811-2943, e-mail: gorbunovvv2008@mail.ru

Светлана Юрьевна Царенок, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7065-5737, e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Татьяна Александровна Аксенова, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4957-5908, e-mail: tatianaks@mail.ru

Наталья Александровна Ильямакова, к.м.н., e-mail: iljamakovy@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Verkhoturova, e-mail: svetlanalahm@rambler.ru

Vladimir V. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3811-2943,
e-mail: gorbunovvv2008@mail.ru

Svetlana Yu. Tsarenok, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7065-5737, e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Tat'yana A. Aksenova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4957-5908, e-mail: tatianaks@mail.ru

Natal'ya A. Iljamakova, candidate of medical sciences, e-mail: iljamakovy@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.09.2022

После доработки 17.10.2022

Принята к публикации 18.10.2022

Received 14.09.2022

Revision received 17.10.2022

Accepted 18.10.2022

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович

К 70-летию со дня рождения



14 декабря 2022 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки, директору НИИ онкологии Томского НИМЦ Евгению Лхамацыреновичу Чойнзонову – выдающемуся российскому ученому, талантливому организатору, внесшему весомый личный вклад в развитие медицинской науки.

Е.Л. Чойнзонов родился в с. Жаргалантуй Бурятской АССР. После окончания лечебного факультета Томского медицинского института в 1976 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру оториноларингологии этого же института.

При открытии Сибирского филиала Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в г. Томске Е.Л. Чойнзонов был приглашен на должность младшего научного сотрудника отделения опухолей головы и шеи. В 1984 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение больных раком полости рта и его влияние на показатели системы иммунитета» и был переведен на должность старшего научного сотрудника. После защиты в 1995 г. докторской диссертации на тему «Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения)» становится ведущим научным сотрудником этого же отделения НИИ онкологии. В 2002 г. ему присвоено звание профессора по специальности «онкология». С 2002 г. Е.Л. Чойнзонов занимает должность директора НИИ онкологии СО РАМН.

В 2005 г. профессор Е.Л. Чойнзонов был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «онкология», а в 2011 г. – действительным членом РАМН (с 2014 г. – академик РАН).

Блестящие организаторские способности, умение определить перспективы развития современной медицинской науки, активная гражданская позиция позволили Е.Л. Чойнзонову консолидировать усилия академических институтов Томского научного центра по объединению в ныне действующий Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ), одно из самых крупных и авторитетных научных учреждений медицинского профиля в России, интегрированное в мировое научное пространство в таких областях, как онкология, кардиология, детская кардиология, медицинская генетика, фармакология, психиатрия.

Академик Е.Л. Чойнзонов вносит огромный вклад в подготовку биомедицинских кадров высшего звена. В 2006 г. по его инициативе на базе института открыта кафедра онкологии Сибирского государственного медицинского университета, бессменным заведующим которой он является по настоящее время.

Евгений Лхамацыренович – признанный в России лидер в области лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, одной из самых сложных категорий онкобольных. Им и его коллегами разработаны и внедрены в клиническую практику новые высокотехнологичные методы органосохраняющих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств с использованием микрохирургической техники и биосовместимых имплантатов, что позволяет обеспечить высокое качество жизни пациентов, их способность к трудовой деятельности и социальную адаптацию. Разработана уникальная технология создания искусственных индивидуальных имплантатов с функционализированной поверхностью, способных к высокой интеграции с костными и мягкими тканями организма.

На счету академика Е.Л. Чойнзонова около трех тысяч оперативных вмешательств. Он лично выполняет наиболее сложные операции по профилю, контролирует лечение самых тяжелых больных.

Огромный оригинальный фактический материал, накопленный за многие годы интенсивной научной работы, обобщен в 27 монографиях, 1 пособии для врачей, 1 методическом пособии, 7 клинических рекомендациях. Приоритетность исследований подтверждается 53 российскими патентами на изобретения, 25 свидетельствами о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионными соглашениями о предоставлении права использования патентов. Он является автором более 1000 печатных трудов, около 350 российских и зарубежных статей, индексируемых в российской и зарубежных базах цитирования РИНЦ, Scopus, Web of Science.

Будучи одним из ведущих онкологов России, Евгений Лхамацыренович активно участвует в издательской деятельности многих российских и зарубежных научных журналов, является главным редактором «Сибирского онкологического журнала».

Академик Е.Л. Чойнзонов входит в состав Президиума РАН, избран в руководящие органы многих научных обществ, является членом комиссии при Губернаторе Томской области по мониторингу достижения Томской областью целевых значений показателей социально-экономического развития, определенных Президентом Российской Федерации, а также главным внештатным специалистом-онкологом Сибирского федерального округа.

Многолетняя плодотворная научная, научно-организаторская и педагогическая деятельность академика Евгения Лхамацыреновича Чойнзонова отмечена многочисленными наградами разного уровня.

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ выражает Евгению Лхамацыреновичу свое глубочайшее уважение и почтение, от души поздравляет с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, долгих лет жизни, неиссякаемого оптимизма, вдохновения, сил и энергии для новых свершений.

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 22.12.2022. Выход в свет 30.12.2022. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 12,78. Уч.-изд. л. 11,02. Тираж 64 экз. Заказ № 355. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17

Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru