

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

ТОМ
СII

5

2021



Казанский мед. ж., 2021, 102, 5, 593–800

kazanmedjournal.ru

1901 – 2021

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместители главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань); проф. Ч.Х.В. Хойл (Линкольн, Великобритания)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Азат Исхакович Габдрахманов; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агъямовна Вагизова

VOLUME
102

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 5
September–
October
2021

Eco-Vector
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Charles H.V. Hoyle (Lincoln, UK)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: Eco-Vector

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENT

Теоретическая и клиническая медицина

- Игнатъев И.М., Евсеева В.В., Ахунова С.Ю., Градусов Е.Г. (г. Казань, г. Москва)* Особенности венозного кровообращения и функции клапанов в венах нижних конечностей по данным дуплексного сканирования и материалам морфофункциональных исследований 597
- Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Ким Т.Ю. (г. Казань)* Структура и особенности течения хронической болезни почек у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными состояниями 606
- Глебова Т.А., Галин П.Ю. (г. Оренбург)* Сравнительная эффективность эналаприла и валсартана при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса 614
- Минева Н.В., Кробинец И.И., Гавровская С.В., Бодрова Н.Н., Сысоева Е.А., Чечёткин А.В., Бессмельцев С.С. (г. Санкт-Петербург)* Генотипирование групп крови эритроцитов для пациентов с множественными трансфузиями 621
- Сабитов А.У., Солдатов Д.А., Хаманова Ю.Б. (г. Екатеринбург)* Клинико-иммунологические особенности описторхозной инвазии 626
- Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенов Е.А., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. (г. Екатеринбург)* Саливарные факторы роста у пациентов с хроническим пародонтитом 636

Экспериментальная медицина

- Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Теряев В.В., Чернусь В.Е., Кузнецова Д.В. (г. Барнаул)* Эффекты транексамовой кислоты и экзогенного фибрин-мономера в области травмы печени и в системном кровотоке при фармакологическом подавлении функции тромбоцитов в эксперименте 642
- Сёмина И.И., Байчурина А.З., Шиловская Е.В., Тихонова Н.А., Никитин Д.О., Бегичева Е.В., Овчинникова А.Г. (г. Казань)* Исследование метаболических нарушений у крыс при воздействии гипобарической гипоксии и разработка подходов коррекции путём одновременного воздействия на разные звенья патогенеза 654
- Микашинович З.И., Ромашенко А.В., Семенов И.А. (г. Ростов-на-Дону)* Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс 663
- Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Осипенко А.В. (г. Екатеринбург)* Активация репаративной регенерации печени под влиянием сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звёздчатых клеток печени 669
- Гапонов А.А., Носкова М.Е., Якимов А.А. (г. Екатеринбург)* Морфометрическая характеристика левого предсердия взрослого человека 678
- Дмитриева Е.Г., Якимов А.А. (г. Екатеринбург)* Анатомическая характеристика петель миокарда взрослого человека 687

Обзоры

- Гончарова А.С., Шевченко А.Н., Дашкова И.Р., Анисимов А.Е. (г. Ростов-на-Дону)* Методологические аспекты создания ксенотрансплантатов опухолей, полученных от пациентов 694
- Гайнетдинов Р.Р., Курочкин С.В. (г. Казань)* Поражение лёгких при COVID-19 в сравнении с бактериальной пневмонией и пневмонией при гриппе: патоморфологические особенности 703
- Коньшев К.В., Сазонов С.В. (г. Екатеринбург)* Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы 716

Theoretical and clinical medicine

- Ignatyev I.M., Evseeva V.V., Ahunova S.Yu., Gradusov E.G. (Kazan, Moscow)* Features of blood flow and valve function in the veins of the lower extremities according to duplex scanning data and morphofunctional studies 597
- Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Kim T.Yu. (Kazan)* The structure and features of the course of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease and comorbid diseases 606
- Glebova T.A., Galin P.Yu. (Orenburg)* Comparative efficacy of enalapril and valsartan in heart failure with mid-range ejection fraction 614
- Mineeva N.V., Krobinets I.I., Gavrovskaya S.V., Bodrova N.N., Sisoeva E.A., Chechetkin A.V., Bessmeltsev S.S. (Saint Petersburg)* Blood group genotyping in multi-transfused patients 621
- Sabitov A.U., Soldatov D.A., Khamanova Yu.B. (Yekaterinburg)* Clinical and immunological features of opisthorchiasis 626
- Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra J.V. (Yekaterinburg)* Salivary growth factors in patients with chronic periodontitis 636

Experimental medicine

- Vdovin V.M., Momot A.P., Shakhmatov I.I., Bobrov I.P., Orekhov D.A., Terjaev V.V., Chernus' V.E., Kuznetsova D.V. (Barnaul)* Effects of tranexamic acid and exogenous fibrin monomer on the liver injury area and systemic circulation in pharmacological suppression of platelet function in an experiment 642
- Semina I.I., Baychurina A.Z., Shilovskaya E.V., Tikhonova N.A., Nikitin D.O., Begicheva E.V., Ovchinnikova A.G. (Kazan)* Study of metabolic disorders in rats under exposure to hypobaric hypoxia and development of correction approaches by simultaneous action on different elements of pathogenesis 654
- Mikashinovich Z.I., Romashenko A.V., Semenov I.A. (Rostov on Don)* Effect of diet-induced hypercholesterolemia on metabolic processes in the heart, liver, and pancreas in rats 663
- Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Osipenko A.V. (Yekaterinburg)* Activation of reparative liver regeneration following the combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and hepatic stellate cells 669
- Gaponov A.A., Noskova M.E., Iakimov A.A. (Yekaterinburg)* Morphometrical observation on the left atrium in human adults 678
- Dmitrieva E.G., Iakimov A.A. (Yekaterinburg)* Anatomical characteristics of myocardial loops in the adults 687

Reviews

- Goncharova A.S., Shevchenko A.N., Dashkova I.R., Anisimov A.E. (Rostov on Don)* Methodological aspects of creation of patient-derived tumor xenografts 694
- Gainetdinov R.R., Kurochkin S.V. (Kazan)* Lung lesions caused by COVID-19 in comparison with bacterial pneumonia and influenza pneumonia: pathomorphological features 703
- Konyshov K.V., Sazonov S.V. (Yekaterinburg)* Features of tumor heterogeneity in regional metastasis of breast cancer 716

- Севастьянов М.А., Божков И.А., Владимиров О.Н., Диделев А.В., Горайнова М.В. (г. Санкт-Петербург, г. Москва) Результаты государственной демографической политики в сфере реабилитации, медико-социальной экспертизы, социального страхования, труда и занятости пострадавших на производстве 726
- Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Цыганкова Д.П., Казачек Я.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. (г. Кемерово) Этнос как модель формирования сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в эпидемиологических исследованиях 736

Клинические наблюдения

Clinical observations

- Мишанина Ю.С., Ослопов В.Н., Терезулов Ю.Э., Ослопова Ю.В., Хазова Е.В. (г. Казань) Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме и обмороки — всегда ли есть взаимосвязь? 747

Обмен клиническим опытом

Clinical experiences

- Малков И.С., Мамедов Т.А., Шакиров М.И., Филиппов В.А. (г. Казань) Осложнённый деструктивный аппендицит: поиск оптимального метода лечения 751
- Цыплаков Д.Э. (г. Казань) Регионарные лимфатические узлы и гематогенное метастазирование рака 757
- Никишова Т.В., Курникова И.А. (г. Казань, г. Москва) Показатели перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы в оценке развития метаболических нарушений при алиментарно-конституциональном ожирении 765
- Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Фаткуллина Ю.Н., Файзуллина Л.А., Стеценко Н.А., Галеева С.А. (г. Уфа) Диагностические возможности исследования биохимического состава околоплодных вод в оценке состояния плода 773
- Марков Н.С., Ушенин К.С., Божко Я.Г., Архипов М.В., Соловьёва О.Э. (г. Екатеринбург) Выделение фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на основе характеристик вариабельности сердечного ритма 778

История медицины

History of medicine

- Ковтун О.П., Уфимцева М.А., Федорова Е.В., Вахлова И.В. (г. Екатеринбург) 90 лет Уральскому государственному медицинскому университету: развитие научной деятельности 788

Юбилеи

Jubilees

- Андрею Юрьевичу Анисимову — 60 лет 795

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

- Дополнительное лечение эсликарбазепина ацетатом при лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсии 798
- Лечение высокого кровяного давления с помощью лекарств для предотвращения деменции в будущем или проблем с памятью и мышлением 798
- Какие вмешательства стимулируют физическую активность у людей с нервно-мышечными заболеваниями? 799

Особенности венозного кровообращения и функции клапанов в венах нижних конечностей по данным дуплексного сканирования и материалам морфофункциональных исследований

Игорь Михайлович Игнатъев^{1,2}, Валерия Валентиновна Евсева^{1,2*},
Светлана Юрьевна Ахунова¹, Евгений Григорьевич Градусов³

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Изучение механизмов венозного возврата и особенностей функционирования клапанов в венах нижних конечностей в горизонтальном и вертикальном положениях.

Методы. В исследование, проводимое с апреля 2019 г. по декабрь 2020 г., были включены 100 человек. Участники исследования были разделены на две группы. Первая группа была представлена 44 пациентами (88 конечностей) с варикозной болезнью, исследование венозной системы у которых проводили методом ультразвукового дуплексного сканирования в стационарных условиях. Вторую (контрольную) группу составили 56 здоровых человек (92 конечности) без видимых признаков венозной патологии, которым проводили амбулаторное исследование венозной системы. Средний возраст пациентов в двух группах составил соответственно $49,2 \pm 2,4$ и $51,1 \pm 1$ года; в обеих группах преобладали женщины. В ходе исследования изучали качественные и количественные параметры венозного кровотока. Клапанную недостаточность вен оценивали по продолжительности рефлюкса и на основании расчёта рефлюкс-индекса Псатакиса. Морфометрическое исследование было проведено на 140 конечностях 48 трупов людей, у которых производили забор фрагментов вен для проведения биомеханических исследований клапанов. Клиническая характеристика больных представлена методами описательной статистики, количественные параметры — в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий определяли с помощью доверительного коэффициента Стьюдента (t).

Результаты. В ходе исследования авторами было введено понятие клапанный индекс, представляющее собой отношение диаметра большой оси к диаметру малой оси эллипса, форму которого имеет венозный клапан в поперечном сечении. Ультразвуковое дуплексное сканирование, а также морфофункциональное исследование клапанов, позволили установить, что клапанный индекс значительно выше при наличии признаков варикозной болезни, что свидетельствует о дилатации и начинающейся варикозной трансформации, которая приводит к развитию клапанной недостаточности. Показатели индекса эластичности, установленного авторами как степень изменения просвета вены, измеряемая отношением её диаметров, также достоверно ($p=0,034$) отличались в исследуемых группах: индекс эластичности в группе здоровых людей составил $1,37 \pm 0,11$, в группе пациентов с варикозной болезнью — $1,56 \pm 0,17$. Изученные факторы позволили авторам разработать тест, имеющий важное прогностическое значение для ранней диагностики варикозной болезни и проведения превентивных лечебно-профилактических мероприятий.

Вывод. Изученные в ходе исследования особенности венозного кровообращения и функции клапанов не только имеют прогностическое значение для ранней диагностики варикозной болезни, но и представляют практический интерес с точки зрения разработки методов хирургической коррекции венозной клапанной недостаточности.

Ключевые слова: дуплексное сканирование, механизмы венозного возврата, функция венозных клапанов.

Для цитирования: Игнатъев И.М., Евсеева В.В., Ахунова С.Ю., Градусов Е.Г. Особенности венозного кровообращения и функции клапанов в венах нижних конечностей по данным дуплексного сканирования и материалам морфофункциональных исследований. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 597–605. DOI: 10.17816/KMJ2021-597.

Features of blood flow and valve function in the veins of the lower extremities according to duplex scanning data and morphofunctional studies

I.M. Ignatyev^{1,2}, V.V. Evseeva^{1,2}, S.Yu. Ahunova¹, E.G. Gradusov³

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the mechanisms of venous return and the functioning features of lower extremity venous valves in horizontal and vertical positions.

Methods. The study, conducted from April 2019 to December 2020, included 100 people. The study participants were divided into 2 groups. The first group was represented by 44 patients (88 limbs) with varicose veins, whose venous system was examined by duplex ultrasound scanning during inpatient rehabilitation. The second (control) group consisted of 56 healthy individuals (92 limbs) without visible signs of venous pathology who underwent an outpatient examination of the venous system. The average age of the patients in the two groups was 49.2±2.4 and 51.1±1 years, respectively; women predominated in both groups. The qualitative and quantitative parameters of venous blood flow were studied in the study. Venous valvular insufficiency was assessed by using reflux duration and the Psatakis index. A morphometric study was conducted on 140 limbs of 48 human corpses, from which venous fragments were taken for biomechanical studies of the valves. The clinical characteristics of patients are presented by descriptive statistics, quantitative parameters are reported as the mean value (M) and standard deviation (SD). The differences were tested for significance by using the Student's t-test.

Results. In the study, we introduced the concept of the valve index, the aspect ratio of the ellipse, the shape of which has a venous valve in cross-section. Duplex ultrasound scanning, as well as a morphofunctional examination of the valves, made it possible to establish that the valve index is significantly higher in the presence of signs of varicose veins, which indicates dilation and incipient varicose vein, which leads to valvular insufficiency. The elasticity index defined by us, as the indicator of change in the venous lumen size, measured by the ratio of its diameters, also significantly ($p=0.034$) differed in the studied groups: the elasticity index in the group of healthy people was 1.37±0.11, in the group of patients with varicose veins — 1.56±0.17. The studied factors allowed us to develop a test that has an important prognostic value for the early diagnosis of varicose veins as well as the implementation of preventive health measures.

Conclusion. The features of venous blood circulation and valve function studied in the study not only have prognostic value for the early diagnosis of varicose veins but are also of practical interest for developing methods of surgical correction of venous valvular insufficiency.

Keywords: duplex scanning, mechanisms of venous return, function of venous valves.

For citation: Ignatyev I.M., Evseeva V.V., Ahunova S.Yu., Gradusov E.G. Features of blood flow and valve function in the veins of the lower extremities according to duplex scanning data and morphofunctional studies. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (5): 597–605. DOI: 10.17816/KMJ2021-597.

Актуальность. Одна из актуальных проблем флебологии — изучение физиологии венозного кровообращения в нижних конечностях. В ряде фундаментальных работ отечественных и зарубежных исследователей приведены сведения о механизмах венозного возврата и функции клапанов в нижних конечностях [1–3]. На сегодняшний день накоплен большой объём информации, характеризующей состояние венозной гемодинамики как в нормальных, так и в патологических условиях, который получен с помощью различных инвазивных методик (таких, как флебоманометрия, рентге-

ноконтрастная и радионуклидная флебография, плетизмография и др.) [4–7]. Появление современных ультразвуковых технологий (триплексного сканирования) значительно расширило возможности исследования венозной системы.

Однако до настоящего времени в исследовании регионарной венозной гемодинамики в нижних конечностях остаётся множество спорных и нерешённых вопросов. Если в отношении флебогемодинамики в клиностазе многие вопросы решены, то венозный возврат в ортостазе изучен недостаточно. Нет окончательного понимания тонких механизмов функ-

ционирования венозных клапанов, их поведения в различных физиологических ситуациях [8, 9].

Одна из важных проблем — оценка тонико-эластических свойств венозной стенки. Это вызвано тем, что повреждение венозной стенки лежит в основе формирования клапанной недостаточности, венозного рефлюкса и варикозной трансформации вен. Поскольку варикозная болезнь (ВБ) — самая распространённая сосудистая патология, прогнозирование и выявление её в начальных стадиях представляют собой весьма актуальную задачу [10].

Цель настоящего исследования — изучение особенностей венозного кровообращения и функции клапанов в нижних конечностях в горизонтальном и вертикальном положениях с помощью дуплексного сканирования и морфофизиологических исследований.

Материал и методы исследования. Всего в ретроспективное аналитическое исследование типа «случай-контроль» были включены 44 пациента (88 конечностей) с ВБ и 56 здоровых человек (92 конечности) без видимых признаков венозной патологии. Данные группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (средний возраст пациентов в двух группах составил соответственно $51,1 \pm 1,7$ и $49,2 \pm 2,4$ года; $p=0,08$). В обеих группах преобладали женщины ($n_1=28$, $n_2=35$). Исследование венозной системы нижних конечностей осуществляли методом ультразвукового дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием кровотока. Ультразвуковое ангиосканирование выполняли на аппарате HDI 5000 (ATL, США).

Исследовали обе нижние конечности в горизонтальном и вертикальном положениях в покое и с использованием стандартизированной пробы Вальсальвы и стандартных компрессионных тестов. Кроме качественной оценки, исследовали и количественные параметры венозного кровотока — среднюю линейную (см/с) и объёмную (мл/мин) скорости кровотока. Оценку функции клапанов вен проводили, позиционируя датчик под контролем ультразвукового изображения несколько дистальнее участков их обычного расположения. Оценивали клапанную несостоятельность бедренной вены по продолжительности рефлюкса (в секундах) и его средней линейной скорости во время проведения манёвра Вальсальвы. Для оценки несостоятельности клапанов подколенной вены рассчитывали рефлюкс-индекс Псатакиса [11] при компрессии подкожных вен мягким жгутом дистальнее датчика.

Для детальной морфологической оценки клапанов вен использовали сканирование в по-

перечной плоскости, позиционируя ультразвуковой датчик максимально близко к области комиссур, измеряли размеры клапана в положении пациента лёжа, стоя и при проведении динамических проб.

Все количественные показатели оценивали, как среднюю величину из трёх измерений.

Морфометрические исследования выполнены на 140 конечностях (84 верхних и 56 нижних) 48 трупов людей, не имевших видимых признаков венозной патологии. Определяли частоту притоков, впадающих в синусы клапанов глубоких магистральных вен на разных уровнях конечности. Производили забор фрагментов вен, содержащих полноценные клапаны, которые фиксировали и сохраняли в 0,4% растворе глутарового альдегида для проведения биомеханических исследований. Эти исследования проводили на оригинальной установке, позволяющей создавать давление до 6 атм. Фиксировали геометрические параметры венозных клапанов при физиологическом ламинарном антеградном потоке и ретроградном потоке при различных величинах подаваемого давления.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Клиническая характеристика больных представлена методами описательной статистики, количественные параметры — в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий определяли с помощью доверительного коэффициента Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Локальный этический совет Межрегионального клинко-диагностического центра (Казань, Россия) одобрил исследование (протокол №26 от 17.08.2018).

Результаты и обсуждение. В норме вены при ультразвуковом исследовании в В-режиме имеют тонкие стенки, гипоэхогенный просвет, характерный для интактных сосудов, при компрессии датчиком полностью сжимаются. При обследовании в горизонтальном положении поперечное сечение вены имеет овальную форму, при переходе пациента в вертикальное положение диаметр сосуда увеличивается (в среднем на 38%), его просвет в поперечном сечении становится округлым.

При исследовании в цветовом доплеровском режиме просвет вены полностью прокрашивается. В положении лёжа выявляется ламинарный антеградный поток. В доплеровском импульсно-волновом режиме также регистрируется антеградный поток с фазами,

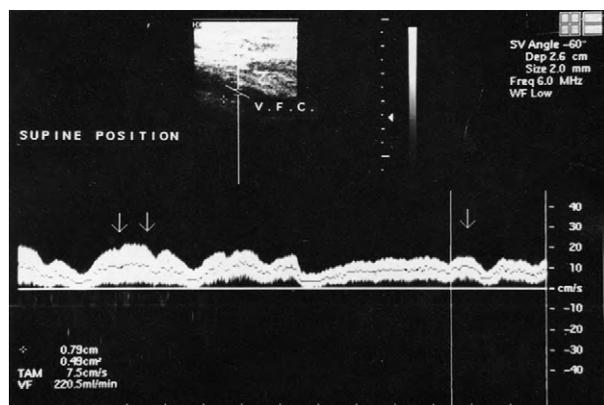


Рис. 1. Кровоток в бедренной вене в спектральном доплеровском режиме в положении лёжа

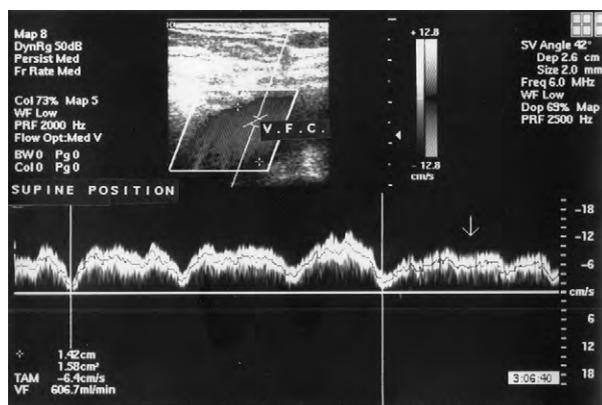


Рис. 2. Кровоток в бедренной вене в спектральном доплеровском режиме при задержке дыхания на выдохе (стрелка)

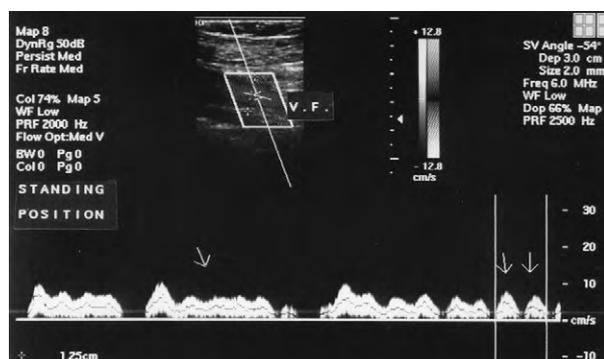


Рис. 3. Кровоток в бедренной вене в спектральном доплеровском режиме в положении стоя (двумя стрелками указаны волны при задержке дыхания)

совпадающими с дыханием (снижается на вдохе и увеличивается на выдохе). Это отражает феномен «vis a fronte» (совокупность факторов, влияющих на «присасывание» венозной крови в положении лёжа). Волна доплеровского венозного спектра состоит из более коротких волн, синхронизированных с частотой сердечных сокращений, что отражает один из элементов венозного возврата — присасывающее действие сердца (рис. 1).

Доказательством того, что данные волны отражают именно присасывающую функцию правого предсердия, а не передаточную пульсацию расположенной рядом артерии, служит тот факт, что этот феномен регистрируется также и у пациентов с окклюзией расположенной рядом артерии.

При проведении пробы с задержкой дыхания на выдохе доплеровский спектр венозного кровотока становится менее амплитудным, без чётко выраженных волн, с колебаниями, связанными с частотой сердечных сокращений. Это отражает ещё один компонент венозного возврата — фактор «vis a tergo» (остаточная сила сердечного выброса) (рис. 2).

Оба перечисленных фактора совместно обеспечивают венозный возврат: «проталкивающий» эффект обусловлен фактором «vis a tergo», в то время как «присасывающий» эффект — фактором «vis a fronte». Конечно, для полноценной работы этих факторов важен достаточный тонус окружающих вену тканей [1, 12].

Скорость венозного кровотока увеличивается от периферических вен к центральным. При переходе в вертикальное положение она уменьшается (в среднем на 75%), дыхательные волны при этом становятся более выраженными. При глубоком вдохе и задержке дыхания на вдохе скорость венозного кровотока уменьшается. По этой причине для корректной оценки венозного возврата пациента просят задержать дыхание на выдохе. При этом доплеровский спектр венозного кровотока становится низкоамплитудным непрерывноволновым с небольшими волнами, соответствующими частоте ритма сердца (рис. 3).

Такой характер кровотока свидетельствует о том, что в вертикальном положении влияние фактора «vis a tergo» на венозный возврат снижается, и основным становится фактор «vis a fronte».

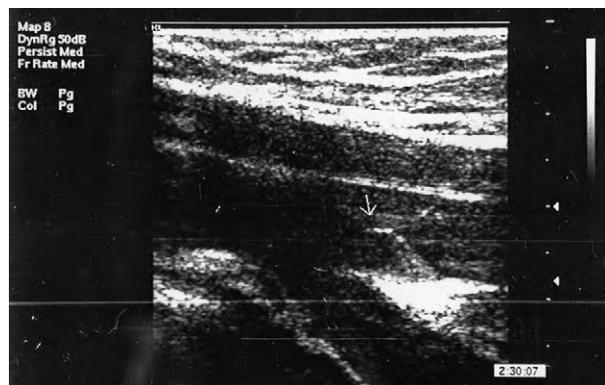
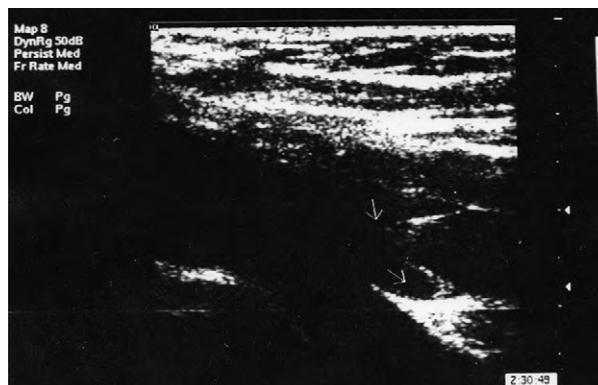
Результаты измерений антеградного венозного кровотока пациентов в положении лёжа и стоя представлены в табл. 1. Важно уточнить, что скоростные параметры в ортоположении на уровне подколенно-берцового сегмента низкие, и часто их не удаётся зарегистрировать, поэтому для сравнения венозного кровотока мы использовали показатели, полученные в общей бедренной вене.

Створки венозных клапанов при дуплексном сканировании выявляются в просвете вены на разных уровнях конечности как тонкие изохогенные линейные структуры, которые соверша-

Таблица 1. Показатели антеградного кровотока в магистральных венах нижних конечностей у здоровых людей (n=92)

Показатели	В положении лёжа			В положении стоя
	ОБВ	БПВ	ПКВ	ОБВ
V_{mean} , см/с	10,9±1,8	5,0±1,5	6,7±1,7	2,7±0,5
V_{vol} , мл/мин	371,4±71,7	69,0±29,4	146,0±37,9	211,3±39,7

Примечание: V_{mean} — средняя линейная скорость кровотока; V_{vol} — объёмная скорость кровотока; ОБВ — общая бедренная вена; БПВ — большая подкожная вена; ПКВ — подколенная вена.

**Рис. 4.** Состоятельный клапан бедренной вены при пробе Вальсальвы (В-режим, продольная проекция)**Рис. 5.** Эхограмма (В-режим, продольная проекция) клапана бедренной вены в состоянии стоя (стрелка внизу указывает на более высокую эхогенность крови в «нише» клапанного синуса)

ют колебательные движения при дыхании: при вдохе они смыкаются, при выдохе расходятся и прилегают к стенкам вены. Это помогает оттоку крови из клапанных синусов. При выполнении функциональных проб (проксимальной мышечной компрессии, пробы Вальсальвы) створки клапана захлопываются, что при ультразвуковом исследовании можно видеть, как непосредственно, так и за счёт большей эхогенности крови над клапанами из-за её временного стаза (рис. 4).

В области синуса клапанов диаметр вены расширяется. Скорость венозного кровотока, регистрируемая в режиме спектральной доплерографии, увеличивается на выдохе или при прекращении мышечной компрессии. В норме при проведении указанных динамических проб может регистрироваться гемодинамически незначимый короткий рефлюксный поток, который обусловлен небольшой задержкой времени закрытия клапана [13]. Время и линейная скорость рефлюксного потока составили в среднем $0,34 \pm 0,11$ с (не более 0,5 с) и $1,22 \pm 0,3$ см/с (не более 1,5 см/с), соответственно. Рефлюкс-индекс в норме не превышал 0,4.

При исследовании в вертикальном положении и при спокойном дыхании клапаны магистральных вен приоткрыты, створки находятся под углом $30-40^\circ$ по отношению к стенке вены. Клапанные створки совершают колебательные

движения в просвете вены с амплитудой около $5-15^\circ$. В «нишах» клапанных синусов кровь выглядит более эхогенной, что обусловлено, по нашему мнению, её уплотнением и образованием «монетных столбиков» эритроцитов, а также турбулентным кровотоком в этих областях (рис. 5).

Такой же феномен можно видеть и в синусах утолщённых и патологически изменённых клапанов не только в вертикальном, но и в горизонтальном положении, что свидетельствует о большей тромбогенности именно зоны клапанных синусов.

Закрытие венозных клапанов в положении стоя происходит только при глубоком дыхании или физической нагрузке, связанной с напряжением мышц брюшного пресса. При напряжении мышц голени и бедра, имитирующем ходьбу, створки клапанов постоянно открыты, при этом линейная и объёмная скорости венозного кровотока достоверно увеличиваются.

В результате проведённых морфологических исследований установлено, что в область клапанных синусов часто дренируются мелкие притоки в количестве от одного до трёх. В клапанах плечевых вен притоки были выявлены в 78,2% наблюдений. Чаще встречался одиночный бесклапанный приток диаметром 2–3 мм, впадающий в проекции клапанного синуса на разных уровнях. В области постоянного



Рис. 6. Синусные притоки (указаны стрелками) клапанов подколенной вены: а — одиночный приток; б — два притока, расположенных в синусах клапана

клапана бедренной вены, который расположен под устьем глубокой вены бедра, один или два подобных притока обнаружены в 28,3% конечностей. Высокая частота синусных притоков отмечена в клапанах подколенной вены, причём два притока (устья которых расположены в обоих синусах) — в 56,4% случаев, одиночный приток — в 47,8%, три притока — в 1,8%. Их отличительная особенность — наличие моностворчатых приустьевых клапанов (рис. 6).

Физиологическую целесообразность оснащённости венозных клапанов притоками мы объясняем, исходя из следующих соображений. Проведённые исследования убедительно показали, что область клапанных синусов бывает наиболее тромбогенной. Поступление же крови из притоков в синусы клапана наряду с ретроградным кровотоком, вызывающим смыкание клапанных створок, препятствует процессам тромбообразования за счёт вымывания из синусов форменных элементов крови. Расположение устьев притоков в проекции клапанного синуса и направленность струи поступающей крови (особенно если приток мышечный) способны изменить положение створок клапана, что рационально для их смыкания. Аналогичные данные о функциональной значимости притоков клапанных синусов приводят и ведущие флебологи [5, 14, 15]. Мы не исключаем и возможной роли бесклапанных притоков в демпфировании надклапанной гипертензии при воздействии ретроградного кровотока.

Перечисленные механизмы, на наш взгляд, в определённой степени способствуют нормальному функционированию венозного клапана. Постоянство расположения притоков в клапанах подколенной вены, несущих высокую гемодинамическую нагрузку, также свидетельствует об их функциональной значимости. Полученная информация послужила идеей для разработки нового способа восстановления клапанной функции глубоких вен путём свободной пересадки венозного клапана с формированием

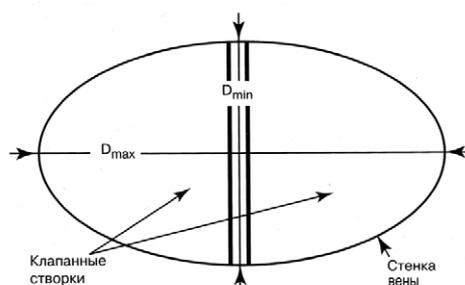


Рис. 7. Схема поперечного сечения вены в области клапана

микроанастомоза его синусного притока с комитантной веной реципиентной области [16].

При определении геометрических параметров клапана установлено, что в поперечном сечении он имеет эллипсоидную форму как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. Диаметры эллипса, соответствующие её большой и малой осям, определены нами как D_{\max} и D_{\min} (рис. 7). Отношение D_{\max}/D_{\min} мы назвали клапанным индексом.

При физиологическом антеградном и ретроградном кровотоке при величинах давлений от 0 до 40 мм рт.ст. поперечник двустворчатого клапана имеет эллипсоидную форму, которую характеризует клапанный индекс. Он является константой для всех состоятельных клапанов и составляет $1,21 \pm 0,12$. При увеличении подаваемого ретроградного давления растяжения клапана по D_{\min} практически не происходит, а увеличивается его диаметр по длинной оси D_{\max} , что может привести к расхождению комиссур и развитию клапанной недостаточности. Данный факт свидетельствует о значении амортизирующей функции венозной стенки в области клапанных синусов как одного из механизмов, нивелирующих интенсивность ретроградного потока и тем самым предохраняющих повреждение створок клапана.

Растяжимость стенок венозных клапанов лежит в пределах 0–120 мм рт.ст., то есть в пределах возможных физиологических давлений.

При подаче больших давлений клапаны практически нерастяжимы.

При исследовании состоятельных клапанов, забранных интраоперационно у пациентов с ВБ, установлено, что клапанный индекс у них значительно выше, что свидетельствует о дилатации и начинающейся варикозной трансформации, которая приводит к развитию клапанной недостаточности. При развитии несостоятельности исследуемых клапанов мы проводили их экстравазальную коррекцию каркасными спиралями А.Н. Веденского и спиралевидными конусовидными корректорами «Гран» фирмы МИТ (Россия), а также моделировали коррекцию клапанов по большой и малой осям. Сужение клапана по D_{\min} приводило к усугублению клапанной недостаточности, коррекция же по D_{\max} устраняла её.

Учитывая результаты, полученные при морфофункциональных исследованиях клапанов, мы провели изучение формы клапанных синусов с помощью дуплексного сканирования. При поперечном сканировании в положении ортостаза клапаны магистральных вен имеют эллипсовидную форму. Клапанный индекс состоятельных клапанов варьировал в пределах 1,11–1,14. При проведении пробы Вальсальвы увеличивается преимущественно большой диаметр эллипса с возрастанием клапанного индекса до 1,19–1,23. Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости этого индекса для диагностики развития венозной клапанной недостаточности.

Определённое значение данная информация имеет при разработке экстравазального корректора для устранения несостоятельности венозного клапана. По нашему мнению, он должен иметь эллипсовидное сечение с соотношением большой и малой осей в пределах 1,2. Этим требованиям в определённой степени соответствуют конусовидные корректоры «Гран» (фирма МИТ, Москва)

Общезвестна роль венозного тонуса в осуществлении венозного возврата и предотвращении постуральных реакций при переходе в состояние ортостаза [1, 4]. В рамках общепринятой теории ВБ одним из основных триггерных факторов развития несостоятельности клапанов и формирования венозного рефлюкса становится снижение эластичности венозной стенки. По этой причине важность оценки состояния венозного тонуса, имеющего определённое прогностическое значение в отношении риска развития ВБ, не вызывает сомнений.

Для оценки тонико-эластических свойств глубоких вен нижних конечностей нами раз-

Таблица 2. Показатели индекса эластичности у здоровых людей и пациентов с варикозной болезнью

Группы обследованных	Индекс эластичности	p
1. Здоровые люди (n=36)	1,37±0,11	—
2. Пациенты с варикозной болезнью с состоятельными клапанами глубоких вен (n=42)	1,56±0,17	$p_{2-1}=0,034$
3. Пациенты с варикозной болезнью с несостоятельностью клапанов бедренной вены (n=32)	1,74±0,15	$p_{3-1}=0,027$ $p_{3-2}=0,150$

работан тест, основанный на идее оценки тонуса общей бедренной вены, снижение которого становится «пусковым» фактором в развитии нисходящей формы ВБ [17–19]. Для этого определяли диаметр общей бедренной вены под паховой складкой в положении обследуемого лёжа и в состоянии свободного ортостаза. Изменение диаметра вены при смене этих двух позиций более плотно отражает состояние венозной стенки, нежели изменение диаметров при пробе Вальсальвы. Во-первых, это относительно стандартизированное исследование, не зависящее от пациента; во-вторых, при переходе в вертикальное положение под влиянием гидростатического давления и раздражения барорецепторов в большей мере, чем при выполнении манёвра Вальсальвы, включается симпатическое нервное сплетение стенки вены, которое отвечает за регуляцию венозного тонуса, то есть эта проба более корректна для оценки истинного состояния венозного тонуса, чем проба Вальсальвы.

Степень изменения просвета вены, измеряемая отношением её диаметров в перечисленных позициях, определена нами как индекс эластичности. Его показатели у здоровых людей и пациентов с ВБ представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что индекс эластичности у пациентов с ВБ достоверно ($p=0,034$) отличается от аналогичного показателя у здоровых людей. Его величина возрастает у больных с эктазией и несостоятельностью клапанов бедренной вены. У 3 (12,5%) человек в группе контроля и 4 (9%) пациентов с ВБ при исследовании контралатеральных конечностей без видимых проявлений варикозного расширения поверхностных вен выявлено значительное увеличение индекса эластичности (до 1,8–2), что расценено нами как прогностически неблагоприятный признак в отношении развития и прогрессирования ВБ.

Предложенный тест прост в техническом исполнении, стандартизован и может быть рекомендован для ранней диагностики и прогнозирования ВБ. Его можно рекомендовать для проведения скринингового обследования в популяции (особенно в группах риска), что имеет определённое значение для проведения лечебно-профилактических мероприятий (назначение венотоников, профилактического медицинского трикотажа).

Таким образом, полученная в результате проведённых исследований информация об особенностях венозного кровообращения и функции клапанов имеет определённое познавательное значение, а также представляет практический интерес с точки зрения расширения возможностей диагностики патологии венозной системы и разработки методов хирургической коррекции венозной клапанной недостаточности. Так, авторами работы впервые определены факторы венозного возврата, а также процессы функционирования клапанов в положении ортостаза с помощью неинвазивных технологий — ультразвукового дуплексного сканирования.

Изученные факторы позволили авторам разработать тест, имеющий важное прогностическое значение для ранней диагностики ВБ и проведения превентивных лечебно-профилактических мероприятий. Практическое применение полученных данных заключается в возможности спроектировать математическую модель клапана, которая позволит разработать оптимальные корректоры венозных клапанов, что можно использовать для устранения их несостоятельности.

ВЫВОД

Изученные в ходе исследования особенности венозного кровообращения и функции клапанов не только имеют прогностическое значение для ранней диагностики варикозной болезни, но и представляют практический интерес с точки зрения разработки методов хирургической коррекции венозной клапанной недостаточности.

Участие авторов. И.М.И. — руководитель работы, сбор материала, анализ данных; В.В.Е. и С.Ю.А. — сбор материала, проведение исследования; Е.Г.Г. — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. *Патология венозного возврата из нижних конечностей*. Рязань: Тигель. 2009; 152 с. [Shval'b P.G., Ukhov Yu.I. *Patologiya vnoz-nogo vozvrata iz nizhnikh konechnostey*. (Pathology of venous return from the lower extremities.) Ryazan': Tigel'. 2009; 152 p. (In Russ.)]
2. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. *Механика кровообращения*. Пер. с англ. М.: Медицина. 1981; 621 с. [Karo K., Pedli T., Shroter R., Sid U. *Mekhanika krovo-obrashcheniya*. (Mechanics of blood circulation.) М.: Meditsina. 1981; 621 p. (In Russ.)]
3. Фолков Б., Нил Э. *Кровообращение*. Пер. с англ. М.: Медицина. 1976; 676 с. [Folkov B., Nil E. *Krovo-obrashchenie*. (Blood circulation.) М.: Meditsina. 1976; 676 p. (In Russ.)]
4. Burns P.N. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J. Clin. Ultrasound*. 1987; 15: 567–590. DOI: 10.1002/jcu.1870150903.
5. Artul S., Nseir W., Armaly Z., Soudack M. Superb microvascular imaging: added value and novel applications. *J. Clin. Imaging Sci*. 2017; 7: 45. DOI: 10.4103/jcis. JCIS_79_17.
6. Rosales A. Valve reconstructions. *Phlebology*. 2015; 30 (Suppl. 1): 50–58. DOI: 10.1177/0268355515569435.
7. Mosti G., Mattaliano V., Partsch H. Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phlebology*. 2008; 23 (6): 287–294. DOI: 10.1258/phleb.2008.008009.
8. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. In: Gloviczki P., ed. *Handbook of venous and lymphatic disorders*. Fourth edition. London: Hodder Arnold. 2017; 27–38.
9. Веденский А.Н. Особенности кровотока и функции венозных клапанов в нижних конечностях. *Вестн. хир. им. И.И. Грекова*. 1989; (6): 140–143. [Vedenskiy A.N. Features of blood flow and function of venous valves in the lower extremities. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1989; (6): 140–143. (In Russ.)]
10. Веденский А.Н. *Варикозная болезнь*. Л.: Медицина. 1983; 207 с. [Vedenskiy A.N. *Varikoznaya bolezni*. (Varicose veins.) Л.: Meditsina. 1983; 207 p. (In Russ.)]
11. Psathakis N.D., Psathakis D.N. Direct popliteal valve substitution by technique II and its efficacy in deep venous insufficiency of the lower limb. *J. Cardiovasc. Surg*. 1987; 28 (6): 678–687.
12. Fegan G. *Varicose veins. Compression sclerotherapy*. Hereford, UK: Bemngton Press. 1967; 114 с.
13. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Ультразвуковая ангиология*. М.: Реал Тайм. 2007; 416 с. [Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. *Ul'trazvukovaya angiologiya*. (Ultrasound angiology.) М.: Real Taym. 2007; 416 p. (In Russ.)]
14. Boisseua M.R. Valvules veineuses des membres inferieurs: problemes hemodynamiques, biologiques et relations physiopathologiques. *J. Mal. Vasc*. 1997; 22 (2): 122–127.
15. Van Cleef J.F. Classification VCT (Valve, Cusp, Tributary) et endoscopie veineneuse. *J. Mal. Vasc*. 1997; 22 (2): 101–104. PMID: 9480327.
16. Игнат'ев И.М. Хирургическое лечение венозной клапанной недостаточности. *Флеболомфология*. 1999; (10): 22–24. [Ignat'ev I.M. Surgical treatment of venous valvular insufficiency. *Phlebolympfologia*. 1999; (10): 22–24. (In Russ.)]
17. Цуканов Ю.Т. Расширение вен бедра у больных с вертикальным рефлюксом крови при варикозной

болезни. *Вестн. хир. им. И.И. Грекова*. 1983; (1): 62–65. [Tsukanov Yu.T. Dilation of the femoral veins in patients with vertical blood reflux in varicose veins. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1983; (1): 62–65. (In Russ.)]

18. Рамеле А.-А., Керн Ф., Перрин М. *Варикозные вены и телеангиэктазии*. Пер. с франц. М.: МЕДпресс-информ. 2008; 288 с. [Ramelet A.-A., Kern P., Perrin M., eds. *Varikoznye veny i teleangiectazii*. (Varicose veins and telangiectasias.) М.: MEDpress-inform. 2008; 288 p. (In Russ.)]

19. Игнатьев И.М., Бредихин Р.А., Ахунова С.Ю. Значение венозного тонуса в диагностике варикозной болезни. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002; (4): 76–81. [Ignat'ev I.M., Bredikhin R.A., Akhunova S.Yu. The importance of venous tone in the diagnosis of varicose veins. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2002; (4): 76–81. (In Russ.)]

Структура и особенности течения хронической болезни почек у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными состояниями

Ольга Николаевна Сигитова^{1*}, Алина Расыховна Богданова², Таисия Юрьевна Ким¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучить частоту, структуру и особенности течения хронической болезни почек у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с коморбидными заболеваниями.

Методы. Группу наблюдения составили 257 пациентов Межрегионального клинико-диагностического центра (г. Казань) с ишемической болезнью сердца (2014–2018): 183 мужчины и 74 женщины в возрасте 38–95 лет (средний возраст 61,8±0,6 года). Программа наблюдения: общеклиническое исследование; уровень креатинина и липидов сыворотки крови, отношение альбуминов к креатинину в разовой порции мочи, осмотическая плотность утренней порции мочи, скорость клубочковой фильтрации расчётным методом по СКД-EPI; показатели радиоизотопной реносцинтиграфии, ультразвукового исследования почек, ультразвуковой доплерографии и ангиографии сосудов почек. Диагностику хронической болезни почек осуществляли при наличии одного из критериев: скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² или отношение альбумина к креатинину в моче >30 мг/г. Статистический анализ проведён методом вариационной статистики с подсчётом средней арифметической величины (M), средней ошибки (m) и достоверной разницы по критерию Стьюдента (t).

Результаты. При обследовании больных выявлены следующие коморбидные заболевания и синдромы: артериальная гипертензия (90,7%), гипер- и дислипидемия (96,5%), избыточный вес/ожирение (74,3%), сахарный диабет (17,9%), хроническая сердечная недостаточность I–IIa стадии (100%). У 164 (63,8%) пациентов впервые диагностирована хроническая болезнь почек: гипертоническая нефропатия — у 66,4%, ишемическая болезнь почек — у 21,9%, диабетическая нефропатия — у 2,4%, сочетание диабетической и гипертонической нефропатии — у 9,3%. 2-ю стадию хронической болезни почек имели 51,2%, 3-ю стадию — 42,1%, 4–5-ю стадию — 6,7% пациентов. Особенность хронической болезни почек — её латентное течение (отсутствие жалоб и клинических проявлений) и, как следствие, неустановленный диагноз на догоспитальном этапе, что в целом характерно для вторичных нефропатий при сердечно-сосудистых заболеваниях и данных коморбидных состояний.

Вывод. Хроническая болезнь почек впервые диагностирована у 63,8% пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющих от одного до пяти коморбидных заболеваний; особенности хронической болезни почек — её вторичный характер, латентное течение, протекающее под маской основного и/или коморбидных заболеваний, а вследствие этого её поздняя диагностика.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коморбидные заболевания, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Ким Т.Ю. Структура и особенности течения хронической болезни почек у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными состояниями. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 606–613. DOI: 10.17816/KMJ2021-606.

The structure and features of the course of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease and comorbid diseases

O.N. Sigitova¹, A.R. Bogdanova², T.Yu. Kim¹

Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To investigate the prevalence, structure, and features of the course of chronic kidney disease (CKD) in patients with coronary heart disease (CHD) associated with comorbid diseases.

Methods. The observation group consisted of 257 patients of the Interregional Clinical Diagnostic Center (Kazan) with coronary heart disease (2014–2018): 183 males and 74 females, aged from 38 to 95 years (mean age 61.8 ± 0.6). Observation program: clinical examination; serum creatinine and lipid profiles, the albumin/creatinine ratio in a single portion of urine, morning urine osmolality, glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI; renal scintigraphy, ultrasonography of the kidneys, renal Doppler ultrasound and angiography. Chronic kidney disease was diagnosed if one of the criteria was met: the glomerular filtration rate $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or the ratio of albumin to creatinine in urine (ACR) $> 30 \text{ mg/g}$. Statistical analysis was performed by using the methods of variational statistics: determination of the arithmetic mean (M), standard error of the mean (m) and difference significance according to the Student's test (t).

Results. Examination of patients revealed the following comorbid diseases and syndromes: hypertension (90.7%), hyper- and dyslipidemia (96.5%), overweight/obesity (74.3%), diabetes mellitus (17.9%), chronic heart failure stages I–IIa according to Strazhesko–Vasilenko classification (100%). 164 (63.8%) patients were first time diagnosed with chronic kidney disease: hypertensive nephropathy — in 66.4%, ischemic renal disease — in 21.9%, diabetic nephropathy — in 2.4%, a combination of diabetic and hypertensive nephropathy — in 9.3%. 51.2% of patients had stage 2 of chronic kidney disease, 42.1% — stage 3, 6.7% — stage 4 or 5. A feature of chronic kidney disease is its latent course (absence of complaints and clinical manifestations) and, as a consequence, unidentified diagnosis at the prehospital stage, which is generally characteristic of secondary nephropathies in cardiovascular diseases and these comorbid conditions.

Conclusion. Chronic kidney disease was first diagnosed in 63.8% of patients with coronary heart disease with 1 to 5 comorbid diseases; a feature of chronic kidney disease is its secondary nature, the course of the disease is hidden by underlying and/or comorbid disease and, as a result, its late diagnosis.

Keywords: coronary heart disease, comorbidity diseases, chronic kidney disease.

For citation: Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Kim T.Yu. The structure and features of the course of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease and comorbid diseases. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 606–613. DOI: 10.17816/KMJ2021-606.

Актуальность. В России, как и во всём мире, сердечно-сосудистая патология занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — самая частая причина обращаемости пациентов в медицинские учреждения из всех сердечно-сосудистых заболеваний. Почти у половины больных инфаркт миокарда становится первым проявлением ИБС. Распространённость ИБС в популяции увеличивается с возрастом у людей обоего пола, растёт количество пациентов, имеющих критические стенозы венечных артерий, нуждающихся в хирургической реваскуляризации [1–3].

У таких пациентов нередко выявляют хроническую болезнь почек (ХБП) на поздних стадиях, которая повышает риск интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и смерти, сужает выбор медикаментозной терапии, ухудшает исходы и отдалённый прогноз заболевания. Значительный вклад в сердечно-сосудистые осложнения и смертность от ИБС вносит ХБП, которая часто остаётся недиагностированной [4].

Одной из причин ХБП бывает ишемическая болезнь почек (ИБП), обусловленная атероскле-

ротическим сужением почечных артерий. ИБП, как правило, не бывает единственным проявлением атеросклероза и чаще встречается у больных старших возрастных групп с распространённым и осложнённым атеросклерозом [5]. Пациенты с ИБС относятся к группе высокого риска по развитию ИБП.

Неконтролируемая и даже адекватно контролируемая артериальная гипертензия (АГ) может приводить к развитию ХБП и смерти пациентов от почечной недостаточности [6]. «Высоконормальное» артериальное давление (АД) также сопряжено с высоким риском развития ХБП. АГ широко распространена в популяции и является основной причиной терминальной почечной недостаточности [7].

Диабетическая нефропатия — одна из лидирующих причин развития терминальной почечной недостаточности. В развитых странах от 20 до 50% больных, поступающих на лечение заместительной почечной терапией, составляют пациенты с сахарным диабетом, в России — 11,3% [8]. Распространённость терминальной почечной недостаточности в течение 30 лет после дебюта сахарного диабета превышает 15%, снижение скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрируют у 10% больных с альбуминурией <300 мг/сут и у 50–60% со стойкой протеинурией [9].

Ожирение рассматривают как одну из причин развития ХБП [10]. Патологический процесс, развивающийся в почках при ожирении, носит название гломерулопатии, обусловленной ожирением [11, 12]. Для неё характерны развитие гломерулярного сегментарного склероза, интерстициального фиброза и атрофии канальцев, появление патологической альбуминурии или изолированной протеинурии. Терминальная почечная недостаточность развивается у ≈10% пациентов с выраженным ожирением [13–16].

ХБП при хронической сердечной недостаточности (ХСН) также имеет широкое распространение, особенно при острой декомпенсации заболевания — до 45%. При использовании комплекса чувствительных биомаркёров (NIF-1, N-концевого пропептида натрийуретического гормона типа В, эритропоэтина, цистатина С в сыворотке крови) ХБП диагностирована у 61,3% больных ХСН [17].

Цель исследования: изучить частоту, структуру, клинико-функциональные особенности ХБП у пациентов с ИБС, коморбидной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями.

Материал и методы исследования. В исследование включены 257 пациентов с ИБС (183 мужчины и 74 женщины) в возрасте от 38 до 95 лет (средний возраст 61,8±0,6 года), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Межрегионального клинико-диагностического центра Республики Татарстан в 2014–2018 гг. В исследование не включали пациентов, имеющих в анамнезе первичную патологию почек и/или ИБС с оперативной реваскуляризацией венечных сосудов, а также с ХСН III стадии. В контрольную группу вошли 30 пациентов без ИБС и коморбидных заболеваний (соотношение мужчин и женщин 2/1) в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст 59,3±0,6 года).

ХБП и её стадию устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Научного общества нефрологов России (2014) [18]. Стадию и функциональный класс ХСН оценивали согласно классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности/Российского кардиологического общества (2016).

Программа обследования включала анамнез (длительность ИБС, коморбидные заболевания, курение и его интенсивность, гиполипидемическая и антигипертензивная терапия, кли-

нический статус с измерением систолического и диастолического АД. Лабораторное исследование, кроме общепринятого, включало отношение альбумина к креатинину в моче. Биохимические исследования: креатинин сыворотки крови, липидограмма — холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, липопротеиды очень низкой плотности.

Функцию почек оценивали расчётным методом, определяя СКФ по СКD-EPI (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), почечную гемодинамику — по показателям радиоизотопной реносцинтиграфии: время максимального подъёма кривой (T_{max} ; T_{min}), период полувыведения ($T_{1/2}$, мин), соотношение максимумов радиофармпрепарата в почке и аорте (коэффициент $Ren/Aortae$). Структурные изменения почек изучали по данным ультразвукового исследования: линейные размеры и объём почек — по формуле А.И. Дергачёва (1995); экзогенность почек — в баллах от 0 до 3, сосудов почек — по данным ультразвуковой доплерографии и ангиографии. Диагностику ХБП осуществляли с использованием двух маркёров (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение альбумина к креатинину в моче >30 мг/г).

Статистический анализ проведён с помощью пакета программ Statistica, Biostat методом вариационной статистики с подсчётом средней арифметической величины (M), средней ошибки (m) и достоверной разницы по критерию Стьюдента (t).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты. Из 257 пациентов с ИБС 244 (95%) поступили в стационар с прогрессирующей стенокардией, 13 (5%) — с острым инфарктом миокарда. У 234 (91,1%) пациентов острый инфаркт миокарда был в анамнезе. Длительность ИБС составила 0,3–54 года (в среднем 8,1±0,5 года). После стабилизации состояния функциональные классы (ФК) стенокардии напряжения: ФК II — 32 (13,1%) пациента, ФК III — 186 (76,2%), ФК IV — 26 (10,7%) человек.

Коронароангиография проведена 202 (78,6%) пациентам, диагноз ИБС верифицирован у всех. У 183 (90,6%) пациентов выявлен стенозирующий атеросклероз венечных артерий, и им запланирована оперативная реваскуляризация сердца; у 19 (9,4%) пациентов показаний к оперативной реваскуляризации не выявлено. 55 (23,8%) пациентам коронарография не про-

дилась, диагноз ИБС поставлен без применения инвазивных методов исследования.

У пациентов с ИБС выявлено от 1 до 5 коморбидных заболеваний/синдромов (избыточный вес или ожирение, гипер- и дислипидемия, АГ, сахарный диабет, ХСН): 18 (7%) человек имели 5 заболеваний, 82 (32%) — 4 заболевания, 106 (41%) человек — 3 заболевания, 27 (10,5%) — 2 заболевания, 24 (9,5%) пациента — 1 заболевание.

ХСН I–IIa стадии I или II ФК имели все пациенты с ИБС (100%) — 1-е место по частоте коморбидности. У 248 (96,5%) пациентов с ИБС выявлена гипер- и дислипидемия — 2-е место. 3-е место заняла АГ III стадии — у 233 (90,7%) пациентов, 4-е место — избыточный вес или ожирение I–III степени — 191 (74,3%) пациент, индекс массы тела ($28,5 \pm 0,25$ кг/м²) превышал таковой в контрольной группе ($22,1 \pm 0,25$ кг/м²), $p < 0,001$. Сахарный диабет (5-е место) имели 46 (17,9%) больных. Курили 53 (20,6%) пациента.

Длительность АГ составила от 1 до 53 лет (в среднем $12,4 \pm 0,6$ года). Уровни АД при поступлении в стационар соответствовали 1–3-й степени, (систолическое АД $162,2 \pm 2,1$ мм рт.ст., диастолическое АД $101,6 \pm 0,9$ мм рт.ст.), что обусловлено стрессовым повышением АД на фоне острого коронарного синдрома. Все пациенты с АГ на амбулаторном этапе получали антигипертензивную терапию, однако целевой уровень АД был достигнут лишь у 89 (38,2%) пациентов.

Характеристика выявленных нарушений липидного обмена [гиперхолестеринемия от 2,7 до 9,9 ммоль/л ($5,2 \pm 0,07$ ммоль/л), липопротеиды низкой плотности — от 0,17 до 6,9 ммоль/л ($3,14 \pm 0,05$ ммоль/л), липопротеиды очень низкой плотности — от 0,23 до 3,2 ммоль/л ($0,78 \pm 0,03$ ммоль/л), гипертриглицеридемия — от 0,52 до 7,1 ммоль/л ($2,00 \pm 0,05$ ммоль/л)] были выше, чем в контрольной группе, а уровень липопротеидов высокой плотности — от 0,41 до 2,06 ммоль/л ($0,98 \pm 0,01$ ммоль/л), то есть ниже, чем в контрольной группе (рис. 1).

Дис- и/или гиперлипидемии выявлены у 248 (96,5%) пациентов: Pa тип — у 101 (39,3%) пациента, Pb — у 130 (50,6%), IV — у 16 (6,6%), V — у 1 (0,4%) пациента. Изолированное снижение содержания липопротеидов высокой плотности имели 6 (2,3%) пациентов с ИБС.

Все пациенты имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, в соответствии с которым целевой уровень липопротеидов низкой плотности должен быть $< 1,4$ ммоль/л. Пациентам на амбулаторном этапе назначена гиполипидемическая терапия, однако 146 (56,8%) человек при-

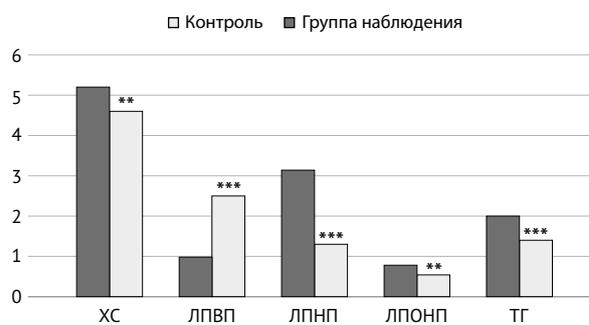


Рис. 1. Липидный профиль у пациентов с ишемической болезнью сердца (ммоль/л); ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ТГ — триглицериды

нимали лекарственные препараты нерегулярно и не контролировали уровень липопротеидов низкой плотности. 111 (43,2%) пациентов получали гиполипидемическую терапию регулярно, но лишь 17 из них достигли целевого уровня липопротеидов низкой плотности.

ХСН I–IIa стадий имели все пациенты с ИБС. Распределение пациентов по стадиям ХСН следующее: I стадия — 210 (81,7%) человек; IIa — 47 (18,3%); из них ФК II имели 225 (87,6%), III — 32 (12,4%) пациента. Определённый вклад ХСН в формировании ХБП у пациентов группы наблюдения исключить трудно, но учитывая отсутствие в группе наблюдения пациентов с декомпенсированной ХСН (критерий исключения), он, скорее, не имел определяющего значения в формировании ХБП по сравнению с другими коморбидными состояниями.

Пациенты имели жалобы, обусловленные основным и/или коморбидными заболеваниями, но у них не было жалоб со стороны почек и мочевых путей. Пастозность нижних конечностей в сочетании с одышкой при физической нагрузке у 35 (13,6%) пациентов расценивали как проявление сердечной недостаточности. При целенаправленном опросе у 19 (7,4%) человек выявлена никтурия 1–2 раза за ночь, которая сочеталась с гипо- или изостенурией, не была связана с приёмом диуретиков и отражала снижение концентрационной функции почек.

Функция почек у пациентов с ИБС до поступления в стационар не была оценена ни у одного человека, диагноз ХБП в медицинской документации отсутствовал. При обследовании в стационаре уровень СКФ (табл. 1) в общей группе наблюдения ($70,2 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м²) был ниже, чем в контрольной группе ($92 \pm 3,5$ мл/мин/1,73 м²), $p < 0,001$. СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² была у 177 (68,9%) человек, из

Таблица 1. Функции почек пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатели	Группа наблюдения, n=257	Контрольная группа, n=30
Креатинин крови, мкмоль/л, M±m	113,4±2,0	90,2±2,5***
Мочевина, ммоль/л, M±m	7,49±0,22	4,2±0,1***
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , M±m	70,2±1,2	92±3,5***
Объем почек, мм ³ , M±m	132±1,99	143,7±2,8*
Относительная плотность мочи, M±m	1015,5±0,36	1020,4±1,1***
T _{max} , с, M±m	4,5±0,3	3,5±0,2
T _{1/2} , с, M±m	16,5±2,2	12,4±0,2

Примечание: достоверность разницы показателей между группой наблюдения и контрольной группой *p <0,05; ***p <0,001.

Таблица 2. Почечная гемодинамика у пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатели	Пациенты с изменениями сосудов почек по данным ультразвуковой доплерографии, n=67	Пациенты без изменений сосудов почек, n=190
Диаметр правой почечной артерии, см	0,44±0,003	0,51±0,0004***
Диаметр левой почечной артерии, см	0,46±0,003	0,52±0,0009***
Линейная скорость кровотока правой почечной артерии, мл/с	163,4±7,4	104,9±0,3***
Линейная скорость кровотока левой почечной артерии, мл/с	139,8±5,9	101,1±0,3***
Индекс резистентности правой почечной артерии	0,70±0,008	0,60±0,0002***
Индекс резистентности левой почечной артерии	0,72±0,01	0,60±0,0001***
Степень стеноза правой почечной артерии, %	67,0±1,0	—
Степень стеноза левой почечной артерии, %	61,0±1,4	—

Примечание: достоверность разницы показателей между группами ***p <0,001.

них >90 мл/мин/1,73 м² — у 40 (15,5%); от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² — у 137 (53,4%) пациентов. СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 80 (31,1%) больных. По стадиям ХБП: 3-я стадия — у 69 человек, 4-я стадия — у 10, 5-я стадия — у 1 пациента. Отношение альбумина к креатинину в моче у них не превышало нормы.

Объем почек в общей группе наблюдения (132±1,99 мм³) был на 11,7 мм³ меньше, чем в контрольной группе (143,7±2,8 мм³), p <0,05, что свидетельствует о наличии нефросклероза. Период полувыведения радиофармпрепарата по реносцинтиграфии (16,5±2,2 с) не отличался от контрольной группы (12,4±0,2 с), p >0,05.

Изменения в осадке мочи не выявлены. Относительная плотность мочи в группе наблюдения (1015,5±0,36) была ниже, чем в контрольной группе (1020,4±1,1), p <0,05. У 82 (31,9%) больных с СКФ 61–149 мл/мин/1,73 м² (80,4±±1,5 мл/мин/1,73 м²) и отношением альбумина к креатинину в моче >30 мг/г (218,5±14,3 мг/г) диагностирована гипертоническая нефропатия, в том числе у 12 — в сочетании с диабе-

тической нефропатией, и у 2 — диабетическая нефропатия. Таким образом, по отношению альбумина к креатинину в моче >30 мг/г ХБП была выявлена у 84 (32,7%) пациентов.

При ультразвуковой доплерографии сосудов почек у 67 (26,1%) из 257 больных ИБС выявлены изменения, подозрительные на ИБП: у 68,6% — стенозы почечных артерий от 30 до 90%, у 7,5% — окклюзии и сморщивание почек, у 23,9% — повышение индексов резистентности. Скорость кровотока по почечным артериям и индексы резистентности были выше по сравнению с пациентами без изменений сосудов (табл. 2).

У 31 из 67 больных с нарушениями почечной гемодинамики СКФ была >60 мл/мин/1,73 м². У 36 пациентов СКФ была <60 мл/мин/1,73 м²: ХБП 3-й стадии — у 27 (40,3%), 4-й — у 8 (11,9%), 5-й стадии — у 1 (1,5%).

Из 67 пациентов с подозрением на ишемическую нефропатию при ангиографии сосудов почек двусторонний стеноз почечных артерий более 50% установлен у 57 пациентов, при этом

СКФ <60 мл/мин/1,73 м² была только у 36 пациентов из 57, у них стеноз оказался гемодинамически значимым. У этих пациентов с ранее выявленной сниженной СКФ причиной ХБП оказалась ИБП. У всех пациентов с нарушениями почечной гемодинамики — с ХБП и без ХБП — была снижена относительная плотность мочи.

Таким образом, из 36 пациентов из 80 с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² причиной ХБП оказалась ИБП. У 44 ХБП установлена по двум маркерам (отношение альбумина к креатинину в моче >30 мг/г и СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), и причиной ХБП у них была: у 2 пациентов — диабетическая нефропатия (с ХБП 3-й стадии), у 39 — гипертоническая нефропатия (с ХБП 3–4-й стадии); у 3 — сочетание гипертонической и диабетической нефропатии (с ХБП 3-й стадии).

Следовательно, при обследовании 257 пациентов с ИБС диагностирована ХБП у 164 (63,8%) человек в возрасте от 38 до 95 лет (средний возраст $65,3 \pm 0,9$ года), соотношение мужчин и женщин 63/42. Распределение по стадиям ХБП: 2-я стадия — у 84 (51,2%) пациентов, 3–5-я стадия — у 80 (48,8%) человек, в том числе у 36 — ИБП.

Пациенты с ХБП были старше больных без ХБП ($65,3 \pm 0,9$ и $58,9 \pm 0,7$ года соответственно; $p < 0,001$). Инфаркт миокарда в анамнезе имели 68 (64,8%) пациентов, АГ — 98 (93,3%). Группы с ХБП и без ХБП не различались по количеству больных с постинфарктным кардиосклерозом, уровню диастолического АД. У пациентов с ХБП по сравнению с больными без ХБП продолжительность ИБС (соответственно, $9,3 \pm 0,8$ и $7,2 \pm 0,6$ года; $p < 0,05$) и АГ ($13,9 \pm 0,9$ и $10,3 \pm 0,7$ года; $p < 0,001$) были больше, а уровень систолического АД ($160,9 \pm 3,1$ и $145,6 \pm 2,8$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) — выше. Индекс массы тела был повышен в обеих группах без различий между группами. Следовательно, пожилой возраст, длительность ИБС и АГ, повышенный уровень систолического АД оказывают негативное влияние на развитие ХБП. Не выявлено различий по индексу массы тела, уровню диастолического АД и количеству случаев постинфарктного кардиосклероза в анамнезе.

У пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП был выше уровень холестерина (соответственно, $5,7 \pm 0,1$ и $4,9 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,001$) и липопротеидов низкой плотности ($3,5 \pm 0,09$ и $2,9 \pm 0,08$ ммоль/л; $p < 0,001$), ниже уровень липопротеидов высокой плотности ($1,01 \pm 0,02$ и $0,96 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,01$), уровень триглицеридов не различался ($1,99 \pm 0,09$ и $2,02 \pm 0,08$ ммоль/л; $p > 0,05$). Следовательно,

пациенты с ХБП имеют более выраженные нарушения липидного обмена по сравнению с пациентами без ХБП.

Относительная плотность мочи была ниже у пациентов с ХБП, чем без ХБП (соответственно $1014,0 \pm 0,6$ и $1016,3 \pm 0,4$; $p < 0,01$), уровень креатинина выше ($135,9 \pm 4,7$ и $102,1 \pm 1,2$ мкмоль/л; $p < 0,001$), объём почек меньше ($111,8 \pm 2,8$ и $141,5 \pm 2,3$ мм³; $p < 0,001$). Данные изменения у пациентов с ХБП отражают наличие нефросклероза.

Обсуждение. Обследованы 257 пациентов с ИБС, коморбидной с АГ (90,7%), гиперлипидемией (96,5%), избыточной массой тела/ожирением (74,3%), сахарным диабетом (17,9%), ХСН I–IIa стадии (100%). У больных ИБС выявлено от 1 до 5 коморбидных заболеваний/синдромов: у 7% — 5 заболеваний, у 32% — 4, у 41% — 3, у 10,5% — 2, у 9,5% — 1 заболевание. Ни в одном случае ИБС не была изолированной. ХБП диагностирована впервые у 164 (63,8%) пациентов: по отношению альбумина к креатинину в моче >30 мг/г — у 84 (32,7%) пациентов, по двум критериям — у 44 (17,1%) человек; по критерию СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — у 36 (14%) пациентов.

Структура заболеваний, обусловивших ХБП: гипертоническая нефропатия — у 109 (66,4%), ИБП — у 36 (22,0%), диабетическая нефропатия — у 4 (2,4%), сочетание диабетической и гипертонической нефропатии — у 15 (9,2%) человек. ХБП 2-й стадии диагностирована у 84 (51,2%) пациентов, 3-й — у 69 (42,1%), 4–5-й — у 11 (6,7%). ХБП имела латентное течение, из симптомов поражения почек при активном опросе у 19 (7,4%) пациентов выявлена только никтурия. У 80 (31,1%) пациентов с ИБС при отсутствии маркеров ХБП была снижена относительная плотность мочи, уменьшены размеры почек и повышена их экзогенность, что свидетельствует о наличии у них тубулоинтерстициальных изменений и нефросклероза.

ВЫВОДЫ

1. У 257 пациентов с ишемической болезнью сердца выявлены от 1 до 5 коморбидных заболеваний/синдромов: артериальная гипертензия (90,7%), гипер- и дислипидемия (96,5%), избыточная масса тела/ожирение (74,3%), сахарный диабет (17,9%), хроническая сердечная недостаточность I–IIa стадии (100%). У 7% пациентов выявлено 5 коморбидных заболеваний, у 32% — 4 заболевания, у 41% — 3, у 10,5% — 2, у 9,5% — 1 заболевание.

2. Хроническая болезнь почек обнаружена у 164 (63,8%) пациентов с ишемической

болезнью сердца по следующим критериям: снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² — у 36 (все пациенты с ишемической болезнью почек), повышение отношения альбумина к креатинину в моче >30 мг/г — у 84 пациентов, по обоим критериям — у 44 пациентов.

3. Структура хронической болезни почек: гипертоническая нефропатия (66,4%), диабетическая нефропатия (2,4%) и их сочетание (9,2%), ишемическая болезнь почек (22,0%).

4. Хроническая болезнь почек имела латентное течение, у каждого второго больного (48,8%) выявлена на поздних стадиях (на 3–5-й), что обосновывает проведение скрининга на это заболевание у пациентов с ишемической болезнью сердца на догоспитальном этапе, а также ультразвуковой доплерографии почечных артерий для ранней диагностики ишемической болезни почек.

Участие авторов. О.Н.С. — анализ результатов, написание статьи, руководитель работы; А.Р.Б. проводила исследования, отвечала за сбор результатов, интерпретацию результатов исследования, написание статьи; Т.Ю.К. проводила статистическую обработку и перевод на английский язык.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА. 2012; 271 с. [Karpov Yu.A., Sorokin E.V. *Stabil'naya ishemicheskaya bolezni serdtsa: strategiya i takтика lecheniya*. (Stable coronary artery disease: treatment strategy and tactics.) 2nd ed. М.: МИА. 2012; 271 p. (In Russ.)]
2. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ежов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (клинические рекомендации). *Кардиол. вестн.* 2015; 10 (3): 3–33. [Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L., Ezhov M.V., Shiryayev A.A., Samko A.N., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease (clinical guidelines). *Kardiologicheskij vestnik*. 2015; 10 (3): 3–33. (In Russ.)]
3. *Кардиология*. Национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 800 с. [Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. (Cardiology. A national guide.) Ed. by E.V. Shlyakhto. 2nd ed. М.: GEOTAR-Media. 2015; 800 p. (In Russ.)]
4. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестако-

ва М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Рос. кардиол. ж.* 2014; (8): 7–37. [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villeval'de S.V., Efremovtseva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvetsov M.Yu., Shestakova M.V., Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Grinshhteyn Yu.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Yu.A., Kayukov I.G., Kotovskaya Yu.V., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolkov V.I., Rozhinskaya L.Ya., Tereshchenko S.N., Fomin V.V., Khirmanov V.N., Chazova I.E., Shamkhalova M.Sh., Shilov E.M., Shlyakhto E.V., Shutov A.M. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; (8): 7–37. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

5. Masoudi F.A., Rathore S.S., Wang Y., Havranek E.P., Curtis J.P., Foody J.M., Krumholz H.M. National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2004; 110 (6): 724–731. DOI: 10.1161/01.cir.0000138934.28340.ed.

6. Ruelope L.M., Salvetti A., Jamerson K., Hansson L., Warnold I., Wedel H., Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOJ) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (2): 218–225. DOI: 10.1681/ASN.V122218.

7. Haroun N.K., Jaar B.G., Hoffman S.C., Comstock G.W., Klag M.J., Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: A prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (11): 2934–2941. DOI: 10.1097/01.asn.0000095249.99803.85.

8. Томилиная Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в 2010–2015 гг. Отчёт по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть 1. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (прил. 4): 1–95. [Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian national renal replacement therapy registry report of russian public organization of nephrologists “Russian dialysis society”. Part 1. *Nefrologiya i dializ*. 2017; 19 (Suppl. 4): 1–95. (In Russ.)] DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. *Диабетическая нефропатия: проект клинических рекомендаций НОНР*. М. 2013. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-диабетическая-нефропатия.pdf> (дата обращения: 24.04.2021). [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kisina A.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. *Diabeticheskaja nefropatija: proekt klinicheskikh rekomendacij NONR*. (Diabetic nephropathy: Draft clinical guidelines of the SSRN.) М. 2013. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-диабетическая-нефропатия.pdf> (access date: 24.04.2021). (In Russ.)]

10. Farag Y.M., Gaballa M.R. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 28–35. DOI: 10.1093/ndt/gfq576.
11. Wu Y., Liu Z., Xiang Z., Zeng C., Chen Z., Ma X., Li L. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology.* 2006; 147: 44–50. DOI: 10.1210/en.2005-0641.
12. Chagnac A., Weinstein T., Herman M., Hirsh J., Gafter U., Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Am. Soc. Nephrol.* 2014; 146: 1480–1486. DOI: 10.1097/01.asn.0000068462.38661.89.
13. Sethi S., Zand L., Nasr S.H., Glassock R.J., Ferrenza F.C. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 531–537. DOI: 10.1093/ckj/sfu100.
14. Tsuboi N., Koike K., Hirano K., Utsunomiya Y., Kawamura T., Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17: 379–385. DOI: 10.1007/s10157-012-0719-y.
15. Chen H.M., Chen Y., Zhang Y.D., Zhang P.P., Chen H.P., Wang Q.W., Li L.S., Liu Z.H. Evaluation of metabolic risk marker in obesity-related glomerulopathy. *J. Ren. Nutr.* 2011; 21 (4): 309–315. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.06.019.
16. *Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации)*. СПб. 2017. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (дата обращения: 24.04.2021). [*Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevanij (nacional'nye klinicheskie rekomendacii)*]. (Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines).) St. Petersburg. 2017. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (access date: 24.04.2021). (In Russ.)]
17. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Подусов А.С., Маркевич М.П. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология и диализ.* 2020; 22 (2): 181–188. [Efremova E.V., Shutov A.M., Podusov A.S., Markevich M.P. Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in chronic heart failure. *Nefrologiya i dializ.* 2020; 22 (2): 181–188. (In Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-181-188.
18. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. *Нефрология*. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 816 с. [Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaja N.L. *Nefrologija*. Klinicheskie rekomendacii. (Nephrology. Clinical guidelines.) M.: GEOTAR-Media. 2016; 816 p. (In Russ.)]

Сравнительная эффективность эналаприла и валсартана при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса

Татьяна Алексеевна Глебова^{1*}, Павел Юрьевич Галин²

¹Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова, г. Оренбург, Россия;

²Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

Реферат

Цель. Сравнить эффективность применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла и антагониста рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с позиций влияния на клиническую картину, эхокардиографические параметры и уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Методы. Набор 110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса в исследование проводили в 2018–2020 гг. на базе ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга. Все обследуемые были разделены на две рандомизированные группы. Пациентам первой группы (n=55) назначали эналаприл, второй (n=55) — валсартан. Наблюдение за каждым пациентом осуществляли в течение 1 года. В динамике оценивали тест с шестиминутной ходьбой, уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида, эхокардиографические параметры. При статистическом анализе использовали программу Statistica 10.0, критерии Шапиро–Уилка, Манна–Уитни, Уилкоксона.

Результаты. В течение года наблюдения в обеих группах отмечено значимое уменьшение функционального класса хронической сердечной недостаточности ($p < 0,005$) без статистической разницы между группами ($p = 0,251$). Дистанция при проведении теста с шестиминутной ходьбой увеличилась в первой группе с 350 (310–400) м до 490 (420–530) м ($p < 0,001$), во второй — с 360 (330–400) м до 510 (450–520) м ($p < 0,001$), также без существенных различий ($p = 0,361$). Уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида снизился в первой группе с 491 (410–610) пг/мл до 286 (187–350) пг/мл ($p < 0,001$), во второй — с 446 (376–534) пг/мл до 210 (143–343) пг/мл ($p < 0,001$), при более существенном изменении во второй группе ($p = 0,020$). Динамика эхокардиографических параметров показала сопоставимые результаты в группах ($p > 0,05$), при этом фракция выброса нормализовалась у 89,1% пациентов на эналаприле и 92,7% на валсартане.

Вывод. Эффективность применения эналаприла и валсартана при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса сопоставима по влиянию на клиническую картину и эхокардиографические параметры при более выраженном снижении уровня N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида при приёме валсартана в течение года наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, промежуточная фракция выброса, эналаприл, валсартан.

Для цитирования: Глебова Т.А., Галин П.Ю. Сравнительная эффективность эналаприла и валсартана при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 614–620. DOI: 10.17816/KMJ2021-614.

Comparative efficacy of enalapril and valsartan in heart failure with mid-range ejection fraction

T.A. Glebova¹, P.Yu. Galin²

¹City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Orenburg, Russia;

²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract

Aim. To compare the effectiveness of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril and the angiotensin II receptor antagonist valsartan in patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) from the standpoint of the effect on the clinical picture, echocardiographic parameters and the level of the N-terminal fragment of the prohormone brain-type sodium (NT-proBNP).

Methods. 110 patients with heart failure with mid-range ejection fraction were included in the study based on the City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov of Orenburg between 2018 and 2020. All patients were divided into two randomized groups. Patients of the first group (n=55) were prescribed enalapril, the second group (n=55) — valsartan. Each patient was followed up for 1 year. The six-minute walk test, NT-pro-brain natriuretic peptide level, echocardiography parameters were assessed in dynamics. Statistical analysis was performed by using Statistica 10.0 software, Shapiro–Wilk, Mann–Whitney, Wilcoxon tests.

Results. During the year of observation in both groups, there was a significant decrease in the functional class of chronic heart failure ($p < 0.005$) without a statistical difference between the groups ($p = 0.251$). The distance during the six-minute walk test increased from 350 (310–400) m to 490 (420–530) m ($p < 0.001$) in the first group, from 360 (330–400) m to 510 (450–520) m ($p < 0.001$) in the second group, also without significant differences ($p = 0.361$). The NT-pro-brain natriuretic peptide level decreased from 491 (410–610) pg/ml to 286 (187–350) pg/ml ($p < 0.001$) in the first group, and from 446 (376–534) pg/ml to 210 (143–343) pg/ml ($p < 0.001$) in the second, with a more significant change in the second group ($p = 0.020$). The dynamics of echocardiography parameters were comparable in the groups ($p > 0.05$), while ejection fraction normalized in 89.1% of patients received enalapril and 92.7% of patients received valsartan.

Conclusion. The efficacy of enalapril and valsartan in heart failure with mid-range ejection fraction is comparable in its effect on the clinical picture and echocardiography parameters with a more pronounced decrease in NT-pro-brain natriuretic peptide when taking valsartan during a year of follow up.

Keywords: chronic heart failure, mid-range ejection fraction, enalapril, valsartan.

For citation: Glebova T.A., Galin P.Yu. Comparative efficacy of enalapril and valsartan in heart failure with mid-range ejection fraction. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 614–620. DOI: 10.17816/KMJ2021-614.

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся актуальной проблемой здравоохранения [1–3]. В 2016 г. впервые в рекомендациях Европейского кардиологического общества ХСН с промежуточными значениями от 40 до 49% фракции выброса (ХСНпФВ) была выделена в особую подгруппу [4]. Ведущие эксперты считают, что выделение отдельной группы ХСНпФВ будет стимулировать проведение исследований, направленных на выяснение патофизиологии и поиск оптимальных методов лечения и профилактики осложнений у данной категории больных [4–8].

К тому же большинство выполненных до этого рандомизированных исследований по медикаментозной терапии касается пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ; менее 40%, реже менее 45%) и мало затрагивали пациентов с ФВ 40–49% [9]. В связи с вышеизложенным важно выведение больных из «серой зоны» в зону нормальной ФВ, что, вероятнее всего, будет способствовать профилактике прогрессирования сердечной недостаточности и улучшению прогноза, с целью которого возможно использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприла и антагониста рецепторов ангио-

тензина II (АРА) валсартана, что на сегодняшний день не доказано и требует подтверждения.

Цель. В связи с этим целью исследования стало сравнение эффективности применения иАПФ эналаприла и АРА валсартана у пациентов с ХСНпФВ с позиции влияния на клиническую картину, параметры центральной гемодинамики и уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в течение года наблюдения.

Материал и методы исследования. Исследование проводили на базе ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга. В него последовательно включили 110 пациентов с ХСНпФВ в возрасте от 36 до 89 лет (средний возраст $64,7 \pm 8,8$ года): 83 (75,5%) мужчины и 27 (24,5%) женщин. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол 208 от 28.09.2018).

Критерии исключения из исследования: предшествующее регулярное лечение иАПФ или АРА, непереносимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или противопоказания к их применению, ХСН на

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения

Параметр	Формат данных	Первая группа (n=55)	Вторая группа (n=55)	p
Возраст, годы	M±σ	66,0±9,6	63,4±8,0	0,115
Пол	n (%)	М 38 (69,1) Ж 17 (30,9)	М 45 (81,8) Ж 10 (18,2)	0,121
Постинфарктный кардиосклероз	n (%)	51 (92,7)	47 (85,5)	0,180
Хроническая аневризма левого желудочка	n (%)	7 (12,7)	8 (14,5)	0,376
Артериальная гипертензия	n (%)	45 (81,8)	42 (76,4)	0,523
Сахарный диабет	n (%)	14 (25,5)	12 (21,8)	0,654
ХСН I ФК	n (%)	10 (18,2)	11 (20,0)	0,969
ХСН II ФК	n (%)	34 (61,8)	34 (61,8)	
ХСН III ФК	n (%)	11 (20,0)	10 (18,2)	
ТШХ, м	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	350 (310–400)	360 (330–400)	0,381
NT-proBNP, пг/мл	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	491 (410–610)	446 (376–534)	0,061
ФВ, %	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	46 (43–48)	46 (44–47)	0,114

Примечание: p — различие между группами лечения; М — мужской; Ж — женский; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; ФВ — фракция выброса левого желудочка.

фоне нарушений ритма и проводимости, активный онкологический процесс и другие заболевания и патологические состояния (психические, инфекционные и др.), влияющие на лабораторные и инструментальные признаки ХСН, отказ пациента от участия в исследовании.

ХСНпФВ определяли на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC — от англ. European Society of Cardiology), включая определение NT-proBNP [4].

Функциональный класс (ФК) ХСН устанавливали по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с его объективизацией с помощью теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Среди всех обследуемых I ФК был установлен у 21 (19,1%), II — у 69 (62,7%), III — у 20 (18,2%) пациентов. Основной причиной ХСН была ишемическая болезнь сердца. В анамнезе инфаркт миокарда давностью более 6 мес зарегистрирован у 98 (89,1%) человек, хроническая аневризма левого желудочка (ЛЖ) — у 15 (13,6%) пациентов.

Среди коморбидной патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия (98 человек — 89,1%) и сахарный диабет (26 пациентов — 23,7%). До включения в исследование все пациенты получали статины, антитромбоцитарные препараты, β-адреноблокаторы, диуретики при признаках застоя.

Обследуемые были разделены методом случайных конвертов на рандомизированные по полу, возрасту, выраженности ХСН, ФВ, NT-

proBNP и сопутствующей патологии две группы (табл. 1). Пациентам первой группы был назначен иАПФ эналаприл (энап, KRKA, Словения) в титруемых дозировках от 2,5 мг до максимально переносимых или максимальных доз (40 мг/сут, средняя доза 10–20 мг). Пациенты второй группы получали АРА валсартан (вальсакор, KRKA, Словения) с рекомендуемой начальной дозы 40 мг 2 раза/сут с увеличением до 80 мг 2 раза/сут, при хорошей переносимости — до 160 мг 2 раза/сут (средняя доза 120–160 мг).

Параметры центральной гемодинамики изучали методом эхокардиографии на аппарате фирмы SonoScare S8 (Корея) по общепринятой методике с оценкой ФВ по методу Симпсона и определением стандартных показателей, таких как конечный систолический и конечный диастолический размеры (мм) и объёмы (мл) ЛЖ, ударный объём ЛЖ (мл), размеры обоих предсердий (мм) и объём левого предсердия (мл), толщина межжелудочковой перегородки (мм) и задней стенки ЛЖ (мм) с вычислением её относительной толщины, масса миокарда ЛЖ (г) с его индексированным показателем (г/м²).

Уровень NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в образцах сыворотки крови с помощью тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Elecsys, Германия) на модульной платформе Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Референсные значения: 0–125 пг/мл.

Таблица 2. Динамика функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности под влиянием эналаприла и валсартана

Период наблюдения	Первая группа (n=55)			Вторая группа (n=55)			p*
	I ФК	II ФК	III ФК	I ФК	II ФК	III ФК	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
До лечения	10 (18,2)	34 (61,8)	11 (20,0)	11 (20,0)	34 (61,8)	10 (18,2)	0,969
3 мес	31 (56,4)	22 (40,0)	2 (3,64)	37 (67,3)	18 (32,7)	0 (0,00)	0,343
6 мес	32 (58,2)	21 (38,2)	2 (3,64)	38 (69,1)	17 (30,9)	0 (0,00)	0,340
9 мес	33 (60,0)	20 (36,4)	2 (3,64)	40 (72,7)	15 (27,3)	0 (0,00)	0,262
12 мес	35 (63,4)	18 (32,7)	2 (3,64)	42 (76,4)	13 (23,6)	0 (0,00)	0,251
p†	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	—
p§	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	—

Примечание: *различие между группами лечения; †различие между показателями до и через 3 мес лечения; §различие между показателями до и через 12 мес лечения.

Таблица 3. Динамика значений теста шестиминутной ходьбы в процессе лечения

Период наблюдения	1 группа (n=55)		2 группа (n=55)		p*
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	ΔT	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	ΔT	
До лечения, м	350 (310–400)	—	360 (330–400)	—	0,381
3 мес, м	430 (390–490)	23%	410 (390–450)	14%	0,410
6 мес, м	450 (400–510)	29%	450 (410–500)	25%	0,947
9 мес, м	470 (410–520)	34%	490 (430–510)	36%	0,504
12 мес, м	490 (420–530)	40%	510 (450–520)	42%	0,361
p†	<0,001	—	<0,001	—	—
p§	<0,001	—	<0,001	—	—

Примечание: *различие между группами лечения; †различие между показателями до и через 3 мес лечения; §различие между показателями до и через 12 мес лечения.

Исследование проводили в 2018–2020 гг., при этом наблюдение за каждым пациентом осуществляли в течение 1 года. Контрольный осмотр с оценкой ФК ХСН и ТШХ выполняли каждые 3 мес. Параметры центральной гемодинамики и уровень NT-proBNP оценивали до и после 1 года лечения.

Статистическая обработка произведена посредством программы Statistica 10.0. Сначала анализировали количественные признаки, используя методы графической визуализации распределения вариационных рядов и расчёта критерия Шапиро–Уилка. В случае соответствия распределения закону нормального описательную статистику количественных данных представляли при помощи средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (σ) в виде M±σ. В случаях отличия распределения от нормального, количественные данные описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₂₅–Q₇₅). Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью критериев Манна–Уитни и Уилкок-

сона. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости p < 0,05.

Результаты. В течение года наблюдения произошло значимое уменьшение ФК ХСН (табл. 2). Положительная динамика была установлена в обеих группах уже через 3 мес от начала лечения. Уменьшение ФК сопровождалось увеличением дистанции ходьбы при выполнении ТШХ (табл. 3). При этом в первой группе 2 (3,64%) пациента оставались в III ФК на протяжении всего наблюдения, у которых в анамнезе перенесённый распространённый инфаркт миокарда с исходом в аневризму ЛЖ, ожирение и сахарный диабет.

В табл. 4 представлена динамика показателей центральной гемодинамики у пациентов с ХСНпФВ до лечения и через 12 мес терапии, из которой видно, что приём блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сопровождался улучшением большинства изучаемых параметров эхокардиографии без существенных различий между группами наблюдения.

Таблица 4. Динамика значений показателей эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне лечения эналаприлом (первая группа) и валсартаном (вторая группа)

Показатель	Формат данных	Первая группа (n=55)		Вторая группа (n=55)		p
		Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес	
ЛП, мм	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	41 (39-44)	40 (37-41)	41 (39-43)	40 (36-42)*	0,950
Объём ЛП, мл	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	56 (50-66)	54 (50-56)*	55 (50-64)	52 (50-60)*	0,507
ПП, мм	M±σ	43,7±7,6	41,6±7,1*	45,4±6,8	40,8±6,0*	0,492
КСР, мм	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	45 (40-49)	40 (34-42)*	46 (43-49)	40 (37-43)*	0,073
КДР, мм	M±σ	59,4±6,0	54,8±6,4*	60,5±6,2	55,6±5,7*	0,497
КСО, мл	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	78 (70-86)	62 (57-69)*	76 (70-95)	60 (54-64)*	0,159
КДО, мл	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	140 (135-166)	136 (133-150)*	140 (130-170)	135 (133-140)*	0,374
УО, мл	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	68 (61-76)	78 (71-88)*	63 (61-72)	80 (73-83)*	0,790
ФВ, %	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	46 (43-48)	55 (51-58)*	46 (44-47)	55 (51-60)*	0,895
МЖП, мм	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	12 (12-13)	11 (11-12)*	12 (11-13)	11 (11-12)*	0,995
ЗСЛЖ, мм	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	11 (10-12)	10 (10-11)*	11 (11-12)	11 (10-11)*	0,112
ОТС, ед.	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	0,38 (0,34-0,41)	0,39 (0,36-0,42)	0,37 (0,34-0,41)	0,39 (0,36-0,42)*	0,545
ММЛЖ, г	M±σ	296,8±61,7	242,2±59,3*	309,3±65,9	249,7±53,4*	0,483
ИММЛЖ, г/м ²	M±σ	147,6±29,2	120,4±28,0*	154,3±32,9	125,0±26,9*	0,469

Примечание: *различие между параметрами до и после лечения ($p < 0,05$); p — различие между группами лечения; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; КСО — конечный систолический объём; КДО — конечный диастолический объём; УО — ударный объём левого желудочка; ФВ — фракция выброса левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Несмотря на то, что значения ФВ статистически значимо выросли как при лечении эналаприлом (ΔT 20%, $p < 0,05$), так и при лечении валсартаном (ΔT 20%, $p < 0,05$), такая динамика была не у всех пациентов. Так, в первой группе из 55 (89,1%) пациентов у 49 ФВ стала нормальной ($\geq 50\%$), а у 6 (10,9%) сохранилась в промежуточных значениях. Во второй группе из 55 (92,7%) пациентов у 51 ФВ стала более 50%, а у 4 (7,3%) возросла, но осталась в промежуточном диапазоне. Пациенты обеих групп ($n=10$), у кого ФВ осталась в промежуточных значениях, в анамнезе имели перенесённый инфаркт миокарда с аневризмой ЛЖ, у остальных пациентов ($n=5$) с аналогичными клиническим данными ФВ стала более 50%.

На фоне улучшения параметров центральной гемодинамики снизился уровень NT-proBNP в первой группе с 491 (410–610) пг/мл до 286 (187–350) пг/мл ($p < 0,001$), во второй группе — с 446 (376–534) пг/мл до 210 (143–343) пг/мл ($p < 0,001$) за период наблюдения, при этом валсартан способствовал более существенному снижению количества NT-proBNP, чем эналаприл ($p=0,020$).

Обсуждение. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ и АРА)

рекомендованы всем пациентам с симптоматической ХСН и сниженной ФВ, а также при бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ [4, 10]. Для таких препаратов, как эналаприл и валсартан, доказано клиническое преимущество и положительное влияние на прогноз по ряду крупных рандомизированных клинических исследований [11–13]. При ХСНпФВ эффективность этих препаратов не изучена, тем более в сравнении между собой, чему и посвящено данное исследование.

В нашей работе, на фоне лечения как эналаприлом, так и валсартаном, установлено существенное улучшение функционально-клинического состояния пациентов в виде снижения ФК ХСН, зарегистрированное через 3 мес и до года наблюдения. Полученная эффективность согласуется с проведёнными ранее исследованиями, в которых эналаприл или валсартан у пациентов со сниженной ФВ способствовал клиническому улучшению пациентов [11–13].

Установлено положительное влияние как эналаприла, так и валсартана на левожелудочковые атрибуты ремоделирования: уменьшение геометрических параметров, повышение ФВ, также уменьшение размеров левого предсердия в обеих группах, свидетельствующее

о нагрузочном редуцировании. Подобные результаты были ранее получены в исследованиях по влиянию данных препаратов у пациентов с низкой ФВ [11–13]. Кроме того, терапия эналаприлом и валсартаном сопровождалась статистически значимым снижением индекса массы миокарда ЛЖ как в первой группе (ΔT , -18%), так и во второй (ΔT , -19%). При этом при сравнении между группами статистически значимой разницы в динамике массы миокарда ЛЖ не выявлено.

В нашем исследовании в течение года наблюдения уровень NT-proBNP уменьшился в группе пациентов, принимающих эналаприл (ΔT , -42%), и среди пациентов, получающих валсартан (ΔT , -53%), что вполне закономерно на фоне улучшения параметров центральной гемодинамики и снижения ФК ХСН и может свидетельствовать об успешности проводимой терапии [14]. Более значимое снижение уровня NT-proBNP во второй группе ($p=0,020$), с одной стороны, наводит на рассуждение о большей эффективности валсартана по сравнению с эналаприлом при ХСНпФВ, но, с другой стороны, сопоставимое влияние обоих препаратов на ФК, ТШХ, параметры эхокардиографии не позволяют отдать предпочтение какому-либо препарату.

Несмотря на положительные результаты лечения блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, не у всех пациентов был достигнут выход ФВ из «серой» зоны, в том числе при улучшении клинической симптоматики и увеличении дистанции при выполнении ТШХ. С этих позиций эффективность применения препаратов в течение года наблюдения была статистически сопоставима и составила 89,1% на эналаприле и 92,7% на валсартане, то есть эффект не был достигнут у 6 (10,9%) пациентов в первой группе и 4 (7,3%) во второй. Анализ факторов, влияющих на эффективность лечения, установил значимое влияние хронической аневризмы ЛЖ, при наличии которой эффект возникал только в 33,3% случаев ($p < 0,001$), что, по-видимому, обусловлено более выраженным постинфарктным ремоделированием миокарда [15].

ВЫВОДЫ

1. Проведённое сравнительное исследование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла и антагониста рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса I–III функционального класса показало их сопоставимую клиническую эффективность, однонаправлен-

ное влияние на параметры центральной гемодинамики по данным эхокардиографии, при более выраженном снижении содержания N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида при приёме валсартана в течение года наблюдения.

2. Высокая клиническая эффективность у части пациентов (9,1%) лимитирована аневризмой левого желудочка: фракция выброса остаётся в промежуточных значениях.

3. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла и антагониста рецепторов ангиотензина II валсартана может быть рекомендовано при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса, так же как и при сниженной фракции выброса, для улучшения симптоматики хронической сердечной недостаточности, но с позиции влияния на прогноз необходимы более длительные наблюдения на большей когорте пациентов.

Участие авторов. Т.А.Г. — сбор и обработка результатов, наблюдение и лечение, диагностические исследования, написание текста; П.Ю.Г. — руководитель работы, дизайн исследования, редактирование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (7): 10–18. [Shlyakhto E.V., Baranova E.I. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (7): 10–18. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
2. Rastogi A., Novak E., Platts A.E., Mann D.L. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 1597–605. DOI: 10.1002/ejhf.879.
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Рос. кардиол. ж.* 2016; (8): 7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (8): 7–13. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

5. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H., Abdelhamid C.M., Adamopoulos S., Albert N., Anker S.D., Atherton J., Böhm M., Butler J., Drazner M.H., Michael Felker G., Filippatos G., Fiuzat M., Fonarow G.C., Gomez-Mesa J.E., Heidenreich P., Imamura T., Jankowska E.A., Januzzi J., Khazanie P., Kinugawa K., Lam C.S.P., Matsue Y., Metra M., Ohtani T., Francesco Piepoli M., Ponikowski P., Rosano G.M.C., Sakata Y., Seferović P., Starling R.C., Teerlink J.R., Vardeny O., Yamamoto K., Yancy C., Zhang J., Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure. *J. Cardiol. Fail.* 2021; 27 (4): 387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

6. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса: существует ли клиническая необходимость выделения её в отдельную подгруппу? *Кардиология.* 2018; 58 (12S): 4–10. [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Heart failure with mid-range ejection fraction: are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? *Kardiologia.* 2018; 58 (12S): 4–10. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2609.

7. Lund L.H., Vedin O., Savarese G. Is ejection fraction in heart failure a limitation or an opportunity? Viewpoint. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (3): 431–432. DOI: 10.1002/ejhf.1106.

8. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Miura M., Yamauchi T., Onose T., Abe R., Oikawa T., Kasahara S., Sato M., Shiroto T., Takahashi J., Miyata S., Shimokawa H. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 1258–1269. DOI: 10.1002/ejhf.807.

9. Feng J.L., Qin X. Association between evidence-based medication at discharge and outcomes in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* 2021; 26: 81–89. DOI: 10.1007/s10741-019-09900-3.

10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграбеева Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекоменда-

ции ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58 (S6): 8–158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrabekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepetch N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia.* 2018; 58 (S6): 8–158. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2475.

11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (5): 293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.

12. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435. DOI: 10.1056/NEJM198706043162301.

13. Cohn J.N., Tognoni G.A. Randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675. DOI: 10.1056/NEJMoa010713.

14. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Арх. внутренней мед.* 2018; 8 (5): 333–345. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhanov I.V., Nikitin I.G. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018; 8 (5): 333–345. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.

15. Фарзутдинов А.Ф., Затевахина М.В. Патопфизиология постинфарктной аневризмы левого желудочка. *Анестезиол. и реаниматол.* 2016; 61 (4): 244–248. [Farzudinov A.F., Zatevakhina M.V. Pathophysiology of post-infarction aneurysm of left ventricle. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2016; 61 (4): 244–248. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0201-7563-2016-4-244-248.

Генотипирование групп крови эритроцитов для пациентов с множественными трансфузиями

Наталья Витальевна Минеева, Ирина Ивановна Кробинец*,
Светлана Викторовна Гавровская, Наталия Николаевна Бодрова,
Елена Анатольевна Сысоева, Александр Викторович Чечёткин,
Станислав Семёнович Бессмельцев

Российский научно-исследовательский институт гематологии
и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Оценить возможность применения молекулярно-генетического типирования эритроцитов у реципиентов, получавших трансфузии в течение 3 мес.

Методы. В исследование были включены образцы крови 95 пациентов, получивших 3 или более трансфузий эритроцитов в течение 3 мес. Пациенты имели следующие диагнозы: β -талассемия (n=4), апластическая анемия (n=5), множественная миелома (n=7), неходжкинские лимфомы (n=11), хронический миелолейкоз (n=16), первичный миелофиброз (n=9), миелодиспластический синдром (n=22), острый лейкоз (n=21). Фенотипирование антигенов эритроцитов проводили методом гемагглютинации в гелевых картах DiaClon Rh-Subgroups+K. Генотипирование Rh, Kell осуществляли с помощью наборов SSP-PCR RBC — FluoGene vERYfy (Inno-train Diagnostik, Германия). Проведено генотипирование стандартных аллелей *RHD/RHCE*, а также полиморфизмов, связанных с *KEL1/KEL2* [T698C (Met198Thr)] гена *KEL*.

Результаты серологического и молекулярно-генетического типирования групп крови RhCE и Kell у доноров совпадали на 100%, в то время как в исследуемых образцах крови пациентов расхождение составило 45,3%. Расхождения по антигенам системы Rh зарегистрированы у 41 больного: по одному антигену системы Rh — у 30 пациентов, по двум — у 9 человек. 10 пациентов, фенотип которых определялся как RhCc, были генотипированы как *RHCE*CC*. 2 пациента, которые были фенотипированы как Rhee, имели генотип *RHCE*EE*. У 2 человек антигены D и C не выявлялись в фенотипе, но были обнаружены в генотипе. Расхождения по антигену K зафиксировано у 2 пациентов, причём антиген отсутствовал в фенотипе, но присутствовал в генотипе. Результаты генотипирования были подтверждены серологическим исследованием при последующих госпитализациях.

Вывод. Генотипирование служит полезным дополнением к традиционным методам в тех случаях, когда серологическое типирование ограничено.

Ключевые слова: системы антигенов эритроцитов Rh и Kell, генотипирование групп крови эритроцитов, гематологические заболевания, множественные трансфузии, доноры.

Для цитирования: Минеева Н.В., Кробинец И.И., Гавровская С.В., Бодрова Н.Н., Сысоева Е.А., Чечёткин Е.А., Бессмельцев С.С. Генотипирование групп крови эритроцитов для пациентов с множественными трансфузиями. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 621–625. DOI: 10.17816/KMJ2021-621.

Blood group genotyping in multi-transfused patients

N.V. Mineeva, I.I. Krobinec, S.V. Gavrovskaya, N.N. Bodrova, E.A. Sisoeva, A.V. Chechetkin, S.S. Bessmeltsev
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology Federal medical biological agency,
Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the possibility of using blood group genotyping in recipients who received transfusions for 3 months.

Methods. The study included blood samples from 95 patients who received 3 or more erythrocyte transfusions

within 3 months. The patients had the following diagnoses: multiple myeloma (n=7), beta thalassemia (n=4), non-Hodgkin's lymphomas (n=11), chronic myeloid leukemia (n=16), primary myelofibrosis (n=9), myelodysplastic syndrome (n=22), acute leukemia (n=21), aplastic anemia (n=5). Red blood cells phenotyping was performed in Diaclon Rh Subgroups+K Gel Cards. The Rh and Kell genotyping was performed by using RBC SSP-PCR kits — FluoGene vERYfy (Inno-train Diagnostics, Germany). The standard RHD/RHCE alleles, as well as polymorphisms associated with KEL1/KEL2 [T698C (Met198Thr)] of the KEL gene were genotyped.

Results. The concordance rate between serological and molecular genetic typing of RhCE and Kell blood groups for donors was 100%, while the patient's results were discordant in 45.3% of cases. Discrepancies in antigens of the Rh system were registered in 41 patients: one antigen of the Rh system — in 30 patients, two — in 9 patients. Ten patients who had been previously phenotyped as RhCc were genotyped as *RHCE*CC*. 2 patients who had been previously phenotyped as Rhee were genotyped as *RHCE*EE*. In 2 patients, antigens D and C were not detected in the phenotype but were identified in the genotype. Discrepancies in antigen K were recorded in 2 patients, and the antigen was absent in the phenotype but was present in the genotype. The genotyping results were confirmed by serological typing at subsequent hospitalizations.

Conclusion. Blood group genotyping is a useful adjunct to traditional methods when serological typing is limited.

Keywords: RHCE and Kell blood group systems, blood group genotyping, hematological diseases, multi-transfused patients, donors.

For citation: Mineeva N.V., Krobinets I.I., Gavrovskaya S.V., Bodrova N.N., Sisoeva E.A., Chechetkin A.V., Bessmeltsev S.S. Blood group genotyping in multi-transfused patients. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 621–625. DOI: 10.17816/KMJ2021-621.

Актуальность. Проведение гемокомпонентной терапии пациентам с гемобластомами и депрессиями кроветворения часто осложнено наличием в кровотоке реципиента популяции донорских эритроцитов от предыдущей трансфузии (трансфузионный химеризм), что не позволяет проводить точное фенотипирование групп крови, если тестирование не было выполнено до начала трансфузий. Трансфузии компонентов донорской крови, несущих отсутствующие у реципиента антигены, повышают риск аллоиммунизации. Формирование клинически значимых аллоантител повышает риск развития посттрансфузионных реакций гемолитического типа при последующей трансфузии. Наличие у реципиентов аллоантител ещё больше задерживает процесс поиска совместимых единиц эритроцитов, которые не несут соответствующие антигены. Кроме того, аллоиммунизация сокращает выживаемость перелитых эритроцитов и увеличивает потребность в трансфузиях, которые в конечном итоге повышают нагрузку железом на организм [1–7].

Уровень аллоиммунизации у гематологических больных по разным данным составляет от 1,0 до 3,2%, а у больных серповидноклеточной анемией может достигать 43%. Наиболее часто встречаются антитела против антигенов систем Rh и Kell. Несмотря на то обстоятельство, что переливание идентичных по фенотипу Rh и Kell, в дополнение к АВ0 и RhD, гемокомпонентов значительно снизило частоту аллоиммунизации, этот риск не был полностью устранён в случае множественных трансфузий [8–11].

За последнее десятилетие ряд исследователей указали на преимущества генотипирования группы крови для таких больных, так как между фенотипированием и генотипированием часто обнаруживают несоответствия [12–14].

Цель. Оценить возможность применения молекулярно-генетического типирования генов эритроцитов у реципиентов, получавших трансфузии в течение 3 мес.

Материал и методы исследования. В исследование были включены образцы крови 95 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (РосНИИГТ ФМБА). Все пациенты получили 3 и/или более трансфузий эритроцитов в течение 3 мес. Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании и согласие на забор крови.

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБУ РосНИИГТ ФМБА (протокол №40 от 13 мая 2021 г.).

Пациенты имели следующие диагнозы: β-талассемия (n=4), апластическая анемия (n=5), множественная миелома (n=7), неходжкинские лимфомы (n=11), хронический миелолейкоз (n=16), первичный миелофиброз (n=9), миелодиспластический синдром (n=22), острый лейкоз (n=21). Фенотипирование проводили методом гемагглютинации в гелевых картах DiaClon Rh-Subgroups+K в соответствии с инструкциями производителя (БИО-RAD, Швейцария).

Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была получена с помощью набора реагентов ДНК-сорб-В (Россия) из 9 мл периферической венозной крови, взятой в полиэтиленовые пробирки, содержащие 1 мл 0,5 М этилендиаминтетрауксусной кислоты. Процесс выделения ДНК осуществляли согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК в каждом образце определяли с помощью измерений оптической плотности при 260 и 280 нм. Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали 50–100 нг ДНК.

Генотипирование Rh, Kell проводили с помощью наборов SSP-PCR RBC — FluoGene vERYfy (Inno-train Diagnostik, Германия). Наборы состоят из ПЦР-планшетов с ячейками, содержащими предварительно помещённые в них и высушенные реакционные смеси, содержащие аллель-специфические праймеры, праймеры внутреннего контроля и нуклеотиды. Мастер-микс был приготовлен из 10X ПЦР-буфера, раствора ДНК, Taq-полимеразы и дистиллированной воды. Параметры амплификации были использованы в соответствии с инструкцией производителя. Продукты амплификации были оценены с помощью программного обеспечения FluoVista. Проведено молекулярно-генетическое типирование стандартных аллелей *RHD/RHCE* и аллеля *C^w*, а также полиморфизмов, связанных с *KEL1/KEL2* [T698C (Met198Thr)] гена *KEL*.

Результаты и обсуждение. Сравнение результатов серологического и молекулярно-

Таблица 1. Результаты серологического и молекулярно-генетического типирования групп крови больных, получивших 3 и/или более трансфузий эритроцитов в течение 3 мес

Обследовано больных, n	Соответствие фенотипа генотипу, n (%)	Несоответствие фенотипа генотипу, n (%)
95	52 (54,7%)	43 (45,3%)

генетического типирования групп крови RhCE и Kell показало, что среди доноров крови и её компонентов результаты совпадали на 100% (10/10), в то время как в исследуемых образцах крови ранее наблюдавшихся в учреждении пациентов отмечены расхождения (табл. 1).

Так, расхождения по антигенам системы Rh и Kell зарегистрированы у 43 больных (табл. 2).

Расхождение по одному антигену системы Rh выявлено у 30 пациентов, по двум антигенам — у 9 человек. Результаты обследования 39 пациентов показали трансфузионный химеризм: наличие антигенов C, c, E, e в фенотипе и отсутствие в генотипе, что свидетельствует о трансфузиях неидентичных по антигенам системы Rh гемокомпонентов.

Обращает на себя внимание высокая частота несоответствия по антигену c, который обладает высокой иммуногенностью. 10 пациентов, фенотип которых определялся как RhCc, были генотипированы как *RHCE*CC*, что приводило к необходимости поиска с-отрицательных единиц эритроцитов. У таких пациентов высока вероятность аллоиммунизации.

Таблица 2. Расхождения результатов серологического и молекулярно-генетического типирования групп крови RhCE и Kell у больных

Система антигенов	Антиген, по которому выявлено расхождение	Число больных с расхождением по антигенам, n (%)	Фенотип, n	Генотип, n
Rh	C	11 (11,5)	Cx*cEe (7)	ccEe (7)
			Cx*cee (1)	ccee (1)
			Cx*cEE (3)	ccEE (3)
	E	9 (9,5)	CcEx*e (5)	Ccee (5)
			CCEx*e (4)	CCee (4)
	c	9 (9,5)	Ccx*ee (4)	CCee (4)
			Ccx*Ee (5)	CCee (5)
	cE	4 (4,2)	Ccx*Ex*e (4)	CCee (4)
	e	3 (3,2)	CcEex* (1)	CcEE (1)
			ccEex* (2)	ccEE (2)
Ce	2 (2,1)	Cx*cEex* (2)	ccEE (2)	
CE	1 (1,1)	Cx*cEx*e (1)	ccee (1)	
DC	2 (2,1)	ccdee (2)	CcDee (2)	
Kell	K	2 (2,1)	CcEeK- (2)	CcEeK+ (2)

Примечание: х (химера) — двойная популяция эритроцитов.

Аналогично 2 пациента, которые были фенотипированы как Rhee, имели генотип *RHCE*EE*, что требовало поиска e-отрицательных единиц эритроцитов. У 2 человек антигены D и C не выявлены в фенотипе, но определены в генотипе. Данные пациенты страдали хроническим миелолейкозом и миелодиспластическим синдромом, и отсутствие в фенотипе указанных антигенов свидетельствовало о потере экспрессии антигенов эритроцитами. У 1 пациента потеря экспрессии носила кратковременный характер и восстановилась после терапии. У второго, ранее наблюдавшего пациента потеря экспрессии была связана с развитием терминального рецидива с последующим летальным исходом.

Расхождения по антигену K зафиксировано у 2 пациентов, причём антиген отсутствовал в фенотипе, но присутствовал в генотипе. Полученные расхождения связаны с высокой трансфузионной активностью (18 и 22 дозы эритроцитной взвеси соответственно) у пациентов, получавших трансфузии эритроцитных компонентов, не содержащих антиген K системы Kell.

Все последующие трансфузии компонентов крови пациенты получали с учётом генотипа системы Rh. В результате трансфузий гемолитических реакций и осложнений зафиксировано не было. Результаты молекулярно-генетического типирования были подтверждены серологическим исследованием при последующих госпитализациях.

Наши данные показали высокую согласованность результатов между двумя методами исследования для доноров крови (100%). Однако, как и ожидалось, в группе пациентов зарегистрированы многочисленные противоречивые результаты для RhCE и Kell.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, в которых расхождения между результатами генотипирования и фенотипирования колебались от 10 до 90% у пациентов, получавших трансфузии компонентов крови [14–16]. Так, в 1999 г. T.G. Legler и соавт. оценили применение молекулярно-генетических методов типирования групп крови системы Rh у трансфузионно-зависимых больных. В 2 из 27 случаев фенотипически D-негативные пациенты по результатам генотипирования оказались D-позитивными; у 4 пациентов с фенотипом RhCc генотип определили как CC; у 1 пациента с фенотипом Rhee — генотип *Ee* [17].

Позднее, в 2013 г., другая группа исследователей также провела сравнительный анализ генотипирования и фенотипирования антигенов

эритроцитов систем Rh и K у больных, нуждающихся в постоянных пожизненных трансфузиях [7]. У 51% обследованных пациентов были выявлены расхождения, которые могли стать причиной синтеза аллоиммунных антител. Так, у 5 пациентов с фенотипом RhCc был определён генотип CC, а у 2 пациентов с фенотипом Rhee был установлен генотип EE. Также у 2 человек, в фенотипе которых антиген K не был выявлен, генотип определили как *Kk*, что расширило поиск совместимых донорских гемокомпонентов. Авторы подчёркивают, что молекулярно-генетическое типирование является необходимым стандартом для трансфузионно-зависимых пациентов [7].

В то же время, молекулярно-генетические методы типирования достаточно сложны и дороги для рутинной практики, поэтому нереалистично предполагать, что донорские центры смогут обеспечить всех реципиентов совместимыми по трансфузионно важным антигенам компонентами донорской крови.

Тем не менее, расширенное типирование методами на основе ПЦР компонентов донорской крови для аллоиммунизированных реципиентов и пациентов с такими заболеваниями, как серповидноклеточная анемия и талассемия, широко применяют в рутинной практике [3, 18, 19]. Однако, несмотря на значимость молекулярно-генетических методов типирования, эти методы не заменяют серологических методов. Сохранят свою актуальность и серологические методы скрининга и идентификации антиэритроцитарных аллоантител [1, 2]. Выбор методики будет зависеть от лечебного профиля и задач конкретной службы здравоохранения. Применение молекулярно-генетических методов типирования групп крови в дополнение к серологическим станет ещё одним этапом совершенствования системы обеспечения иммунологической безопасности гемотрансфузионной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Показана возможность применения молекулярно-генетического типирования эритроцитов у доноров крови и реципиентов с трансфузионным химеризмом.

2. Расхождения результатов серологического и молекулярно-генетического типирования групп крови RhCE и Kell в образцах крови пациентов, получивших 3 и/или более трансфузий эритроцитов в течение 3 мес, зарегистрированы в 45,3% случаев.

3. Молекулярное типирование позволяет получить достоверный результат в тех случаях,

когда интерпретация результатов серологического типирования затруднена.

Участие авторов. Н.В.М. — руководитель проекта, формулировка концепции работы, написание текста; С.В.Г., Е.А.С. и Н.Н.Б. проводили исследование; И.И.К. и С.С.Б. — сбор и анализ результатов, их интерпретация, написание текста; А.В.Ч. и С.С.Б. осуществляли консультирование по клиническим вопросам, окончательное одобрение рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Anstee D.J. Red cell genotyping and future of pre-transfusion testing. *Blood*. 2009; 114: 248–256. DOI: 10.1182/blood-2008-11-146860.
- Reid M.E. Transfusion in the age of molecular diagnostics. *Hematology*. 2009; 14: 171–177. DOI: 10.1182/asheduca-tion-2009.1.171.
- Scharberg E.A., Richter E. Red cell antigen testing. *ISBT Sci. Series*. 2015; 10: 5–11. DOI: 10.1111/voxs.12134.
- Nambiar R.K., Narayanan G., Prakash N.P., Vijayalakshmi K. Blood group change in acute myeloid leukemia. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2017; 30: 74–75. DOI: 10.1080/08998280.2017.11929536.
- Chapuy C.I., Nicholson R.T., Aguad M.D., Chapuy B., Laubach J.P., Richardson P.G., Doshi P., Kaufman R.M. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015; 55: 1545–1554. DOI: 10.1111/trf.13069.
- Кробинец И.И., Минеева Н.В., Сысоева Е.А., Чечёткин А.В. Особенности интерпретации результатов исследований антигенов и антител АВ0 и Резус у пациентов с гематологическими заболеваниями. *Сибирский науч. мед. ж.* 2020; 40 (5): 66–72. [Krobinets I.I., Mineeva N.V., Sysoeva E.A., Chechetkin A.V. Features of interpretation of the results of studies of AB0 and Rhesus antigens and antibodies in patients with hematological diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 40 (5): 66–72. (In Russ.)] DOI: 10.15372/SSMJ20200507.
- Bakanay S.M., Ozturk A., Ileri T., Ince E., Yavasoglu S., Akar N., Uysal Z., Arslan O. Blood group genotyping in multi-transfused patients. *Transfusion and Apheresis Sci*. 2013; 48: 257–261. DOI: 110.1016/j.transci.2013.01.009.
- Бутина Е.В., Минеева Н.В., Зайцева Г.А., Попонина Е.А., Йовдий А.В. Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов у пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями. *Трансфузиология*. 2019; 21 (2): 27–34 [Butina E.V., Mineeva N.V., Zaitseva G.A., Poponina E.A., Yovdiy A.V. Red blood cell alloimmunization in patients with hematology/oncology disorders. *Transfuziologiya*. 2019; 21 (2): 27–34. (In Russ.)]
- Wang L.Y., Liang D.C., Liu H.C., Chang F.C., Wang C.L., Chan Y.S., Lin M. Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *Transfus. Med.* 2006; 16: 200–203. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2006.00656.x.
- Karimi M., Nikrooz P., Kashef S., Jamalian N., Davatolhagh Z. RBC alloimmunization in blood transfusion-dependent beta-thalassemia patients in southern Iran. *Int. J. Lab. Hematol.* 2007; 29: 321–326. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2006.00856.x.
- Минеева Н.В., Кробинец И.И., Пашкова И.А., Сысоева Е.А. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов. *Онкогематология*. 2015; 10 (4): 60–65. [Mineeva N.V., Pashkova I.A., Krobinets I.I., Sysoeva E.A. Allosensibilisation to erythrocyte antigens. *Onkogematologiya*. 2015; 10 (4): 60–65. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-60-65.
- Каландаров Р.С., Головкина Л.Л., Васильева М.Н., Стрёмюхова А.Г., Пушкина Т.Д., Атрощенко Г.В., Паровичникова Е.Н. Генотипирование групп крови систем АВ0 и резус у пациентов после множественных гемотрансфузий. *Онкогематология*. 2017; 12 (2): 70–79. [Kalandarov R.S., Golovkina L.L., Vasilieva M.N., Stremouchova A.G., Pushkina T.D., Atroshchenko G.V., Parovichnikova E.N. Genotyping of AB0 and Rh systems blood groups in patients after multiple hemotransfusions. *Onkogematologiya*. 2017; 12 (2): 70–79. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-70-79.
- Belsito A., Costa D., Fioritoet C., De Iorio G., Casamassimi A., Perrotta S., Napoli C. Erythrocyte genotyping for transfusion-dependent patients at the Azienda Universitaria Policlinico of Naples. *Transfusion and Apheresis Sci*. 2015; 52: 72–77. DOI: 10.1016/j.transci.2014.12.006.
- Castilho L., Rios M., Bianco C., Pellegrino J.Jr., Alberto F.L., Saad S.T.O., Costa F.F. DNA-based typing of blood groups for the management of multiply-transfused sickle cell disease patients. *Transfusion*. 2002; 42: 232–238. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2002.00029.x.
- Remeikiene D., Ugenskiene R., Inciura A., Savukaityte A., Raulinaityte D., Skrodeniene E., Simoliuniene R., Juozaityte E. Duffy and Kidd genotyping facilitates pre-transfusion testing in patients undergoing long-term transfusion therapy. *Turk. J. Haematol.* 2014; 31: 367–373. DOI: 10.4274/tjh.2013.0075.
- Rujirojindakul P., Flegel W.A. Applying molecular immunohaematology to regularly transfused thalassaemic patients in Thailand. *Blood Transfus.* 2014; 12: 28–35.
- Legler T.G., Eber S.W., Lakomek M., Lynen R., Maas J.H., Pekrun A., Repas-Humpe M., Schröter W., Köhler M. Application of RHD and RHCE genotyping for correct blood group determination in chronically transfused patients. *Transfusion*. 1999; 39: 852–855. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1999.39080852.x.
- Kulkarni S., Choudhary B., Gogri H., Patil S., Manglani M., Sharma R., Madkaikar M. Molecular genotyping of clinically important blood group antigens in patients with thalassemia. *Indian J. Med. Res.* 2018; 148: 713–720. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_455_17.
- Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. *Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови*. Руководство для врачей. М.: СИМК. 2017; 228 с. [Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. *Anemiya pri opukholevykh zabolevaniyakh sistemy krovi*. Rukovodstvo dlya vrachey. (Anemia in tumor diseases of the blood system. Hands for doctors.) M.: SIMK. 2017; 228 p. (In Russ.)]

Клинико-иммунологические особенности описторхозной инвазии

Алебай Усманович Сабитов, Дмитрий Анатольевич Солдатов*,
Юлия Борисовна Хаманова

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. Оценить клинические и иммунологические особенности у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии.

Методы. В первую группу вошли 19 пациентов с длительностью инвазии до 1 года, вторую группу составил 21 больной с продолжительностью инвазии от 1 до 5 лет, третья группа сформирована из 23 человек с длительностью заболевания более 5 лет, группа контроля — 20 здоровых человек. Иммунологическое исследование проводили на базе Клинико-диагностического центра. Статистическая обработка осуществлена при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне $p < 0,05$ с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). При расчёте корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена.

Результаты. Выявлены клинические особенности хронического описторхоза в группах до 1 года, 1–5 лет, более 5 лет: субклиническое течение наиболее часто встречалось при инвазии до 1 года, холангиогепатит превалировал при инвазии от 1 года до 5 лет, аллергический кожный синдром, холангиохолецистит и панкреатит доминировали при инвазии более 5 лет. Иммунный ответ при хроническом описторхозе характеризовался: до 1 года — лимфоцитозом, повышением уровней иммуноглобулинов М и циркулирующих иммунных комплексов, снижением числа Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также увеличением бактерицидной активности лейкоцитов; от 1 года до 5 лет — моноцитозом, повышением уровней иммуноглобулинов М и G, циркулирующих иммунных комплексов, снижением количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и результатов теста с нитросиним тетразолием, а также увеличением количества НК-клеток и поглотительной активности моноцитов, более 5 лет — эозинофилией.

Вывод. Иммунологическая перестройка при описторхозной инвазии имеет общие черты: воспалительные изменения в гемограмме, активация гуморального с параллельным угнетением клеточного звена иммунитета и усиление фагоцитоза.

Ключевые слова: клиника, иммунитет, хронический описторхоз.

Для цитирования: Сабитов А.У., Солдатов Д.А., Хаманова Ю.Б. Клинико-иммунологические особенности описторхозной инвазии. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 626–635. DOI: 10.17816/KMJ2021-626.

Clinical and immunological features of opisthorchiasis

A.U. Sabitov, D.A. Soldatov, Yu.B. Khamanova
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the clinical and immunological features in patients with chronic opisthorchiasis, depending on the duration of the infection.

Methods. The first group consisted of 19 patients with the duration of the infection up to 1 year, the second group consisted of 21 patients with the duration of the infection between 1 and 5 years, the third group was formed of 23 patients with the duration of the disease more than 5 years, the control group — 20 healthy individuals. Immunological research was carried out at the Clinical Diagnostic Center. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 6.0 software. The statistical significance of differences was determined

by using the Mann–Whitney test (U-test) at the level of significance of $p < 0.05$. The correlations were assessed by calculating Spearman's rank correlation coefficients.

Results Clinical features of chronic opisthorchiasis were revealed in the disease duration groups of up to 1 year, from 1 year to 5 years, more than 5 years: the subclinical course was most common in the group of up to 1 year; cholangiohepatitis prevailed in the group of between 1 to 5 years, allergic skin syndrome, cholangiocholecystitis and pancreatitis dominated in the group of more than 5 years. The immune response in chronic opisthorchiasis was characterized by: up to 1 year — lymphocytosis, increased levels of immunoglobulins M (IgM) and circulating immune complexes (CIC), a decrease in the number of T-lymphocytes ($CD3^+$), as well as an increase in bactericidal activity of leukocytes (BAL); between 1 and 5 years — monocytosis, increased levels of immunoglobulins M, immunoglobulins G and circulating immune complexes, a decrease in T-cytotoxic lymphocytes ($CD8^+$) and nitro blue tetrazolium (NBT test), as well as an increase in NK cells and phagocytic activity of monocytes, more than 5 years — eosinophilia.

Conclusion. Common features of rearrangement of the immune system in opisthorchiasis: inflammatory changes in the hemogram, activation of humoral immunity with parallel suppression of the cellular component of the immune system, and increased phagocytosis.

Keywords: clinical picture, immune status of chronic opisthorchiasis.

For citation: Sabitov A.U., Soldatov D.A., Khamanova Yu.B. Clinical and immunological features of opisthorchiasis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 626–635. DOI: 10.17816/KMJ2021-626.

Актуальность. Причиной хронизации патологического процесса при описторхозе становятся длительное паразитирование гельминтов в органах гепатобилиарной системы и поджелудочной железе, токсическое влияние на органы желудочно-кишечного тракта, приводящее к развитию хронического холецистита, холангита, гепатита, панкреатита, гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1–3].

Возникновение активного гепатита, особенно в случаях суперинвазии и реинвазии, ряд авторов связывают с иммунным воспалением [4]. У части больных развивается панкреатит, отличающийся волнообразным течением с частой сменой периодов обострений и ремиссий, и редко разворачивается прогрессирующее течение. Описторхоз нередко сопровождается поражением кожи, что бывает следствием аллергической реакции организма на внедрение паразита [5]. Аллергический кожный синдром при хроническом описторхозе может проявляться зудом, эритемой, крапивницей, в тяжёлых случаях отёком Квинке, в периферической крови — эозинофилией [5, 6].

В прикладном аспекте наиболее актуальны вопросы о патофизиологических механизмах функционирования иммунной системы в условиях хронической инвазии [7]. В ряде работ показано, что в активной стадии заболевания число Т-хелперов ($CD4^+$) снижено, а Т-цитотоксических клеток ($CD8^+$) повышено [8]. Также показано, что у больных хроническим описторхозом, имевших высокую интенсивность инвазии, происходит достоверное снижение количества $CD3^+$ -, $CD8^+$ - и $CD16^+$ -клеток в перифе-

рической крови при одновременном повышении $CD19^+$ -В-лимфоцитов по сравнению с группой с низкой интенсивностью инвазии [9].

Отмечено, что в защите организма от паразитических инвазий участвуют макрофаги [10, 11]. Причём в одних случаях они активируются, что способствует борьбе организма с инвазией, в других подавляются, что в известной степени определяет дальнейшее развитие болезни, а иногда и неблагоприятный исход [12].

Особую роль в реализации противопаразитарного иммунитета при описторхозной инвазии играют эозинофилы [13]. Эозинофильные гранулоциты при гельминтозах выполняют различные функции, включая фагоцитоз многочисленных комплексов антиген-антитело, модуляцию гиперчувствительности и киллинг гельминтов при участии иммуноглобулинов G [14].

Вместе с тем остаётся открытым вопрос о влиянии метаболитов описторхисов на иммунный ответ в зависимости от длительности инвазии, так как информация об этих изменениях носит лишь экспериментальный характер.

Цель. Оценить клинические и иммунологические особенности у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии.

Материал и методы исследования. В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведённого в г. Екатеринбурге на базе инфекционного отделения №3 ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40». Первую группу составили 19 пациентов (7 мужчин и 12 женщин) с длительностью инвазии до 1 года в возрасте $42,4 \pm 1,73$ года. Во вторую группу вошёл

21 пациент с длительностью инвазии от 1 до 5 лет (10 мужчин и 11 женщин) в возрасте $41,4 \pm 1,24$ года. Третью группу сформировали 23 человека с длительностью инвазии более 5 лет (13 мужчин и 10 женщин) в возрасте $45,8 \pm 1,56$ года.

Критерии включения:

1) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;

2) диагноз хронического описторхоза, подтверждённый обнаружением яиц *Opisthorchis felineus* в кале и/или жёлчи;

3) добровольное согласие пациентов на дегельминтизацию и лабораторное тестирование;

4) добровольное согласие больных на участие в клиническом исследовании;

5) место жительства пациентов — Свердловская область.

Критерии исключения:

1) сопутствующая другая паразитарная патология;

2) хроническое поражение печени, не обусловленное описторхозом (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания печени);

3) беременность и кормление ребёнка грудью;

4) острое инфекционное заболевание за 3 мес до начала исследования.

Проведение представленного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, протокол №10 от 18.12.2015.

Диагноз хронического описторхоза у всех пациентов устанавливали на основании клинических, эпидемиологических, копроовоскопических и билиоовоскопических данных. Копроовоскопию проводили методом толстого мазка по Като с целлофаном и химико-седиментационным методом. У всех 63 пациентов обнаружены яйца сибирской двуустки.

Иммунологическое исследование проводили с письменного разрешения пациентов на базе МАУ «Клинико-диагностический центр». Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора CobasMicros 60 (ABX). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE (IOTest) методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FAC Scan (Becton Dickinson). Количество иммуноглобулинов классов M, G и A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации их в 4% растворе ПЭГ-6000 по V. Naskova в модификации Ю.А. Гриневиц. Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной¹ системы нейтрофилов оценивали при помощи теста с нитросиним тетразолием (НСТ-теста).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности) лейкоцитов, завершённости фагоцитоза и оценки поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовали метод, разработанный в лаборатории Института иммунологии МЗ РФ.

Иммунологическое исследование проводили до начала антигельминтной терапии. Основные критерии определения продолжительности инвазии: эпидемиологический анамнез (время употребления рыбы карповых пород), а также длительность клинической симптоматики. Все участники исследования употребляли в пищу рыбу карповых пород. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 20 соматически здоровых человек, у которых в течение жизни в пищевой рацион не входила рыба карповых пород и были отрицательными результаты кала на яйца гельминтов.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Для сравнения полученных данных использовали методы непараметрического анализа с применением U-критерия Манна–Уитни. В том случае, если рассчитанное значение U-критерия было равно критическому или меньше, признавали статистическую значимость различий. Оценку интенсивности корреляционной связи (r) проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Учитывая данные эпидемиологического анамнеза наших пациентов, удалось выявить следующие закономерности (табл. 1). В одинаковой степени в пищевой рацион входила только рыба карповых пород (вобла, карп, жерех, краснопёрка и др.): у больных при инвазии до 1 года (15,7%), от 1 года до 5 лет (14,2%), более 5 лет (17,3%). Морскую и рыбу карповых пород (в том числе вяленую) употребляли: при длительности инвазии до 1 года — 84,3%, от 1 года до 5 лет — 85,8%, более 5 лет — 82,6% пациентов. В рационе питания преимущественно рыба,

¹ НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Таблица 1. Эпидемиологическая характеристика течения хронического описторхоза у пациентов в зависимости от длительности инвазии

Пищевой рацион	Инвазия до 1 года (n=19)		Инвазия от 1 до 5 лет (n=21)		Инвазия более 5 лет (n=23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Только рыба карповых пород	3	15,7	3	14,2	4	17,3
Морская и рыба карповых пород (в том числе вяленая)	16	84,3	18	85,8	19	82,6
Рыба из водоёмов Свердловской области	16	84,2	19	90,4	17	73,9
Рыба из водоёмов Тюменской области и Ханты-Мансийского автономного округа	2	10,5	1	4,8	4	17,4
Рыба из Обь-Иртышского бассейна	1	5,3	1	4,8	2	8,7

Таблица 2. Клиническая классификация описторхоза (по Н.Н. Озерецковской)

Фазы болезни	Клинический синдром	Органные поражения (клинический вариант течения)
Острая	Субклинический. Основные: общие аллергические проявления, гепатохолангитический, гастроэнтеритический, тифоподобный. Редко встречающиеся: ангионевротический отёк гортани, синдром Лайелла, делирий и др.	Холангиохолецистит, гепатит, панкреатит, гастрит (катаральный, эрозивный), энтероколит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, астмоидный бронхит, пневмония, отёк мозга и др.
Суперинвазия в острой форме	Аналогичные синдромам острой фазы	Аналогичные острой фазе
Хроническая	Субклинический. Диспептический, астеноневротический, холецистокоронарный С.П. Боткина, панкреатокоронарный М.П. Кончаловского, лёгочный и др.	Холангиохолецистит, холангиогепатит, панкреатит, гастродуоденит, аллергический кожный, астмоидный бронхит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, стенозирующий папиллит и др.
Суперинвазия в хронической фазе	Аналогичные синдромам острой фазы	Аналогичные поражениям острой фазы
Реинвазия	Аналогичные синдромам острой фазы	Аналогичные поражениям острой фазы
Резидуальный период острой фазы	Обратное развитие острой фазы болезни	Обратное развитие органных поражений острой фазы
Резидуальный период хронической фазы	Компенсация или стабилизация хронической фазы	Клиническая компенсация или стабилизация органных поражений хронической фазы

выловленная из водоёмов Свердловской области, составляла у пациентов при инвазии до 1 года — в 84,2% случаев, от 1 года до 5 лет — в 90,4%, более 5 лет — в 73,2% случаев. Следует отметить, что наиболее часто ели рыбу, привозимую из водоёмов Тюменской области и Ханты-Мансийского автономного округа, в 17,4%, а Обь-Иртышского бассейна — в 8,7% случаев, пациенты с длительностью инвазии более 5 лет.

Для постановки диагноза мы использовали классификацию Н.Н. Озерецковской и соавт. (1985) (табл. 2), согласно которой в клинической картине у наших пациентов выделялись следующие синдромы.

При инвазии до 1 года преобладало субклиническое течение (15,7%), отличительной особенностью которого были общая слабость, снижение работоспособности и нарушение сна. Следует отметить, что субклиническое течение при продолжительности заболевания от 1 до 5 лет встречалось у 9,5% человек, а при инвазии более 5 лет — в 8,7% случаев. Оно характеризовалось быстрой утомляемостью и раздражительностью. Этот вариант течения обусловлен тем, что в очагах описторхозной инвазии у коренного и местного населения могли складываться адаптационно-приспособительные отношения в системе защиты организма хозя-

ина и в системах защиты и агрессии паразита, которые обеспечивают возможность их длительного сосуществования в условиях хронической инвазии [3, 15].

При инвазии от 1 до 5 лет доминировал холангиогепатит (57,1%), характеризовавшийся болью в правом подреберье (81,8%), непереносимостью острой и жареной пищи (41,6%), тошнотой (33,3%), кожным зудом (16,6%), гепатомегалией (25,0%). Реже этот синдром развивался при длительности инвазии до 1 года (31,5%), ведущим симптомом выступала тяжесть в правом подреберье (83,3%). Отличительной чертой холангиогепатита при инвазии более 5 лет (39,1%) были боли и тяжесть в правом подреберье (77,7%) и снижение аппетита (55,5%).

В патогенезе данного синдрома, по всей видимости, играло роль попадание восходящим путём описторхисов и их метаболитов, которые оказывали механическое и рефлекторное воздействие, а также вторично-инфекционный фактор, реализующийся нисходящим (гематогенным) путём, действующий на внутрипечёночные жёлчные протоки и печень [4, 16].

Аллергический кожный синдром превалировал при инвазии более 5 лет (47,8%), при длительности инвазии до 1 года его регистрировали в 26,3% случаев, а при инвазии от 1 года до 5 лет — у 28,5% пациентов. Он отличался волнообразным течением рецидивирующей крапивницы, наиболее значимыми симптомами которой были красные или бледно-розовые волдыри, преимущественно локализованные на животе, спине, верхних и нижних конечностях, в зоне декольте. Элементы сыпи были до 7–10 см в диаметре, а также сыпь распространялась на обширные участки тела. Зуд присутствовал на протяжении всего дня, часто вызывал бессонницу, а также периодический подъём температуры тела до субфебрильных цифр.

Аллергическая перестройка организма у пациентов возникала, судя по всему, в результате токсического и сенсибилизирующего воздействия продуктов обмена веществ и распада описторхисов, а также, возможно, аутоенсибилизации продуктами распада собственных тканей (клеток эпителия, выстилающего жёлчные протоки, подвергающихся некрозу при травматизации их гельминтами) [3, 5].

Холангиохолецистит также наиболее часто встречался при инвазии более 5 лет (65,2%). При инвазии до 1 года данный синдром встречался в 42,1% случаев, а при продолжительности заболевания от 1 года до 5 лет — у 38,1% больных. Основными симптомами холангиохолецистита выступали:

– при инвазии более 5 лет — давящие боли в правом подреберье, иррадиирующие в левую ключицу (53,3%), отрыжка (33,3%), изжога (26,6%), а также положительный симптом Ор-тнера (13,3%);

– при инвазии до 1 года — боли в правом подреберье, иррадиирующие в правую половину грудной клетки (37,5%), тошнота (62,5%) и субфебрильная температура тела (25,0%);

– при инвазии от 1 года до 5 лет — колющие боли в правом подреберье с иррадиацией в правую ключицу (37,5%), непереносимость жирной пищи (75,0%), а также положительный симптом Кера (12,5%).

В патогенезе холангиохолецистита большое значение отводят механическому и повреждающему действию паразитов на эпителиальные клетки гепатобилиарной системы. Своими присосками и шипиками они захватывают участки стенки протоков, скапливаются в них, создают препятствие для нормального оттока жёлчи и способствуют в последующем созданию благоприятных условий для присоединения вторичной бактериальной инфекции [2, 17, 18].

Патогенез хронического панкреатита складывался из попадания *Op. felineus* и его продуктов жизнедеятельности в протоки поджелудочной железы из двенадцатиперстной кишки через фатеров сосочек с дальнейшим повышением внутрипротокового давления и затруднением оттока сока и секрета, а также активацией вторичной микрофлоры и собственных ферментов [3, 15, 17, 18]. Отличительными клиническими признаками хронического панкреатита (30,4%) как ключевого варианта течения при инвазии более 5 лет были ноющие боли в околопупочной области (71,4%), иррадиирующие в правую лопатку (40,0%), вздутие живота (85,7%) и горечь во рту (57,1%). При длительности инвазии от 1 до 5 лет панкреатит развивался у 19,1% пациентов, характеризовался режущими болями в левом подреберье (25,0%), вздутием живота (75,0%) и метеоризмом (50,0%). При инвазии до 1 года поражение поджелудочной железы встречалось редко (10,5%), а клинические проявления сводились к опоясывающей боли в животе, кашицеобразному стулу и снижению аппетита (табл. 3). Следует отметить, что у наших больных при продолжительности инвазии более 5 лет наиболее продолительно протекали рецидивы следующих вариантов течения: холангиохолецистита ($3,08 \pm 1,02$ мес), а также аллергического кожного синдрома ($2,65 \pm 0,78$ мес).

Для выявления различных изменений иммунологической реактивности у наших пациентов

Таблица 3. Клиническая картина хронического описторхоза в зависимости от длительности инвазии

Клинический вариант течения хронического описторхоза	Инвазия до 1 года (n=19)		Инвазия от 1 до 5 лет (n=21)		Инвазия более 5 лет (n=23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Субклиническое течение	3	15,7	2	9,5	2	8,7
Холангиогепатит	6	31,5	12	57,1	9	39,1
Аллергический кожный синдром	5	26,3	6	28,5	11	47,8
Холангиохолецистит	8	42,1	8	38,1	15	65,2
Панкреатит	2	10,5	4	19,1	7	30,4

Таблица 4. Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии

Показатель	Группа больных, M±m			Контрольная группа (n=20)
	Первая группа: инвазия до 1 года (n=19)	Вторая группа: инвазия от 1 до 5 лет (n=21)	Третья группа: инвазия более 5 лет (n=23)	
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,74±0,33*	1,81±0,32	2,66±0,54*	2,41±0,18
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,76±0,05	0,89±0,06*	0,64±0,05	0,58±0,04
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,26±1,22	4,12±1,65	2,74±0,37	4,21±0,98
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,16±0,02	0,18±0,03	0,34±0,03*/***	0,29±0,02
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	12,6±0,98	14,1±1,23	11,7±1,12	12,5±1,71
Иммуноглобулины М, г/л	1,74±0,32*	1,66±0,43*	1,68±0,48*	1,24±0,29
Иммуноглобулины G, г/л	13,6±1,38	18,4±1,76*	20,6±1,95*	12,9±1,09
Циркулирующие иммунные комплексы, ед.	106,2±2,61*/***	78,4±1,96*	58,9±1,88	54,2±3,11
CD19 ⁺	0,17±0,02	0,26±0,03	0,34±0,04	0,27±0,02
CD3 ⁺	0,97±0,04*	1,36±0,05	0,89±0,05*	1,24±0,13
CD4 ⁺	0,59±0,03	0,58±0,02	0,56±0,02	0,76±0,19
CD8 ⁺	0,56±0,02	0,45±0,03*	0,76±0,03	0,59±0,11
NK-клетки	0,26±0,01	0,49±0,03*/**	0,36±0,02*	0,28±0,04
Стимулированный тест с нитросиним тетразолием, %	26,1±1,39	12,7±1,01*/**	14,4±1,48*	28,1±2,78
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	63,2±2,84*/**	34,9±2,32	42,1±2,66	46,7±3,34
Поглотительная активность моноцитов, %	69,1±2,04	82,4±2,81*	79,4±2,11*	57,4±3,97
Поглотительная активность нейтрофилов, %	89,4±2,96	87,2±3,03	92,4±3,07	83,1±4,59

Примечание: уровень достоверности различий $p < 0,05$: *при сопоставлении с группой контроля; **при сравнении длительности инвазии до 1 года с длительностью инвазии от 1 до 5 лет; ***при сравнении длительности инвазии до 1 года и длительности инвазии более 5 лет (непараметрический метод Манна-Уитни — U-критерий).

трёх групп было проведено исследование иммунного статуса.

В процессе работы удалось выявить, что развитие хронического иммуновоспалительного процесса при описторхозе в зависимости от продолжительности заболевания имело следу-

ющие особенности (табл. 4): увеличение уровня лимфоцитов, клеток, образующих первую линию защиты от гельминтов, зарегистрировано при инвазии до 1 года (2,74±0,33; $p=0,021$) и более 5 лет (2,66±0,54; $p=0,032$) в сравнении с группой контроля (2,41±0,18; $p=0,042$).

Во второй группе показатели лимфоцитов находились в пределах референтных значений ($1,81 \pm 0,32$; $p=0,081$). Зарегистрировано повышение количества моноцитов ($0,89 \pm 0,06$; $p=0,047$) — клеток, ответственных за неспецифическую защиту организма, а также, играющих огромную роль в процессе воспаления и противопаразитарной защите, в сопоставлении с показателями здоровых добровольцев ($0,58 \pm 0,04$; $p=0,038$). Показатели моноцитов в первой ($0,76 \pm 0,05$; $p=0,074$) и третьей ($0,64 \pm 0,05$; $p=0,092$) группах не выходили за пределы нормы.

Наиболее высокое количество эозинофилов, которые, скорее всего, прикреплялись к гельминтам, локально высвобождали содержимое гранул и повреждали оболочку паразита, а также участвовали в воспалительных реакциях [13, 14, 19], обнаружено при инвазии более 5 лет ($0,34 \pm 0,03$; $p=0,046$) в сопоставлении с первой группой ($0,16 \pm 0,02$; $p=0,036$) и уровнем здоровых людей ($0,29 \pm 0,02$; $p=0,084$).

Изменение в гуморальном звене в виде увеличения уровня иммуноглобулинов М выявлено во всех группах: при инвазии до 1 года ($1,74 \pm 0,32$; $p=0,033$), от 1 до 5 лет ($1,66 \pm 0,43$; $p=0,038$) и более 5 лет ($1,68 \pm 0,48$; $p=0,043$) в сравнении с контрольной группой ($1,24 \pm 0,29$; $p=0,044$). Наиболее высокая концентрация циркулирующих иммунных комплексов, которые отражают в первую очередь антигельминтную нагрузку, выявлена при инвазии до 1 года ($106,2 \pm 2,61$; $p=0,041$) в сопоставлении с третьей группой ($58,9 \pm 1,88$; $p=0,065$) и группой контроля ($54,2 \pm 3,11$; $p=0,088$). Усиление синтеза иммуноглобулинов G, которое свидетельствовало о длительном активном хроническом аллергическом воспалении и участии его во вторичном иммунном ответе, зарегистрировано при длительности инвазии от 1 до 5 лет ($18,4 \pm 1,76$; $p=0,029$) и более 5 лет ($20,6 \pm 1,95$; $p=0,024$) в сравнении с контрольной группой ($12,9 \pm 1,09$; $p=0,025$).

В первой ($0,97 \pm 0,04$; $p=0,027$) и третьей ($0,89 \pm 0,05$; $p=0,039$) группах в клеточном звене иммунитета выявлено снижение количества $CD3^+$ -лимфоцитов по сравнению со значениями здоровых добровольцев ($1,24 \pm 0,13$; $p=0,045$), которое можно рассматривать как реакцию иммунитета на внедрение во внутреннюю среду патогена. Это характеризовало начало формирования ответной защитной реакции [8, 20]. Между тем, при длительности инвазии от 1 до 5 лет зафиксирован дисбаланс в клеточном звене иммунитета со снижением содержания $CD8^+$ -лимфоцитов ($0,45 \pm 0,03$; $p=0,042$) в сравне-

нии с контрольной группой ($0,59 \pm 0,11$; $p=0,076$), а также наиболее высокие показатели NK-клеток ($0,49 \pm 0,03$; $p=0,041$) в сопоставлении с первой группой ($0,26 \pm 0,01$; $p=0,034$) и здоровыми людьми ($0,28 \pm 0,04$; $p=0,055$), свидетельствовавшие о компенсаторно-приспособительной реакции T-клеток в условиях длительной антигенной стимуляции *Opisthorchis felineus* [8, 21, 22].

Среди неспецифических механизмов защиты при длительности инвазии до 1 года происходил наиболее высокий рост бактерицидной активности лейкоцитов ($63,2 \pm 2,84$; $p=0,021$) по сравнению со второй группой ($34,9 \pm 2,32$; $p=0,041$) и группой контроля ($46,7 \pm 3,34$; $p=0,062$), приводящий к готовому потенциалу со способностью фагоцитарного звена иммунитета стать одним из главных участников ответных иммуновоспалительных реакций, происходящих в тканях макроорганизма [10, 11, 23].

Следует отметить, что в фагоцитарном звене иммунитета во второй группе ($12,7 \pm 1,01$; $p=0,033$) в сравнении со значениями первой группы ($26,1 \pm 1,39$; $p=0,038$) и здоровых людей ($28,1 \pm 2,78$; $p=0,054$) выявлены наиболее низкие показатели НСТ-теста, вероятно, связанные с ослаблением поглотительной функции фагоцитов, которые восполнялись поглотительной активностью моноцитов ($82,4 \pm 2,81$; $p=0,047$) в сопоставлении с показателями контрольной группы ($57,4 \pm 3,97$; $p=0,065$) [20, 23]. В свою очередь, при длительности инвазии более 5 лет на фоне снижения НСТ-теста ($14,4 \pm 1,48$; $p=0,045$) в сравнении с группой контроля и активации поглотительной активности моноцитов ($79,4 \pm 2,11$; $p=0,048$) в сопоставлении со здоровыми добровольцами, выявлено увеличение количества NK-клеток ($0,36 \pm 0,02$; $p=0,047$) в сопоставлении со здоровыми людьми, что могло свидетельствовать о взаимной адаптации паразита и T-клеточного звена иммунитета на длительный срок [8, 20, 22].

В дальнейшем мы оценили зависимость между длительностью описторхозной инвазии и иммунологическими показателями (табл. 5). Установлена содружественная реакция между продолжительностью инвазии и количеством циркулирующих иммунных комплексов: до 1 года присутствовала сильная связь ($r=+0,811$; $p=0,022$), а от 1 до 5 лет ($r=+0,284$; $p=0,036$) и более 5 лет ($r=+0,161$; $p=0,042$) — прямая связь слабой силы. Увеличение концентрации иммунных комплексов способствовало гуморальной иммунной защите от антигенов гельминта, которые они связывали и обезвреживали с последующим их уничтожением/удалением из организма [24, 25] (рис. 1).

Таблица 5. Корреляция между длительностью инвазии и иммунологическими показателями у больных хроническим описторхозом ($p < 0,05$).

Клиническая группа	Показатель				
	Циркулирующие иммунные комплексы	CD3 ⁺	Иммуноглобулины G	CD4 ⁺	CD8 ⁺
Хронический описторхоз с длительностью инвазии до 1 года (n=19)	+0,811	-0,028	+0,024	-0,34	+0,213
Хронический описторхоз с длительностью инвазии от 1 до 5 лет (n=21)	+0,284	+0,781	+0,845	+0,038	-0,227
Хронический описторхоз с длительностью инвазии более 5 лет (n=23)	+0,161	-0,022	+0,281	+0,797	+0,835

Примечание: $r=0-0,3$ — слабая связь; $r=0,3-0,7$ — связь средней силы; $r=0,7-1$ — сильная связь; в случае результата со знаком «+» — связь прямая, со знаком «-» — связь обратная.

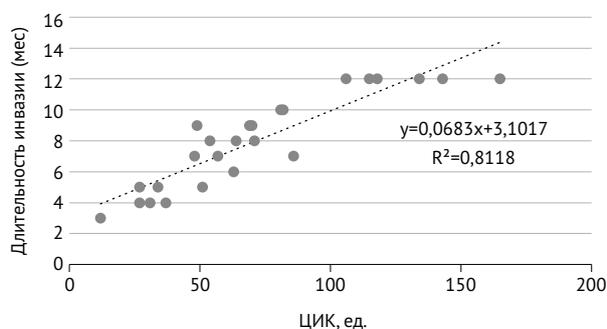


Рис. 1. Корреляционная связь между длительностью инвазии до 1 года и уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)

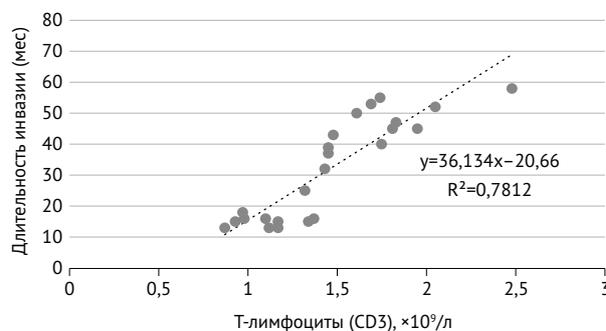


Рис. 2. Корреляционная связь между длительностью инвазии от 1 до 5 лет и уровнем CD3⁺-лимфоцитов

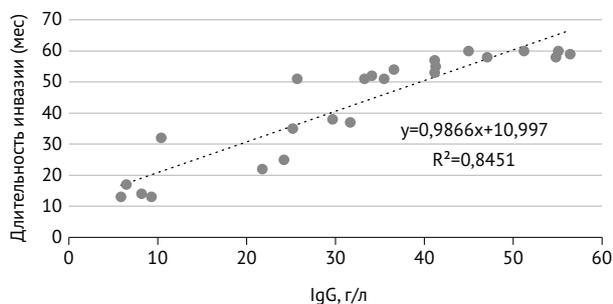


Рис. 3. Корреляционная связь между длительностью инвазии от 1 до 5 лет и уровнем иммуноглобулина G (IgG)

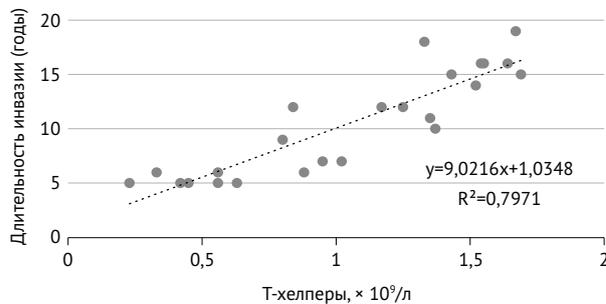


Рис. 4. Корреляционная связь между длительностью описторхозной инвазии и уровнем Т-хелперов

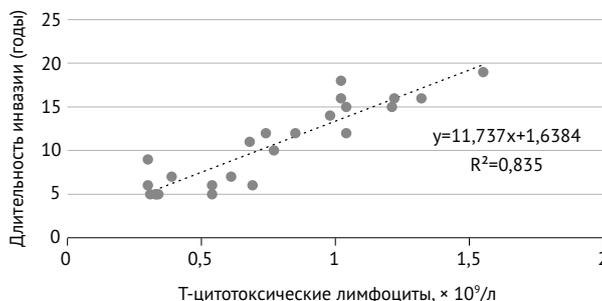


Рис. 5. Корреляционная связь между длительностью описторхозной инвазии и уровнем цитотоксических лимфоцитов

Кроме того, отмечен антагонизм длительности инвазии до 1 года ($r=-0,028$; $p=0,042$) и более 5 лет ($r=-0,022$; $p=0,032$), а также сильная положительная связь длительности от 1 до 5 лет ($r=+0,781$; $p=0,034$) с CD3⁺-лимфоцитами. Повышение содержания CD3⁺-лимфоцитов, скорее всего, свидетельствовало о гиперактивности иммунитета, а на фоне полиморфизма клинических проявлений указывало на вялое течение хронического воспалительного процесса [8, 26] (рис. 2).

Вне зависимости от продолжительности инвазии зафиксирован синергизм с иммуноглобулином G: до 1 года ($r=+0,024$; $p=0,046$), от 1 до 5 лет ($r=+0,845$; $p=0,041$), более 5 лет ($r=+0,281$; $p=0,044$). Продукты жизнедеятельности *Opisthorchis felineus*, по всей видимости, в процессе хронизации приводили к иммуносупрессии и становились мощным триггером для синтеза иммуноглобулина G, который участвовал во вторичном иммунном ответе [25, 27] (рис. 3).

В свою очередь, выявлена отрицательная связь средней силы между длительностью инвазии до 1 года ($r=-0,34$; $p=0,041$) в противовес прямой зависимости от 1 до 5 лет ($r=+0,038$; $p=0,026$), а также более 5 лет ($r=+0,797$; $p=0,045$) и Т-хелперов, которая свидетельствует о том, что CD4⁺ активно участвовали в формировании адаптивного иммунного ответа, воспринимали продукты метаболизма кошачьей двуустки как «раздражитель» и в последующем, возможно, передавали сигналы В-клеткам и Т-эффекторам [22, 28] (рис. 4).

Следует отметить, отрицательную связь слабой силы между продолжительностью инвазии от 1 до 5 лет ($r=-0,027$; $p=0,034$) и Т-цитотоксических лимфоцитов. Увеличение продукции CD8⁺-лимфоцитов у пациентов с инвазией, протекающей до 1 года ($r=+0,213$; $p=0,037$) и более 5 лет ($r=+0,835$; $p=0,035$), возможно, обусловлено клеточной реакцией при более длительной антигенной стимуляции [8, 25, 29] (рис. 5).

Следовательно, в хронической фазе описторхозной инвазии напряжённость фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у наблюдаемых больных зависела от длительности заболевания и эозинофильной реакции.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим описторхозом преобладала классическая клиническая картина со следующими вариантами течения: холангиохолестит, холангиогепатит, панкреатит. Особенность инвазии, длящейся более 5 лет, —

частый и продолжительный рецидив аллергического кожного синдрома ($2,65\pm 0,78$ мес).

2. Иммунный ответ при хроническом описторхозе характеризовался: (1) при инвазии до 1 года — лимфоцитозом, повышением уровня иммуноглобулина М и циркулирующих иммунных комплексов, снижением количества CD3⁺-лимфоцитов, а также увеличением бактерицидной активности лейкоцитов; (2) от 1 до 5 лет — моноцитозом, повышением содержания иммуноглобулинов М, G и циркулирующих иммунных комплексов, снижением содержания CD8⁺-лимфоцитов и результатов теста с нитросиним тетразолием, а также увеличением количества NK-клеток и активацией поглотительной активности моноцитов; (3) более 5 лет — эозинофилией.

3. Общие черты иммунологической перестройки при описторхозной инвазии: воспалительные изменения в гемограмме, активация гуморального с параллельным угнетением клеточного звена иммунитета, а также усиление неспецифических механизмов защиты.

Участие авторов. Д.А.С. проводил исследование и анализировал результаты; Ю.Б.Х. отвечала за сбор информации; А.У.С. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Э.И., Святенко И.А., Белобородова Е.В. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза. *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* 2011; (4): 26–30. [Beloborodova E.I., Svyatenko I.A., Beloborodova E.V. Course of gastroesophageal reflux disease on a background of chronic opisthorchiasis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2011; (4): 26–30. (In Russ.)]
2. Кривошеев А.Б., Хван Л.А. Хронический описторхоз и билиарная дисфункция. *Поликлиника.* 2017; (3): 28–30. [Krivosheev A.B., Khvan L.A. Chronic opisthorchiasis and biliary dysfunction. *Poliklinika.* 2017; (3): 28–30. (In Russ.)]
3. Кузнецова В.Г., Краснова Е.И., Патурина Н.Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста. *Леч. врач.* 2013; (6): 74–78. [Kuznetsova V.G., Krasnova E.I., Paturina N.G. Opisthorchiasis in the clinical practice of an infectious disease doctor. *Attending physician.* 2013; (6): 74–78. (In Russ.)]
4. Пальцев А.И., Ерёмкина А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и описторхоз. Особенности клиники, диагностики, лечения. *Доктор.Ру.* 2015; (2-2): 57–58. [Paltsev A.I., Eremina A.A. Non-alcoholic fatty liver disease and opisthorchiasis. Features of the clinic, diagnosis, treatment. *Doktor.Ru.* 2015; (2-2): 57–58. (In Russ.)]
5. Дрынов Г.И., Ушакова Д.В. Паразитарная аллергия. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.*

ние. 2014; (1): 28–32. [Drynov G.I., Ushakov D.V. Parasitic allergy. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2014; (1): 28–32. (In Russ.)]

6. Peckruhn M., Elsner P., Tittelbach J. Eosinophilic dermatoses. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2019; 17 (10): 1039–1051. DOI: 10.1111/ddg.13943.

7. Гришина Е.А. Роль цитокинов в развитии иммунитета при гельминтозах. *Рос. паразитол. ж.* 2016; 38 (4): 521–526. [Grishina E.A. The role of cytokines in the immunity development at helminthiasis. *Russian Journal of Parasitology*. 2016; 38 (4): 521–526. (In Russ.)] DOI: 10.12737/23077.

8. Kawraemruaen C., Sermswan R.W., Wongratnacheewin S. Induction of regulatory T cells by *Opisthorchis viverrini*. *Parasite Immunol.* 2016; 38 (11): 688–697. DOI: 10.1111/pim.12358.

9. Ильинских Е.Н., Ильинских И.Н., Ильинских Н.Н., Лепёхин А.В., Юркин А.Ю., Бужак Н.С. Характеристика иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных с описторхозом. *Бюлл. сибирской мед.* 2010; (1): 40–44. [Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh I.N., Ilyinskikh N.N., Lepyokhin A.V., Yurkin A.Yu., Buzhak N.S. Characterization of cellular immune response associated with infection intensity in chronic opisthorchiasis patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010; (1): 40–44. (In Russ.)]

10. Bai X., Yu J.L., Wang F., Zhao Y., Liu M.Y., Wang G.M. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing ZaZhi*. 2011; 29 (3): 219–23. (In Chinese.) PMID: 21970115.

11. Salao K., Watakulsin K., Mairiang E., Suttiprara S., Tangkawattana S., Edwards S.W., Sripa B. High macrophage activities are associated with advanced periductal fibrosis in chronic *Opisthorchis viverrini* infections. *Parasite Immunol.* 2019; 41 (1): e12603. DOI: 10.1111/pim.12603.

12. Jenkins S.J., Allen J.E. Similarity and diversity in macrophage activation by nematodes, trematodes, and cestodes. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 262609. DOI: 10.1155/2010/262609.

13. Бычков В.Г., Паньков И.В., Чернов И.А., Куликова С.В., Лазарев С.Д. Внезапная сердечная смерть при гиперэозинофильном синдроме на фоне суперинвазивного описторхоза. *Судебная мед.* 2019; 5 (S1): 97–98. [Bychkov V.G., Pankov I.V., Chernov I.A., Kulikova S.V., Lazarev S.D. Sudden cardiac death in hypereosinophilic syndrome against the background of superinvasive opisthorchiasis. *Forensic medicine*. 2019; 5 (S1): 97–98. (In Russ.)]

14. Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., Шепелева Е.Г., Денисова О.А., Михайлова А.А., Тюкалова Л.И., Варьянская Н.В., Рачковский М.И., Калюжина Е.В., Гарганеева Н.П. Эозинофилы и бронхиальная обструкция при ХОБЛ в сочетании с хронической инвазией *Opisthorchis felinus*. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (6): 270. [Chernogoryuk G.E., Roslyakova E.P., Shepeleva E.G., Denisova O.A., Mikhaylova A.A., Tyukalova L.I., Varvyanskaya N.V., Rachkovskiy M.I., Kalyuzhina E.V., Garganeeva N.P. Eosinophils and bronchial obstruction in patients with copd and chronic opisthorchis felinus infection. *Modern problems of science and education*. 2016; (6): 270. (In Russ.)]

15. Позднякова Л.Л., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Малов И.В. *Описторхоз у взрослых*. Клинические рекомендации. Новосибирск. 2014; 53 с. [Pozdnyakova L.L., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Malov I.V. *Opisthorchosis*

u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. (Opisthorchiasis in adults. Clinical guidelines.) Novosibirsk. 2014; 53 p. (In Russ.)]

16. Dietrich C.F., Atkinson N.S.S., Lee W.J., King K., Neumayr A., Braden B., Richter J., Akpata R., Southisavath P., Schreiber-Dietrich D., Dong Y. Never seen before? Opisthorchiasis and clonorchiasis. *Z. Gastroenterol.* 2018; 56 (12): 1513–1520. DOI: 10.1055/a-0751-3078.

17. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения. *Гастрозентерол. Санкт-Петербурга*. 2018; (3): 14–18. [Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchosis: complications and problems of treatment. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3): 14–18. (In Russ.)]

18. Матвеева М.Ю., Офицеров В.И. *Медико-биологические особенности описторхоза*. Информационно-методическое пособие. Новосибирск: Вектор-Бест. 2018; 32 с. [Matveeva M.Yu., Ofitserov V.I. *Mediko-biologicheskie osobennosti opistorkhoza*. Informatsionno-metodicheskoe posobie. (Biomedical features of opisthorchiasis. Informational and methodological guide.) Novosibirsk: Vector-Best. 2018; 32 p. (In Russ.)]

19. Huang L., Appleton J.A. Eosinophils in helminth infection: Defenders and dupes. *Trends Parasitol.* 2016; 32 (10): 798–807. DOI: 10.1016/j.pt.2016.05.004.

20. Motran C.C., Silvano L., Chiapello L.S., Theumer M.G., Ambrosio L.F., Volpini X., Celias D.P., Cerivi L. Helminth infections: Recognition and modulation of the immune response by innate immune cells. *Front. Immunol.* 2018; 9: 664. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00664.

21. Maizels R.M. Regulation of immunity and allergy by helminth parasites. *Allergy*. 2020; 75 (3): 524–534. DOI: 10.1111/all.13944.

22. Knipper J.A., Ivens A., Taylor M.D. Helminth-induced Th2 cell dysfunction is distinct from exhaustion and is maintained in the absence of antigen. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13 (12): e0007908. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007908.

23. Coakley G., Harris N.L. Interactions between macrophages and helminthes. *Parasite Immunol.* 2020; 42 (7): e12717. DOI: 10.1111/pim.12717.

24. Haase P., Voehringer D. Regulation of humoral type 2 immune response against allergens and helminthes. *Eur. J. Immunol.* 2021; 51 (2): 273–279. DOI: 10.1002/eji.202048864.

25. Sripa B., Jumnainsong A., Tangkawattana S., Haswell M.R. Immune response to *Opisthorchis viverrini* infection and its role in pathology. *Adv. Parasitol.* 2018; 102: 73–95. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.08.003.

26. Logan J., Navarro S., Loukas A., Giacomini P. Helminth-induced regulatory T cells and suppression of allergic responses. *Curr. Opin. Immunol.* 2018; 54: 1–6. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.007.

27. Harris N., Gause W.C. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminthes. *Trends Immunol.* 2011; 32 (2): 80–88. DOI: 10.1016/j.it.2010.11.005.

28. Gazzinelli-Guimaraes P.H., Nutman T.B. Helminth parasites and immune regulation. *F1000Res.* 2018; 7 (F1000 Faculty Rev): 1685. DOI: 10.12688/f1000research.15596.1.

29. Douglas B., Oyesola O., Cooper M.M., Posey A., Tait Wojno E., Giacomini P.R., Herbert D.R. Immune system investigation using parasitic helminthes. *Annu. Rev. Immunol.* 2021; 39: 639–665. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-122827.

Саливарные факторы роста у пациентов с хроническим пародонтитом

Владимир Викторович Базарный, Лариса Георгиевна Полушина*,
Елена Анатольевна Семенцова, Арина Юрьевна Максимова,
Елена Николаевна Светлакова, Юлия Владимировна Мандра

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. Определить клиническую ценность концентрации факторов роста в ротовой жидкости при хроническом пародонтите лёгкой степени.

Методы. В проспективном исследовании были обследованы 30 пациентов с хроническим пародонтитом лёгкой степени и 20 практически здоровых добровольцев. Диагноз был установлен на основании стандартных клинико-рентгенологических критериев. В пробах ротовой жидкости определяли содержание фактора роста нервов, фактора роста гепатоцитов, эпидермального фактора роста, сосудистого эндотелиального фактора роста А, тромбоцитарного фактора роста ВВ методом мультипараметрического флюоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA). Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев: медиана (Me) и межквартильный диапазон (Q₁, Q₃). Для определения клинической ценности параметров использован ROC-анализ.

Результаты. Было показано, что развитие хронического пародонтита сопровождается повышением уровня фактора роста нервов β в 2,2 раза, эпидермального фактора роста в 3 раза, сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Концентрация тромбоцитарного фактора роста ВВ не изменялась. С помощью ROC-анализа были определены диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность изученных показателей, которые составили для фактора роста нервов β 89,1 и 91,1%, для эпидермального фактора роста — 92,3 и 96,1%, для сосудистого эндотелиального фактора роста типа А — 87,1 и 95,3% соответственно.

Вывод. Саливарные ростовые факторы (фактор роста нервов β , эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста А) можно рассматривать в качестве потенциальных биомаркёров хронического пародонтита лёгкой степени.

Ключевые слова: факторы роста, ротовая жидкость, хронический пародонтит.

Для цитирования: Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. Саливарные факторы роста у пациентов с хроническим пародонтитом. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 636–641. DOI: 10.17816/KMJ2021-636.

Salivary growth factors in patients with chronic periodontitis

V.V. Bazarnyi, L.G. Polushina, E.A. Sementsova, A.Yu. Maksimova, E.N. Svetlakova, J.V. Mandra
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To determine the clinical value of the growth factors concentration in the oral fluid in patients with mild chronic periodontitis.

Methods. A prospective study including 30 patients with chronic periodontitis and 20 healthy volunteers was conducted. The diagnosis was made based on standard clinical and radiological criteria. Nerve growth factor β (NGF- β), hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB) were determined in oral fluid samples by using multiparametric fluorescence analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Luminex 200, USA).

Statistical analysis was performed using nonparametric measures: median (Me) and interquartile range (Q_1 , Q_3). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the clinical value of the parameters.

Results. The chronic periodontitis was accompanied by an increase in the level of nerve growth factor- β by 2.2 times, epidermal growth factor by 3 times, vascular endothelial growth factor A by 1.9 times ($p < 0.05$) compared with the control. The platelet-derived growth factor BB concentration did not change. Using the ROC analysis, diagnostic sensitivity and diagnostic specificity of the studied parameters were determined: 89.1 and 91.1% for nerve growth factor β , 92.3 and 96.1% for epidermal growth factor, 87.1 and 95.3% for vascular endothelial growth factor A, respectively.

Conclusion. Salivary growth factors (nerve growth factor β , epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor A) can be considered as potential biomarkers of mild chronic periodontitis.

Keywords: growth factors, oral fluid, chronic periodontitis.

For citation: Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra J.V. Salivary growth factors in patients with chronic periodontitis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 636–641. DOI: 10.17816/KMJ2021-636.

Актуальность. Хронический пародонтит (ХП) относится к числу наиболее распространённых заболеваний на планете. По данным ряда авторов, им поражены 10–15% населения Земли [1]. Важными факторами развития заболевания считают зубной налёт и плохую гигиену, приводящие к воспалительному поражению десны. Однако этого может быть недостаточно, чтобы вызвать повреждение тканей пародонта. По этой причине принято считать, что наиболее существенную роль в патогенезе ХП имеет дисбаланс между иммунной системой и пародонтогенными микроорганизмами [2–5].

Сложный комплекс развивающихся при ХП межклеточных реакций в тканях пародонта регулируется иммунокомпетентными клетками (нейтрофилами, дендритными клетками, лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами) и синтезируемыми ими цитокинами [6]. Среди последних особое место занимают факторы роста [7]. Это большое семейство полипептидных сигнальных молекул, которые регулируют клеточные реакции при воспалении и регенерации — миграцию, пролиферацию и дифференцировку. Также они влияют на активность апоптоза, ангиогенез и другие разнообразные физиологические и патологические процессы в тканях [8–10].

Значению цитокинов при ХП посвящено значительное количество публикаций. Однако существенно меньше работ, освещающих содержащиеся в слюне/ротовой жидкости (РЖ) факторы роста (ФР) при данном заболевании [9, 11, 12]. В частности, показано, что уровень ФР гепатоцитов (HGF — от англ. hepatocyte growth factor) коррелирует с активностью заболевания, также на него влияет курение [13]. Показано изменение в слюне концентрации ФР эндотелия сосудов (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor), фактора некроза

опухоли, фактора, индуцируемого гипоксией, ФР соединительной ткани при заболеваниях пародонта [8, 10]. Однако целостная картина патогенетической роли ФР при ХП пока не завершена. Полученные разными авторами данные порой противоречивы. Кроме того, вопрос о клинико-диагностическом значении определения концентрации ФР в РЖ при ХП далёк от окончательного решения.

Цель исследования — определить клиническую ценность концентрации ФР в РЖ при ХП лёгкой степени.

Материал и методы исследования. В проспективном исследовании типа «случай-контроль» были обследованы 30 пациентов с ХП лёгкой степени (основная группа) и 20 практически здоровых добровольцев без патологии пародонта (контрольная группа). Возраст пациентов в основной группе составил 18–46 лет (медиана 39 лет), в группе сравнения — 19–38 лет (медиана 37 лет). Соотношение женщин и мужчин в основной группе составило 1,1, в группе сравнения — 1,0. Различий по половозрастному составу и структуре сопутствующей соматической патологии не установлено.

У пациентов основной группы диагноз ХП лёгкой степени (K05.3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) был установлен на основании клинико-рентгенологических критериев в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), утверждёнными Стоматологической ассоциацией России (2013) с изменениями и дополнениями [<http://www.e-stomatology.ru/director/protokols/>]. Критериями включения в основную группу были возраст пациента 18–50 лет, общесоматическое состояние пациентов в стадии компенсации, отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Пациенты основной группы предъявляли жалобы на кровоточивость дёсен при чистке зубов, наличие зубных отложений и чувствительность зубов. При клиническом обследовании у них выявлены гиперемия и отёк папиллярной, маргинальной десны, кровоточивость при зондировании. Зубодесневое прикрепление было нарушено (ключевой клинико-диагностический признак), глубина пародонтальных карманов составляла 4–4,5 мм. У некоторых пациентов отмечена некоторая рецессия десны (1–2 мм), сопровождавшаяся развитием повышенной чувствительности зубов. Подвижность зубов была физиологической. У всех пациентов основной группы в пришеечной области зубов определены минерализованные и неминерализованные зубные отложения.

Пациенты контрольной группы не предъявляли жалоб, связанных с состоянием дёсен, и имели условно здоровый пародонт. При клиническом обследовании папиллярная, маргинальная десна была бледно-розовой без видимых патологических изменений. Зубодесневое прикрепление нарушено не было, десна плотно прилежала к шейкам зубов. Рецессий десны не определено. Подвижность зубов была физиологической. У всех пациентов контрольной группы отмечен хороший уровень индивидуальной гигиены полости рта.

Клиническое обследование и лечение пациентов проведено в стоматологической клинике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. При проведении исследований соблюдали этические принципы, принятые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №3 от 19.03.2021).

Наряду с основными методами клинического обследования оценивали стоматологические индексы: упрощённый индекс гигиены полости рта по Green–Vermillion (1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации С. Parma (1960), пародонтальный индекс Рассела.

У всех обследованных исследовали нестимулированную РЖ, которую получали не ранее чем через 3 ч после приёма пищи, полоскания полости рта и собирали в пробирки Saliva Caps Set, а затем замораживали. Исследование выполнено в соответствии с разработанным в нашей лаборатории протоколом. Пробы хранили при температуре –40 °С не более 3 мес. В пробах РЖ определяли ФР нервов β (NGF-β — от

англ. nerve growth factor), HGF, эпидермальный ФР (EGF — от англ. epidermal growth factor), VEGF-A, тромбоцитарный ФР (PDGF-BB — от англ. platelet-derived growth factor).

Концентрацию ФР определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (xMAP-технология, Luminex 200, USA) с использованием тест-систем ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel 1 (45 plex) Invitrogen, eBioscience (USA). Исследование проводили согласно протоколу производителя. Биологический образец инкубировали в 96-луночной планшете со смесью окрашенных инфракрасными флуоресцентными красителями магнитных микросфер, нагруженных моноклональными антителами, специфичными для исследуемых цитокинов, и стрептавидин-R-фикоэритрина.

Полученную суспензию пропускали через проточную камеру Luminex 200. Для обнаружения магнитных частиц прибор имеет два лазера: красный для различения спектральной сигнатуры и зелёный для определения уровня флуоресценции стрептавидин-R-фикоэритрина, который пропорционален количеству белка в пробе. Концентрацию каждого ФР рассчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц по калибровочному графику с помощью программного обеспечения xPONENT.

Статистическая обработка данных проведена с использованием непараметрических критериев. Результаты в таблицах представлены как медиана (Me), и межквартильный диапазон (Q₁, Q₃). Достоверность различий (p) оценивали при помощи критерия Манна–Уитни.

Для определения клинической ценности параметров рассчитывали диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность, использован ROC-анализ в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические». Кроме того, оценивали прогностическую ценность положительного результата (ПЦ) по формуле:

$$\text{ПЦ} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})] \times 100\%,$$

где ИП — истинно положительный результат; ЛП — ложноположительный результат.

Для решения задач многомерной статистики использовали программу Gretal, расчёт диагностических характеристик показателей и прогностической ценности производился с использованием приложения для EXEL 2007 Analyse-it.

Результаты и обсуждение. Объективными показателями состояния полости рта служат стоматологические индексы пародонтального

Таблица 1. Концентрация ростовых факторов при хроническом пародонтите

Ростовые факторы, пкг/мл	Контрольная группа	Основная группа (хронический пародонтит)	p
NGF-β, Me (Q ₁ ; Q ₃)	17,6 (8,8–28,0)	38,4 (6,3–49,03)	0,001
HGF, Me (Q ₁ ; Q ₃)	781,5 (408,7–1405,9)	341,3 (196,9–790,6)	0,02
EGF, Me (Q ₁ ; Q ₃)	116,2 (74,5–303,7)	357,3 (334,0–510,2)	0,001
VEGF-A, Me (Q ₁ ; Q ₃)	144,4 (72,2–858,4)	269,0 (185,5–814,1)	0,03
PDGF-BB, Me (Q ₁ ; Q ₃)	24,4 (12,2–15,2)	24,0 (6,6–74,7)	0,07

Примечание: NGF-β — фактор роста нервов β; HGF — фактор роста гепатоцитов; EGF — эпидермальный фактор роста; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов; PDGF-BB — тромбоцитарный фактор роста.

Таблица 2. Диагностическая ценность факторов роста в ротовой жидкости при хроническом пародонтите

Показатель	Критическая точка	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	AUC	Ценность положительного результата, %
NGF-β	32,9	89,1	91,1	0,89	85
HGF	333,1	87,2	87,6	0,78	69
EGF	345,2	92,3	96,1	0,93	91
VEGF-A	284,8	87,1	95,3	0,92	90
PDGF-BB	12,4	85,7	62,1	0,69	62

Примечание: NGF-β — фактор роста нервов β; HGF — фактор роста гепатоцитов; EGF — эпидермальный фактор роста; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов; PDGF-BB — тромбоцитарный фактор роста.

здоровья (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс и пародонтальный индекс Рассела) и упрощённый индекс гигиены полости рта. Их значения были заметно повышены у пациентов с ХП, например величина папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса была в 4,5 раза выше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$), что подтверждает корректность установленного диагноза и отражает заметное нарушение пародонтального здоровья.

Механизмы повреждения ткани пародонта разнообразны, и, как было показано выше, в них участвуют ФР [13–15]. Это послужило обоснованием для определения концентрации некоторых из них в РЖ при ХП (табл. 1). В результате было установлено повышение уровня NGF-β в 2,2 раза, EGF — в 3 раза, VEGF — в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении с добровольцами с интактным пародонтом. Концентрация PDGF-BB не изменялась.

Полученные нами результаты об изменении концентрации нейропептидов и ФР соответствуют данным других авторов [8, 13]. Однако вопрос о том, можно ли считать эти ФР биомаркерами ХП, остаётся открытым.

Объективным инструментом для оценки клинической ценности лабораторных тестов —

диагностической чувствительности и диагностической специфичности — служит ROC-анализ. Такой подход показал, что наибольшей клинической ценностью обладают NGF-β, EGF и VEGF-A (табл. 2).

В дополнение к диагностической чувствительности и диагностической специфичности была рассчитана предсказательная ценность положительного результата. Этот показатель в отличие от чувствительности и специфичности зависит от распространённости заболевания. Учитывая, что распространённость ХП у населения старше 30 лет достаточно высока, положительный результат теста делает более вероятными кандидатами на роль биомаркеров воспаления и повреждения тканей пародонта при ХП такие ФР, как NGF-β, EGF, VEGF-A. В то же время прогностическая ценность других ФР — HGF и PDGF-BB — низка, что не позволяет рассматривать данные параметры в качестве биомаркеров ХП.

Исследование слюварного протеома, в частности определение концентрации цитокинов в РЖ, представляет собой новое направление в пародонтологии. В предыдущих исследованиях нами получены многочисленные данные о повышении содержания цитокинов, острофа-

зовых белков, матриксных металлопротеиназ и других пептидов, некоторые из которых служат биомаркерами поражения пародонта и других заболеваний [2, 3, 6].

В настоящее время авторы обсуждают вопрос о возможности использования ФР в качестве биомаркеров ХП. К примеру, М.М. Taskan и соавт. (2019) в своём исследовании показали, что концентрация VEGF при ХП снижается в сравнении с контрольной группой [16]. Возможно, сказанное выше противоречит нашим данным, потому что исследование РЖ проведено у пациентов с высокой степенью активности ХП.

Один из участвующих в патогенезе ХП цитокинов — NGF- β , поскольку он стимулятор пролиферации и дифференцировки не только нейронов, но и буккального эпителия, а также является одним из медиаторов боли, сопровождающей развитие данного заболевания [17–19]. В свете этого мы считаем вполне закономерным установленное нами повышение саливарного уровня NGF- β .

Аналогичные изменения в РЖ при ХП обнаружены и со стороны уровня EGF, что расценено нами как один из компенсаторных механизмов, направленных на повышение сниженного репаративного потенциала десны. Возможно, при тяжёлом поражении пародонта данный показатель будет снижен. Как было отмечено выше, наши данные не в полной мере согласуются с результатами исследования некоторых авторов [14]. Это относится к определению уровня PDGF-BB в РЖ при ХП, который оставался неизменным у пациентов в нашем исследовании. Вероятно, полученный результат связан с тем обстоятельством, что наше исследование проведено у пациентов с лёгкой степенью ХП, а нарастание концентрации PDGF-BB характерно для тяжёлого течения ХП.

В целом полученные данные укладываются в современную концепцию патогенеза ХП, подчёркивая вклад ФР в механизмы развития воспаления, пролиферации и неоангиогенеза [11].

ВЫВОДЫ

1. Настоящее исследование показало, что при хроническом пародонтите происходит изменение уровня фактора роста гепатоцитов, фактора роста нервов β , сосудистого эндотелиального фактора роста и эпидермального фактора роста в ротовой жидкости при лёгкой степени хронического пародонтита, что подтверждает их активное участие в патогенезе заболевания.

2. Фактор роста нервов β , сосудистый и эпидермальный факторы роста характеризуются достаточной клинической ценностью и претен-

дуют на роль кандидатов-биомаркёров лёгкой степени хронического пародонтита.

Участие авторов. В.В.Б. — руководитель работы, разработка концепции исследования, редактирование текста; Л.Г.П. — выполнение иммунохимических исследований, анализ данных, написание текста, оформление рукописи; Е.А.С. и Е.Н.С. — сбор клинического материала, консультирование пациентов; А.Ю.М. — выполнение иммунохимических исследований, статистический анализ данных; Ю.В.М. — консультация клинической части исследования.

Источник финансирования. Данная работа проведена в рамках государственного задания «Предикторы старения в полости рта и возможность их использования для персонификации стоматологического лечения», госрегистрация №121032300110-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gross A.J., Paskett K.T., Cheever V.J., Lipsky M.S. Periodontitis: a global disease and the primary care provider's role. *Postgrad Med. J.* 2017; 93 (1103): 560–565. DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-134801.
2. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. *Пробл. стоматол.* 2018; 14 (4): 14–18. [Bazarnyy V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra Yu.V. Pathogenetic substantiation of new approaches to assessing the state of oral cavity tissues in chronic generalized periodontitis. *Problemy stomatologii.* 2018; 14 (4): 14–18. (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-4-14-18.
3. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите. *Мед. иммунол.* 2017; 19 (6): 803–806. [Polushina L.G., Svetlakova E.N., Sementsova E.A., Mandra Yu.V., Bazarnyy V.V. Clinico-pathogenetic value of some cytokines in periodontitis. *Medical Immunology.* 2017; 19 (6): 803–806. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-803-806.
4. Almealmadi A.H., Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Arch. Oral Biol.* 2018; 93: 12–21. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.05.004.
5. Lorenzo-Pouso A.I., Pérez-Sayáns M., Bravo S.B., López-Jornet P., García-Vence M., Alonso-Sampedro M., Carballo J., García-García A. Protein-based salivary profiles as novel biomarkers for oral diseases. *Dis. Markers.* 2018; 2018: 6141845. DOI: 10.1155/2018/6141845.
6. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенова Е.А., Светлакова Е.Н., Береснева Н.С., Мандра Ю.В., Цвиренко С.В. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита. *Вестн. Уральской мед. акад. науки.* 2017; 14 (1): 35–39. [Bazarnyy V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Beresneva N.S., Mandra Yu.V., Tsvirenko S.V. The interleukins in the pathoge-

nesis of periodontitis. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2017; 14 (1): 35–39. (In Russ.)]

7. Li S., Gu X., Yi S. The regulatory effects of transforming growth factor- β on nerve regeneration. *Cell Transplant.* 2017; 26 (3): 381–394. DOI: 10.3727/096368916X693824.

8. Afacan B., Öztürk V.Ö., Paşalı Ç., Bozkurt E., Köse T., Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *J. Periodontol.* 2019; 90 (7): 788–797. DOI: 10.1002/JPER.18-0412.

9. Angiero F., Ugolini A., Cattoni F., Bova F., Blasi S., Gallo F., Cossellu G., Gherlone E. Evaluation of bradykinin, VEGF, and EGF biomarkers in gingival crevicular fluid and comparison of PhotoBioModulation with conventional techniques in periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial. *Lasers Med. Sci.* 2020; 35 (4): 965–970. DOI: 10.1007/s10103-019-02919-w.

10. Choi Y., Yoo J.H., Lee J.H., Lee Y., Bae M.K., Kim Y.D., Kim H.J. Connective tissue growth factor (CTGF) regulates the fusion of osteoclast precursors by inhibiting Bcl6 in periodontitis. *Int. J. Med. Sci.* 2020; 17 (5): 647–656. DOI: 10.7150/ijms.41075.

11. Smith P.C., Martínez C., Cáceres M., Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol.* 2000. 2015; 67 (1): 234–250. DOI: 10.1111/prd.12068.

12. Zekeridou A., Mombelli A., Cancela J., Courvoisier D., Giannopoulou C. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? *Clin. Exp. Dent. Res.* 2019; 5 (2): 128–135. DOI: 10.1002/cre2.162.

13. Guru S., Sam S.E., Rajan S., Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary hepatocyte growth factor

in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018; 9 (2): e12306. DOI: 10.1111/jicd.12306.

14. Romano F., Bongiovanni L., Bianco L., Di Scipio F., Yang Z., Sprio A.E., Berta G.N., Aimetti M. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after non-surgical periodontal treatment. *Clin. Oral Investig.* 2018; 22 (2): 1083–1092. DOI: 10.1007/s00784-017-2192-1.

15. Li W., Zhang Z., Wang Z. Differential immune cell infiltrations between healthy periodontal and chronic periodontitis tissues. *BMC Oral Health.* 2020; 20 (1): 293. DOI: 10.1186/s12903-020-01287-0.

16. Taskan M.M., Karatas O., Balci Yuce H., Isiker Kara G., Gevrek F., Ucan Yarkac F. Hypoxia and collagen crosslinking in the healthy and affected sites of periodontitis patients. *Acta Odontol. Scand.* 2019; 77 (8): 600–607. DOI: 10.1080/00016357.2019.1624819.

17. Coelho J.M.F., Miranda S.S., da Cruz S.S., Trindade S.C., Passos-Soares J.S., Cerqueira E.M.M., Costa M.D.C.N., Figueiredo A.C.M.G., Hintz A.M., Barreto M.L., Seymour G.J., Scannapieco F., Gomes-Filho I.S. Is there association between stress and periodontitis? *Clin. Oral Investig.* 2020; 24 (7): 2285–2294. DOI: 10.1007/s00784-019-03083-9.

18. Haririan H., Andrukhov O., Böttcher M., Pablik E., Wimmer G., Moritz A., Rausch-Fan X. Salivary neuropeptides, stress, and periodontitis. *J. Periodontol.* 2018; 89 (1): 9–18. DOI: 10.1902/jop.2017.170249.

19. Jasim H., Ghafouri B., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ernberg M. Daytime changes of salivary biomarkers involved in pain. *J. Oral Rehabil.* 2020; 47 (7): 843–850. DOI: 10.1111/joor.12977.

Эффекты транексамовой кислоты и экзогенного фибрин-мономера в области травмы печени и в системном кровотоке при фармакологическом подавлении функции тромбоцитов в эксперименте

Вячеслав Михайлович Вдовин^{1*}, Андрей Павлович Момот^{1,2},
Игорь Ильич Шахматов¹, Игорь Петрович Бобров¹,
Дмитрий Андреевич Орехов³, Вячеслав Витальевич Теряев¹,
Владимир Евгеньевич Чернусь¹, Дарья Владимировна Кузнецова¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия;

²Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии, г. Барнаул, Россия;

³Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул, Россия

Реферат

Цель. Выявить и сопоставить морфологические, гемостатические и гемостазиологические последствия внутривенного введения транексамовой кислоты и фибрин-мономера при дозированной травме печени на фоне фармакологически обусловленной тромбоцитопатии.

Методы. На 69 кроликах-самцах изучали морфологическую картину фибринообразования в области нанесения травмы печени после спонтанной остановки кровотечения в сопоставлении с показателями кровопотери у животных, получивших внутривенно плацебо, транексамовую кислоту или фибрин-мономер. Эффекты этих препаратов оценивали на фоне тромбоцитопатии, связанной с использованием ацетилсалициловой кислоты в комбинации с клопидогрелом. При исследовании крови учитывали число и функцию тромбоцитов (агрегация с аденозиндифосфатом), данные тромбозластометрии и калиброванной тромбографии, концентрацию фибриногена и уровень D-димера. Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни или W-критерий Уилкоксона. Различия по уровню летальности устанавливали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Воспроизведена модель тромбоцитопатии, проявившая себя снижением агрегационной функции тромбоцитов (в 4,5 раза), увеличением кровопотери (на 40%) и высокой летальностью (53,9%). На раневой поверхности у таких животных отмечено скопление лишь небольших тромботических масс. Применение транексамовой кислоты приводило к снижению посттравматической кровопотери (в 2,5 раза) и летальности животных (20%). Последнее обеспечивалось на раневой поверхности за счёт увеличения толщины как тромботических отложений, так и самих нитей фибрина. В случае использования фибрин-мономера, несмотря на выраженное снижение агрегационной функции тромбоцитов, отмечен феномен сверхкомпенсированного снижения кровопотери (в 6,7 раза), сопровождающийся нулевой летальностью. Морфологически в зоне травмы определён максимальный прирост толщины тромботических масс и нитей фибрина по сравнению с другими группами животных.

Вывод. Морфологические особенности прираневого гемостатического эффекта при применении транексамовой кислоты и фибрин-мономера имеют ряд различий, несмотря на близость достигаемых результатов по минимизации кровопотери.

Ключевые слова: фибрин-мономер, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, транексамовая кислота, посттравматическое кровотечение, гемостатический эффект, образование фибрина.

Для цитирования: Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Теряев В.В., Чернусь В.Е., Кузнецова Д.В. Эффекты транексамовой кислоты и экзогенного фибрин-мономера в области травмы печени и в системном кровотоке при фармакологическом подавлении функции тромбоцитов в эксперименте. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 642–653. DOI: 10.17816/KMJ2021-642.

Effects of tranexamic acid and exogenous fibrin monomer on the liver injury area and systemic circulation in pharmacological suppression of platelet function in an experiment

V.M. Vdovin¹, A.P. Momot^{1,2}, I.I. Shakhmatov¹, I.P. Bobrov¹, D.A. Orekhov³, V.V. Terjaev¹, V.E. Chernus¹, D.V. Kuznetsova¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Altai Branch of FSBI National Research Center for Hematology, Barnaul, Russian;

³Altai Regional Dispensary of Cardiology, Barnaul, Russian

Abstract

Aim. To identify and compare the morphological, hemostatic and hemostasiological consequences of intravenous administration of tranexamic acid and fibrin monomer in controlled liver injury against drug-induced thrombocytopeny.

Methods. The morphological features of fibrin formation in the area of liver injury after spontaneous bleeding arrest combined with the indicators of blood loss in the animals treated with intravenous placebo, tranexamic acid or fibrin monomer was studied in 69 male rabbits. The effects of these drugs were assessed against thrombocytopeny associated with the combined use of acetylsalicylic acid and clopidogrel. Platelet number and function (adnosine diphosphate-induced aggregation), the data of thromboelastometry and calibrated automated thrombogram, fibrinogen concentration and D-dimer level were considered in the blood test. The feature distribution in the samples was assessed using the Shapiro–Wilk test. Depending on the distribution, Student's t-test, Mann–Whitney U test or Wilcoxon signed-rank test were used to test for a significant difference between the features. Differences in mortality rate were established by using Fisher's exact test. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. A model of thrombocytopeny which showed decreased platelet aggregation function (by 4.5 times), increased blood loss (by 40%), and high mortality (53.9%) was reproduced. Only a small accumulation of thrombotic material was noted on the injured surface of such animals. The use of tranexamic acid led to decreased post-traumatic bleeding (2.5 times) and animal mortality (20%). The latter was provided on the wound surface by increasing the thickness of both thrombotic deposits and fibrin strands. When fibrin monomer was used, the phenomenon of an overcompensated decrease in blood loss (by 6.7 times) accompanied by zero mortality was noted despite a pronounced decrease in platelet aggregation. The maximum increase in the thickness of thrombotic material and fibrin strands was morphologically determined in the injury area compared with other animal groups.

Conclusion. Morphological features of traumatic hemostatic effect at the injured area when using tranexamic acid and fibrin monomer have a number of differences despite the similarity of the achieved results in minimizing blood loss.

Keywords: fibrin monomer, acetylsalicylic acid, clopidogrel, tranexamic acid, post-traumatic bleeding, hemostatic effect, fibrin formation.

For citation: Vdovin V.M., Momot A.P., Shakhmatov I.I., Bobrov I.P., Orekhov D.A., Terjaev V.V., Chernus' V.E., Kuznetsova D.V. Effects of tranexamic acid and exogenous fibrin monomer on the liver injury area and systemic circulation in pharmacological suppression of platelet function in an experiment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 642–653. DOI: 10.17816/KMJ2021-642.

Актуальность. Гемостазиология — один из разделов гематологии, активно развивающийся на протяжении длительного периода времени по мере приобретения новых знаний. Современные исследования регуляции свёртывания крови на клеточном и молекулярном уровнях [1–4], а также особенностей пространственного тромбогенеза в условиях *in vitro* [5] создают новые предпосылки для изучения механизмов системы гемостаза в условиях живого организма [6].

Исследования, проведённые ранее в нашей лаборатории, продемонстрировали наличие

уникальных гемостатических и гемостазиологических эффектов у низких доз введённого в кровоток фибрин-мономера (ФМ, структурно — дезААВВ-фибриноген) [7, 8]. В них же было установлено, что гемостатический эффект экзогенного ФМ проявляется после травмы паренхиматозного органа не только в группе интактных животных, но и у животных на фоне угнетения агрегационной функции тромбоцитов, связанного с применением двойной антитромбоцитарной терапии [9]. При этом было показано, что гемостатическая активность ФМ оказалась со-

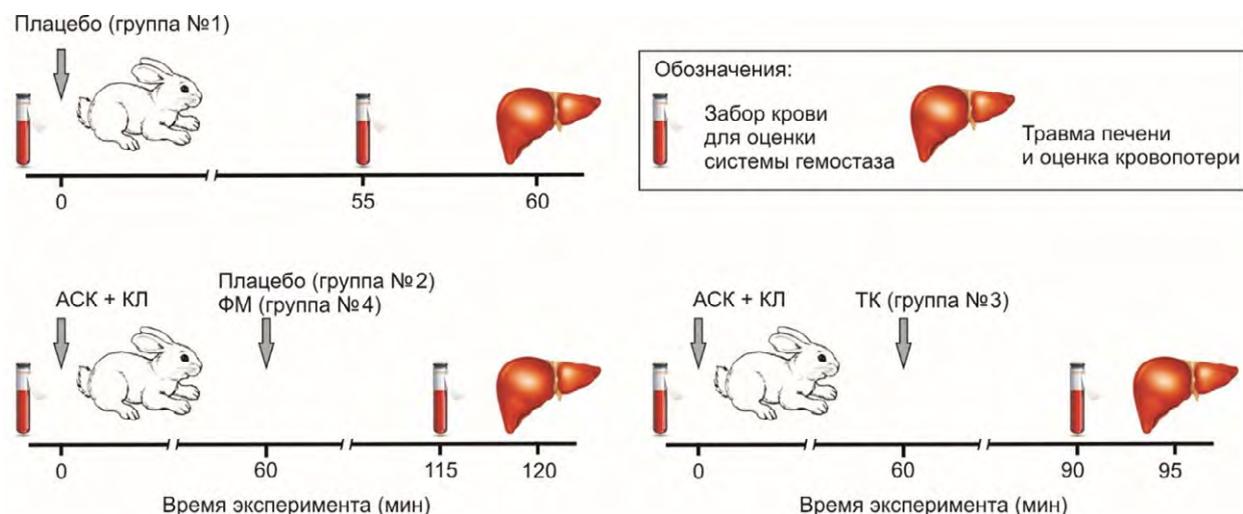


Рис. 1. Дизайн экспериментов с дозированной травмой печени; АСК — ацетилсалициловая кислота; КЛ — клопидогрел; ТК — транексамовая кислота; ФМ — фибрин-мономер

поставимой с таковой в случаях применения транексамовой кислоты (ТК) — часто используемого препарата для минимизации кровотечений микроциркуляторного типа, в том числе посттравматической кровопотери [10, 11].

Используемая доза ФМ (0,25 мг/кг) нами была выбрана из нескольких возможных, в диапазоне от 0,1 до 5,0 мг/кг [7], причём критерием отбора было сочетание высоких гемостатических свойств с отсутствием лабораторно выявляемого протромбогенного влияния на систему гемостаза в целом. Следует сказать, что данная доза ФМ при введении в кровоток по расчётам близка к его физиологическому уровню в плазме крови у здоровых людей (менее 7,8 мкг/мл) [12].

Ранее также были изучены гемостатические эффекты протамина сульфата и ФМ у гепаринизированных животных с оценкой морфологической картины в области нанесения травмы [13]. Эти вещества оказались весьма близки между собой и сопоставимы по гистологическим особенностям тромбообразования в области раны. Между тем, в этих же экспериментах было показано, что протамина сульфат минимизирует кровотечение на фоне системной нормокоагуляции (в связи со связыванием гепарина), в то время как ФМ реализует своё действие на фоне перманентной гепарин-обусловленной гипокоагуляции.

Для поиска новых фактов, позволяющих приблизиться к расшифровке механизмов гемостатического действия ФМ, представлялось интересным проведение такого же анализа и в случае снижения гемостатического потенциала, связанного с подавлением функциональной активности тромбоцитов.

Цель. В связи с этим целью настоящего исследования было выявление и сопоставление морфологических, гемостатических и гемостазиологических последствий внутривенного введения ТК и ФМ при дозированной травме печени на фоне фармакологически обусловленной тромбоцитопатии.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 69 здоровых половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла с массой тела 3,0–4,5 кг. Эксперименты на животных проводили в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте 86/609/ЕЕС, а также Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №12 от 12.11.2015).

Животные были разделены на четыре группы (рис. 1).

Животным первой группы (n=21) в краевую вену уха (внутривенно) вводили водный раствор плацебо (3,75 М раствор мочевины, соответствующий её концентрации в растворе ФМ) объёмом 0,5 мл. Далее через 1 ч проводили лапаротомию под общей анестезией препаратом телазол (фирма «Зоэтикс», Россия, внутривенно 10 мг/кг) и наносили стандартную травму печени в соответствии с имеющимися рекомендациями [14].

Животным групп со второй по четвёртую для подавления агрегационной функции тромбоцитов в начале эксперимента *per os* вводили смесь растворённых в воде ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС®, Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия) в дозе 2,0 мг/кг и клопидо-

грела (плавикс[®], Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в дозе 8,0 мг/кг. Как известно, механизм действия ацетилсалициловой кислоты связан с необратимым угнетением циклооксигеназы-1 тромбоцитов и последующим уменьшением синтеза тромбоксана A_2 . Клопидогрел же представляет собой пролекарство, посредством метаболизма в печени превращается в свою активную форму и выступает антагонистом $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов [15].

Через 1 ч после приёма указанных антиагрегантов животным внутривенно вводили водные растворы следующих препаратов: во второй группе (n=13) — плацебо объёмом 0,5 мл, в третьей группе (n=22) — ТК (транексам[®], ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 15 мг/кг, в четвёртой группе (n=13) — ФМ в дозе 0,25 мг/кг (ООО «Технология-Стандарт»).

Животным второй и четвёртой групп через 1 ч после введения плацебо и ФМ, а животным третьей группы через 30 мин наносили стандартную травму печени под общей анестезией телазолом и при помощи марлевых салфеток оценивали характер паренхиматозного кровотечения — по объёму кровопотери (% расчётного объёма циркулирующей крови) с учётом массы тела животного, а также по темпу кровопотери в единицу времени (мг/с) [14].

Для оценки системы гемостаза кровь получали после надреза краевой вены уха (самотёком) дважды — до введения препаратов и перед нанесением травмы печени (см. рис. 1). Кровь помещали в пробирки с соответствующими стабилизаторами: для подсчёта числа тромбоцитов — с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (AQUISEL[®] K3E/EDTA 3K, Aquisel S.L., Испания) в объёме 0,25 мл, для изучения других параметров — с 0,11 М (3,8%) раствором цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1) в объёме 5,0 мл. Получение богатой и обеднённой тромбоцитами плазмы крови проводили по общепринятой методике.

Исследование системы гемостаза предусматривало оценку количества тромбоцитов в венозной крови на гематологическом анализаторе Drew-3 (Drew Scientific Inc., Великобритания-США) и их агрегационной функции с помощью агрегометра Chronolog 490-2D (CHRONO-LOG Corporation, США) при использовании аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 10 мкМ, определение концентрации фибриногена на коагулометре Thrombostat 2 (Behnk Elektronik, Германия) наборами реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), а также уровня D-димера при помощи

анализатора-рефлектометра Nycocard Rader II (Axis-Shield PoC AS, Норвегия) и тест-системы Nycocard[®] D-Dimer (Axis-Shield PoC AS, Норвегия).

Для оценки генерации тромбина использовали метод калиброванной автоматизированной тромбографии по Н.С. Hemker (2003) с применением планшетного флюориметра Fluoroskan Ascent (ThermoFisher SCIENTIFIC, Финляндия) с программным обеспечением Thrombinoscope[™] 3.0.0.26 и наборов реагентов фирмы Thrombinoscope[®] bv (Нидерланды) (PPP-Reagent, Thrombin Calibrator, FluCa-Kit) с тканевым фактором в концентрации 5,0 пМ. Учитывали следующие показатели теста: Lagtime — время инициации образования тромбина; ETP — эндогенный тромбиновый потенциал; Peak thrombin — пиковая концентрация тромбина; ttPeak — время достижения пиковой концентрации тромбина; V — скорость образования тромбина.

Проводили тромбоэластометрию стабилизированной цитратом натрия крови на тромбоэластометре ROTEM[®] Gamma (Pentapharm GmbH, Германия) с реагентом Startem в режиме Natem. Определяли следующие показатели: CT — время начала коагуляции; CFT — время формирования сгустка; угол α — амплитуда сгустка; MCF — максимальная твёрдость сгустка; A10 — амплитуда сгустка через 10 мин.

После остановки кровотечения для гистологического исследования у животных забирали ткань печени, включая всю раневую часть и фрагмент неповреждённой поверхности, с последующей фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина по Лилли. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VI PTM6 (Sakkura, Япония). Парафинизацию проводили при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Япония).

Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротомы Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония), препараты окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония) и заключали под плёнку в автомате для автоматического заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония).

Для определения морфологической структуры фибрина в тканях окраску подготовленных срезов проводили методом ОКГ (оранжевый Ж, кислотный красный 2С и водный голубой) по

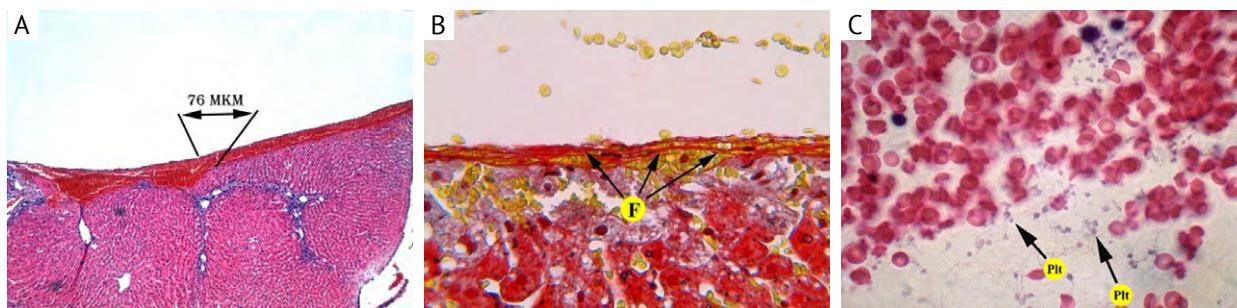


Рис. 2. Пример морфологической картины в области раны печени кролика первой группы (плацебо). А — тромботические отложения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; В — нити фибрина в тромботических отложениях (показаны стрелками, F — фибрин), окраска на фибрин по ОКГ (оранжевый Ж, кислотный красный 2С и водный голубой), увеличение $\times 400$; С — тромбоциты в просвете крупных сосудов в области раны (показаны стрелками, Plt — тромбоциты), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$

Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукаевич [16] с применением набора реагентов для определения возраста фибрина (ООО «БВС», Россия).

Подсчёт количества тромбоцитов при морфологических исследованиях осуществляли в крупных сосудах венозного или артериального типа, в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$, под масляной иммерсией микроскопа с последующим расчётом среднего числа клеток. Микрофотографирование проводили при помощи микроскопа Leica DM 750 E200 с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия). Морфометрические измерения проводили с помощью лицензионного пакета морфометрических программ «ВидеоТест — Морфология 5.2» (фирма «ВидеоТест», Россия).

Животных выводили из опыта путём передозировки средства для наркоза.

Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни или W-критерий Уилкоксона. Различия уровня летальности животных в группах устанавливали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку экспериментальных данных проводили с использованием статистической программы MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Полученные данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q): Me [Q25÷Q75].

Результаты. В целях оценки морфологической картины после применения средств, обладающих системным гемостатическим действием (ТК и ФМ), были исследованы срезы раневой поверхности печени, полученные непосредственно после спонтанной остановки раневого кровотечения.

Ранее нами были описаны морфологические изменения в области травмы печени у животных без фармакологического воздействия на систему гемостаза [17]. В настоящей работе эти данные легли в основу формирования первой группы (контрольной), где животные получали лишь плацебо. Как было отмечено ранее, тромботические образования на раневой поверхности в данной группе определялись в виде тонких наложений розовой окраски с гладкой поверхностью (рис. 2, А), толщиной около 66 мкм (табл. 1). Состав этих наложений был преимущественно редко анастомозирующими тонкими волокнистыми нитями фибрина, расположенными параллельно раневой поверхности (показаны стрелками на рис. 2, В). Кроме того, между нитями фибрина зарегистрировано включение неизменённых эритроцитов, что в целом стало предпосылкой для отнесения таких тромботических образований к тромбам смешанного вида (фибрино-эритроцитарным) [16]. Дополнительно проводили подсчёт количества тромбоцитов в просвете крупных сосудов (показаны стрелками на рис. 2, С), количество которых составило около 73 клеток в поле зрения (см. табл. 1).

В группе животных с фармакологическим подавлением функции тромбоцитов, получивших плацебо (вторая группа), в области травмы найдены менее заметные тонкие, гладкие, розоватого цвета тромботические массы (рис. 3, А), толщина которых составляла около 48 мкм (см. табл. 1). Эти массы состояли из тонких нитей фибрина розового цвета (отражено стрелками на рис. 3, В), которые располагались преимущественно параллельно раневой поверхности печени, с редкими анастомозами между нитями. При этом толщина волокон фибрина увеличилась в 1,6 раза (в сравнении с первой группой, см. табл. 1). Кроме того, в тромботических массах найдено небольшое количество неизменённых эритроцитов.

Таблица 1. Показатели морфометрического исследования гистологических препаратов раны печени

Показатели	Первая группа. После введения плацебо	Вторая группа. После введения антиагрегантов и плацебо	Третья группа. После введения антиагрегантов и ТК	Четвёртая группа. После введения антиагрегантов и ФМ
Толщина тромботических масс, мкм	66,2 [62,7–83,5]	48,8 [38,7–65,6] $p_{1-2}=0,002; \Delta \times 1,6$	140,5 [132,6–170,8] $p_{1-3}=0,00004; \Delta \times 2,1$ $p_{2-3}<0,000001; \Delta \times 2,9$	297,6 [279,4–314,2] $p_{1-4}=0,000001; \Delta \times 4,5$ $p_{2-4}<0,000001; \Delta \times 6,1$ $p_{3-4}<0,000001; \Delta \times 2,1$
Толщина нитей фибрина, мкм	0,83 [0,72–0,93]	1,34 [1,18–1,45] $p_{1-2}=0,003; \Delta \times 1,6$	2,24 [1,61–2,80] $p_{1-3}<0,000001; \Delta \times 2,7$ $p_{2-3}=0,00001; \Delta \times 1,7$	3,44 [2,52–3,90] $p_{1-4}<0,000001; \Delta \times 4,1$ $p_{2-4}<0,000001; \Delta \times 2,6$ $p_{3-4}=0,000007; \Delta \times 1,5$
Количество тромбоцитов, число/п.з.	73,5 [61,0–90,8]	55,0 [50,8–60,0] $p_{1-2}=0,016; \Delta \times 1,3$	84,0 [82,0–89,5] $p_{1-3}=0,091$ $p_{2-3}=0,0003; \Delta \times 1,5$	150,0 [113,5–201,0] $p_{1-4}=0,005; \Delta \times 2,0$ $p_{2-4}=0,001; \Delta \times 2,7$ $p_{3-4}=0,029; \Delta \times 1,8$

Примечание: p — уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; п.з. — поле зрения; ТК — транексамовая кислота; ФМ — фибрин-мономер; Δ — разница показателей.

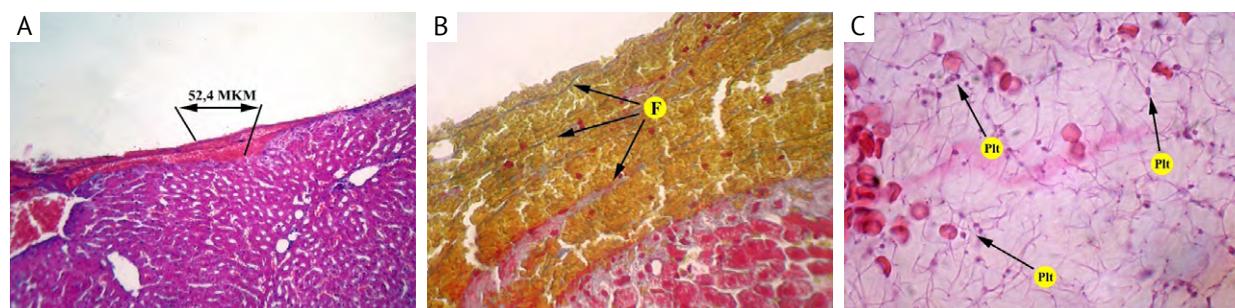


Рис. 3. Пример морфологической картины в области раны печени кролика второй группы (антиагреганты и плацебо). А — тромботические отложения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; В — нити фибрина в тромботических отложениях (показаны стрелками, F — фибрин), окраска на фибрин по ОКГ (оранжевый Ж, кислотный красный 2С и водный голубой), увеличение $\times 400$; С — тромбоциты в просвете крупных сосудов в области раны (показаны стрелками, Plt — тромбоциты), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$

В целом особенности тромботических отложений во второй группе позволили отнести их, как и в первой группе, к смешанному виду тромба (фибрино-эритроцитарному).

При подсчёте тромбоцитов в просвете крупных сосудов (показаны стрелками на рис. 3, С) их количество было в 1,3 раза меньше, чем в первой группе, оно составило около 55 клеток в поле зрения (см. табл. 1).

В группе животных, получивших ТК (третья группа), толщина тромботических отложений была сравнительно больше (рис. 4, А), чем в первой и второй группах (соответственно в 2,1 и 2,9 раза, см. табл. 1), и составила около 140 мкм. Тромботическая масса имела буроватый цвет и бугристую поверхность, состояла из большого количества преимущественно гемолизированных эритроцитов и нитей фибрина (показаны стрелками на рис. 4, В). Последние были утолщены, проходили преимущественно параллельно раневой поверхности печени в раз-

личных направлениях и с формированием незначительного количества анастомозов.

Это в целом позволило отнести связанные с травмой тромботические массы в третьей группе так же, как и в описанных выше группах, к тромбам смешанного вида. Отметим также, что наряду с увеличением толщины тромботических масс найдено и увеличение толщины фибриновых нитей — в 1,7 раза в сравнении со второй группой (см. табл. 1).

В просветах крупных сосудов, отмечено большее количество тромбоцитов (показаны стрелками на рис. 4, С) в сравнении со второй группой, при подсчёте их количество составило около 84 клеток в поле зрения (см. табл. 1).

У животных, получивших ФМ (четвёртая группа), в области травмы определялись максимально выраженные в сравнении с другими группами наблюдений (рис. 5, А) бугристые, бурого цвета тромботические отложения, их толщина составила около 297 мкм (см. табл. 1).

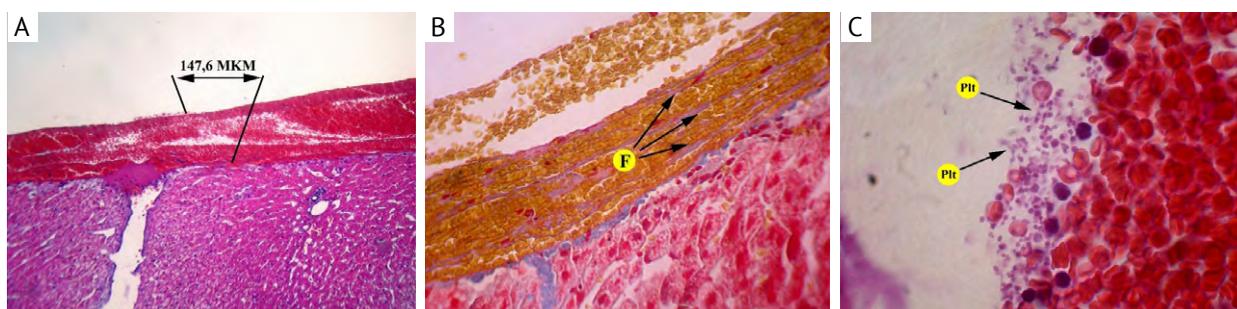


Рис. 4. Пример морфологической картины в области раны печени кролика третьей группы (антиагреганты и транексамовая кислота). А — тромботические отложения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; В — нити фибрина в тромботических отложениях (показаны стрелками, F — фибрин), окраска на фибрин по ОКГ (оранжевый Ж, кислотный красный 2С и водный голубой), увеличение $\times 400$; С — тромбоциты в просвете крупных сосудов в области раны (показаны стрелками, Plt — тромбоциты), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$

Тромботические массы состояли из большого количества гемолизированных эритроцитов и толстых грубых нитей фибрина, которые проходили преимущественно параллельно раневой поверхности и образовывали значительное количество анастомозов (показаны стрелками на рис. 5, В). Отмечено увеличение толщины фибриновых нитей в сравнении с первой, второй и третьей группами — соответственно в 4,5, 6,1 и 2,1 раза (см. табл. 1).

Данная морфологическая картина, так же как и в предыдущих группах, дала возможность отнести тромботические образования в области раны к тромбам смешанного вида.

В исследованных препаратах количество тромбоцитов в просветах крупных сосудов (показаны стрелками на рис. 5, С) было максимальным по сравнению с другими группами и составило около 150 клеток в поле зрения (см. табл. 1).

Выявленные межгрупповые различия по морфологической картине ткани печени в области раневой поверхности сочетались с изменениями показателей системы гемостаза в венозной крови и её плазме. Соответствующие результаты, полученные в группах наблюдений, представлены в табл. 2.

Можно видеть, что применение двойной антиагрегантной терапии приводило к ожидаемому снижению агрегации тромбоцитов (АДФ-индуцированной) во второй, третьей и четвёртой группах в 4,5, 3,0 и 16,6 раза соответственно. Данные наблюдения во второй и четвёртой группах сопровождались также снижением как хронометрических (СТ, СФТ), так и плотностных показателей при образовании сгустка (угол α , MCF и A10) в процессе проведения тромбоэластометрии крови, что, однако, не было характерно для третьей группы, где в качестве гемостатического препарата применяли ТК. В этой же группе было отме-

чено 10-кратное увеличение уровня D-димера, что не вполне объяснимо, поскольку усиления генерации тромбина по тесту калиброванной тромбографии в плазме венозной крови выявлено не было во всех проведённых экспериментах.

Обсуждение. По результатам проведённого исследования во второй группе животных, получивших антиагрегантные препараты, была отмечена повышенная кровопотеря (на 40% в сравнении с первой группой, $p=0,040$) в сочетании с высокой летальностью животных (53,9%; табл. 3), что было вполне ожидаемо в связи со снижением агрегационной функции тромбоцитов (в 4,5 раза) и ряда показателей тромбоэластометрии (см. табл. 2). Морфологическая картина в области нанесения травмы — формирование небольших тромботических масс, состоящих из нитей фибрина и неизменённых эритроцитов, со сниженным количеством тромбоцитов в просветах крупных сосудов рядом с травмой. В данном случае она соответствовала приросту кровопотери.

В случае использования ТК, одно из клинических показаний к применению которой — кровоточивость при тромбоцитопатии/тромбоцитопении [18], несмотря на фармакологически обусловленное подавление функции тромбоцитов, найдено снижение посттравматической кровопотери как по объёму (в 2,5 раза — с 14,1 до 5,7%; $p=0,005$), так и по темпу (в 2,7 раза — с 16,4 до 6,2 мг/с; $p=0,006$) в сравнении со второй группой. Исходя из данных морфологического исследования печени, последнее, по всей видимости, обеспечивалось увеличением толщины как тромботических отложений, так и самих нитей фибрина на раневой поверхности.

Интересно, что введение ТК и уменьшение кровопотери у таких животных сопровождались близкими к исходным (нормальным) показателям тромбоэластометрии. Вероятно, в этом

Таблица 2. Результаты оценки системы гемостаза в группах экспериментальных животных

Показатели	Первая группа		Вторая группа		Третья группа		Четвёртая группа	
	До введения плацебо (1а)	После введения плацебо (1б)	До введения антиагрегантов и плацебо (2а)	После введения антиагрегантов и плацебо (2б)	До введения антиагрегантов и ТК (3а)	После введения антиагрегантов и ТК (3б)	До введения антиагрегантов и ФМ (4а)	После введения антиагрегантов и ФМ (4б)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	477,5 [405,8–621,5]	480,5 [412,3–555,0] $P_{1a-1b}=0,151$	438,0 [419,0–484,0]	452,0 [435,0–501,0] $P_{2a-2b}=0,136$	433,5 [373,0–532,0]	427,5 [356,3–491,0] $P_{3a-3b}=0,189$	468,0 [419,0–498,0]	426,0 [408,0–467,0] $P_{4a-4b}=0,458$
	20,5 [19,0–28,7]	22,0 [19,2–31,4] $P_{1a-1b}=0,598$	20,1 [18,4–45,9]	4,5 [0,6–7,0] $P_{2a-2b}=0,001$; $\Delta_{2a-2b} \times 4,5$	24,0 [19,0–46,5]	8,0 [4,9–10,1] $P_{3a-3b}=0,000001$; $\Delta_{3a-3b} \times 3,0$	19,9 [13,3–20,1]	1,2 [1,0–2,0] $P_{4a-4b}=0,001$; $\Delta_{4a-4b} \times 16,6$
Фибриноген, г/л	3,3 [2,8–4,4]	3,7 [2,8–4,5] $P_{1a-1b}=0,811$	3,3 [3,0–3,5]	3,4 [3,2–3,8] $P_{2a-2b}=0,758$	3,5 [2,9–3,9]	3,2 [3,0–3,8] $P_{3a-3b}=0,753$	3,5 [3,2–4,1]	3,4 [3,0–4,1] $P_{4a-4b}=0,872$
	100,0 [100,0–100,0]	100,0 [100,0–200,0] $P_{1a-1b}=0,201$	100,0 [100,0–175,0]	100,0 [100,0–200,0] $P_{2a-2b}=0,180$	300,0 [200,0–400,0]	1000,0 [525,0–1350,0] $P_{3a-3b}=0,010$; $\Delta_{3a-3b} \times 3,3$	150,0 [100,0–275,0]	175,0 [100,0–300,0] $P_{4a-4b}=0,463$
Тромбограмма (калиброванная тромбография)								
Lagtime, мин	2,2 [2,0–2,7]	2,0 [1,8–2,7] $P_{1a-1b}=0,068$	2,7 [2,7–3,0]	2,7 [2,7–3,0] $P_{2a-2b}=0,999$	3,3 [3,3–3,6]	3,4 [3,3–3,8] $P_{3a-3b}=0,285$	2,4 [2,3–2,5]	2,6 [2,5–2,8] $P_{4a-4b}=0,109$
	373,9 [338,7–500,4]	484,8 [360,6–622,5] $P_{1a-1b}=0,224$	333,5 [307,7–453,0]	418,0 [307,7–422,2] $P_{2a-2b}=0,988$	337,1 [288,0–406,1]	362,6 [335,3–396,5] $P_{3a-3b}=0,999$	427,2 [406,7–481,4]	412,5 [362,4–461,8] $P_{4a-4b}=0,068$
Peak thrombin, нмоль/л	76,2 [40,7–90,9]	81,7 [34,3–138,8] $P_{1a-1b}=0,128$	55,2 [43,5–85,5]	56,5 [51,8–73,6] $P_{2a-2b}=0,348$	38,8 [27,5–57,6]	50,2 [42,2–57,7] $P_{3a-3b}=0,465$	77,9 [68,3–93,0]	70,4 [55,1–86,8] $P_{4a-4b}=0,144$
	5,8 [5,0–7,3]	5,4 [4,6–6,3] $P_{1a-1b}=0,143$	6,7 [5,7–6,7]	6,3 [6,0–7,3] $P_{2a-2b}=0,138$	8,1 [7,4–8,6]	8,4 [7,7–9,0] $P_{3a-3b}=0,109$	5,8 [5,6–6,4]	6,2 [5,5–7,5] $P_{4a-4b}=0,285$
V, нмоль/мин	25,3 [9,2–29,1]	26,8 [7,8–62,2] $P_{1a-1b}=0,102$	18,4 [11,4–28,8]	12,9 [9,6–23,2] $P_{2a-2b}=0,117$	20,7 [18,0–22,2]	19,4 [16,5–23,7] $P_{3a-3b}=0,999$	22,7 [21,7–28,1]	20,4 [13,7–28,9] $P_{4a-4b}=0,144$

Показатели тромбоэластографии									
СТ, с	605,5 [453,8-801,5]	628,0 [479,0-856,0]	508,0 [391,0-892,5]	642,0 [140,0-1190,0], в 2 случаях н.с.	673,0 [484,5-784,0]	587,0 [386,0-854,0]	431,5 [246,0-962,8]	828,0 [452,5-1154,0]	P_{4a-46} =0,221 $\Delta_{4a-46} \times 1,6$
		P_{1a-16} =0,821		P_{2a-26} =0,616		P_{3a-36} =0,384			
Угол α , градусы	57,0 [46,5-62,0]	55,0 [49,0-65,0]	70,0 [50,0-78,0]	62,0 [44,0-73,0], в 2 случаях н.с.	54,0 [45,0-64,5]	58,0 [43,0-61,0]	72,0 [45,8-76,8]	46,0 [39,5-64,0]	P_{4a-46} =0,017; $\Delta_{4a-46} \times 1,6$
		P_{1a-16} =0,207		P_{2a-26} =0,813		P_{3a-36} =0,902			
CFT, с	182,5 [148,8-269,3]	206,0 [146,0-254,0]	152,5 [112,5-326,3]	233,0 [116,0-315,0], в 2 случаях н.с.	217,0 [152,0-298,0]	238,0 [183,3-336,8]	166,5 [111,0-273,5]	276,0 [147,8-346,5]	P_{4a-46} =0,029; $\Delta_{4a-46} \times 1,7$
		P_{1a-16} =0,288		P_{2a-26} =0,999		P_{3a-36} =0,267			
MCF, мм	59,5 [56,0-64,3]	58,0 [54,0-64,0]	54,0 [51,5-65,0]	50,0 [46,0-61,0], в 2 случаях н.с.	61,0 [55,0-70,0]	64,0 [58,0-71,0]	63,0 [58,0-66,3]	54,5 [50,5-62,3]	P_{4a-46} =0,079
		P_{1a-16} =0,956		P_{2a-26} =0,156		P_{3a-36} =0,342			
A10, мм	44,0 [40,8-52,5]	43,0 [39,0-50,0]	42,0 [34,0-64,5]	39,0 [35,0-52,0], в 2 случаях н.с.	46,0 [37,0-56,5]	48,0 [35,0-56,5]	56,0 [41,5-60,0]	40,5 [34,8-49,0]	P_{4a-46} =0,041; $\Delta_{4a-46} \times 1,4$
		P_{1a-16} =0,422		P_{2a-26} =0,240		P_{3a-36} =0,925			

Примечание: p — уровень статистической значимости различных сравниваемых показателей; ТК — транексамовая кислота; ФМ — фибрин-мономер; А/ДФ — аденозин-дифосфат; н.с. — нет свёртывания; Δ — разница показателей; показатели калиброванной тромбографии: Lagtime — время инициации образования тромбина; ЕТР — эндотенный тромбоиновый потенциал; Peak thrombin — пиковая концентрация тромбина; ttPeak — время достижения пиковой концентрации тромбина; V — скорость образования тромбина; показатели тромбоэластографии: СТ — время начала коагуляции; CFT — время формирования сгустка; угол α — амплитуда сгустка; MCF — максимальная твёрдость сгустка; A10 — амплитуда сгустка через 10 мин.

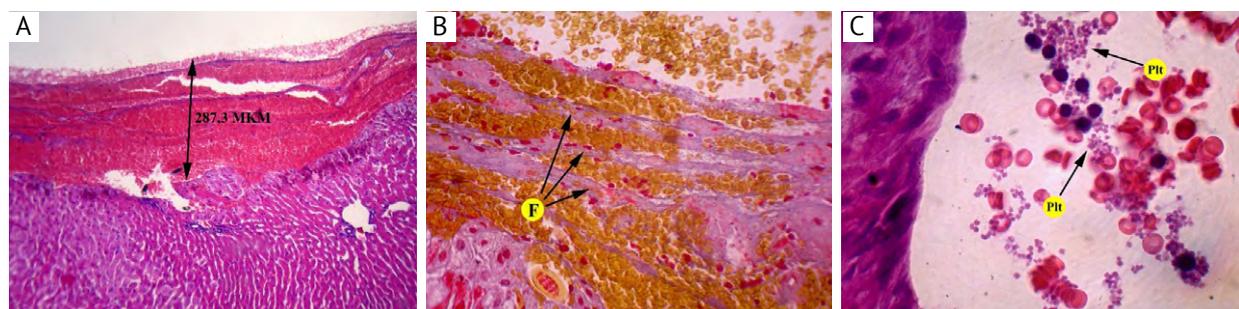


Рис. 5. Пример морфологической картины в области раны печени кролика четвертой группы (антиагреганты и фибрин-мономер). А — тромботические отложения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; В — нити фибрина в тромботических отложениях (показаны стрелками, F — фибрин), окраска на фибрин по ОКГ (оранжевый Ж, кислотный красный 2С и водный голубой), увеличение $\times 400$; С — тромбоциты в просвете крупных сосудов в области раны (показаны стрелками, Plt — тромбоциты), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$

Таблица 3. Показатели посттравматической кровопотери в группах экспериментальных животных

Показатели	Первая группа. После введения плацебо	Вторая группа. После введения анти- агрегантов и плацебо	Третья группа. После введения анти- агрегантов и ТК	Четвёртая группа. После введения анти- агрегантов и ФМ
Объём кровопотери, % объёма циркулирующей крови	10,1 [4,3÷16,3]	14,1 [12,0÷18,8] $p_{1-2}=0,040, \Delta \times 1,4$	5,7 [2,8÷11,3] $p_{1-3}=0,189$ $p_{2-3}=0,005; \Delta \times 2,5$	2,1 [1,8÷5,4] $p_{1-4}=0,008; \Delta \times 4,8$ $p_{2-4}=0,00002; \Delta \times 6,7$ $p_{3-4}=0,058$
Темп кровопотери, мл/с	25,7 [7,1÷36,5]	16,4 [10,8÷33,7] $p_{1-2}=0,685$	6,2 [4,5÷8,6] $p_{1-3}=0,012; \Delta \times 4,1$ $p_{2-3}=0,006; \Delta \times 2,7$	7,0 [4,5÷8,2] $p_{1-4}=0,032; \Delta \times 3,7$ $p_{2-4}=0,002; \Delta \times 2,3$ $p_{3-4}=0,959$
Летальность, коли- чество особей	0 (0%) из 21	7 (53,9%) из 13 $p_{1-2}=0,0003$	4 (20%) из 22 $p_{1-3}=0,108$ $p_{2-3}=0,057$	0 (0%) из 13 $p_{1-4}=0,400$ $p_{2-4}=0,005$ $p_{3-4}=0,274$

Примечания: p — уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; ТК — транексамовая кислота; ФМ — фибрин-мономер; Δ — разница показателей.

случае мы имеем дело с изменением гемостатического равновесия в сторону тромбообразования — вследствие уменьшения интенсивности плазмин-зависимого фибринолиза. В качестве косвенного доказательства данного положения можно принять многократное увеличение уровня D-димера, происхождение которого, возможно, связано с неплазминовым механизмом фибринолиза, обусловленным эластазой и катепсином G. Последние, как было показано ранее, способны самостоятельно разрушать фибрин, усиливая действие плазмина [19, 20].

К новым знаниям, на наш взгляд, в настоящей статье относится феномен локального массивного тромбообразования в ране под действием ФМ, введённого внутривенно в дозе 0,25 мг/кг. Данная закономерность приводила к сверхкомпенсированному снижению объёма и темпа кровопотери (по объёму кровопотери — с 14,1 до 2,1% в сравнении со второй группой; $p=0,00002$). Следствием последнего стало

отсутствие летальных исходов на протяжении эксперимента. При микроскопии тромботические массы, как и в других группах наблюдений, имели смешанный характер (фибрино-эритроцитарный тип), с гемолизированными эритроцитами, однако, помимо утолщения этих масс, у животных, получивших ФМ, найдено относительно большее увеличение толщины фибриновых нитей, богатых анастомозами.

Ещё одной закономерностью было сохранение в просветах крупных сосудов сравнительно большого количества тромбоцитов, что свидетельствует, вероятно, в пользу их низкой «заинтересованности» в идущих процессах тромбообразования в ране. К этому можно добавить тот факт, что интенсивное тромбообразование при использовании экзогенного ФМ происходило на фоне сравнительно наименьшей активности (по измерению АДФ-агрегации и показателям тромбоэластометрии) тромбоцитов в венозном кровотоке.

Недостатком настоящей работы видится то обстоятельство, что мы не смогли убедительно объяснить ряд фактов (увеличение количества D-димера на фоне действия ТК и его образование без усиления генерации тромбина в соответствующей группе животных), однако объективным остаётся установленный факт локального гемостатического действия ФМ при его системном введении, в том числе на фоне снижения коагуляционного потенциала.

ВЫВОД

Морфологические особенности прираневого гемостатического эффекта транексамовой кислоты и низкодозированного фибрин-мономера имеют ряд различий, несмотря на близость достигаемых результатов по минимизации кровопотери (в условиях фармакологически обусловленного подавления функции тромбоцитов).

Участие авторов. В.М.В., А.П.М. и И.И.Ш. — разработка концепции и дизайна, постановка экспериментальной модели, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Д.А.О., И.П.Б., В.В.Т., В.Е.Ч. и Д.В.К. — постановка экспериментальной модели, анализ и интерпретация данных. **Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ на реализацию научного проекта №18-415-220001 конкурса р_а — Конкурс проектов 2018 года фундаментальных научных исследований; поддержке ООО «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2007; 21 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.hoc.2006.11.004.
- Ho K.M., Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth. Intens. Care.* 2017; 45 (2): 166–176. DOI: 10.1177/0310057X1704500206.
- Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии.* Чита: Экспресс-издательство. 2010; 832 с. [Kuznik B.I. *Kletochnye i molekulyarnye mehanizmy reguljacji sistemy gemostaza v norme i patologii.* (Cellular and molecular regulation mechanisms of hemostasis system in health and disease.) Chita: Ehkspress-izdatel'stvo. 2010; 832 p. (In Russ.)]
- Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. *Геморрагические и тромботические заболевания у детей и подростков.* Ново-

сибирск: Наука. 2018; 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Ju., Kudlaj D.A. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya u detej i podrostkov.* (Hemorrhagic and thrombotic diseases in childhood and adolescence.) Novosibirsk: Nauka. 2018; 524 p. (In Russ.)]

5. Panteleev M.A., Dashkevich N.M., Ataulakhov F.I. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb. Res.* 2015; 136 (4): 699–711. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.025.

6. Hoffman M.M., Monroe D.M. Rethinking the coagulation cascade. *Curr. Hematol. Rep.* 2005; 4 (5): 391–396. PMID: 16131441.

7. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., Лычёва Н.А., Кудинов А.В., Белозерская Г.Г., Киселёв В.И. Системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени. *Сибирский науч. мед. ж.* 2019; 39 (1): 6–12. [Momot A.P., Vdovin V.M., Shakhmatov I.I., Tolstokorov I.G., Orekhov D.A., Shevchenko V.O., Lycheva N.A., Kudinov A.V., Belozerskaya G.G., Kiselev V.I. Systemic hemostatic and prothrombotic effects of fibrin-monomer in experiment with dosed liver therapy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 39 (1): 6–12. (In Russ.)] DOI: 10.15372/SSMJ20190101.

8. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., Шахматов И.И., Лычёва Н.А., Белозерская Г.Г. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при дозированной травме печени в эксперименте. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 257–263. [Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Tolstokorov I.G., Shevchenko V.O., Krasnyukova V.O., Shakhmatov I.I., Lycheva N.A., Belozerskaya G.G. Time-dependent systemic hemostatic effects of fibrin monomer in controlled liver injury in the experiment. *Kazan Medical Journal.* 2019; 100 (2): 257–263. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2019-257.

9. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Лычёва Н.А., Шевченко В.О., Шахматов И.И., Красюкова В.О., Фогт Э.В. Системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при ингибировании агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте. *Бюлл. сибирской мед.* 2020; 19 (1): 36–42. [Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Tolstokorov I.G., Lycheva N.A., Shevchenko V.O., Shakhmatov I.I., Krasnyukova V.O., Fogt E.V. Experimental study of systemic hemostatic effects of fibrin monomer in inhibition of platelet aggregation function. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020; 19 (1): 36–42. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-36-42.

10. Hunt B.J. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia.* 2015; 70 (Suppl. 1): 50–53. DOI: 10.1111/anae.12910.

11. Ramirez R.J., Spinella P.C., Bochicchio G.V. Tranexamic acid update in trauma. *Crit. Care Clin.* 2017; 33 (1): 85–99. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.004.

12. Kyoung-Jin P., Eui-Hoon K., Hee-Jin K., Sun-Hee K. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31 (3): 143–147. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.3.143.

13. Момот А.П., Вдовин В.М., Орехов Д.А., Бобров И.П., Шахматов И.И., Момот Д.А., Белозерская Г.Г., Кузнецова Д.В., Чернущев В.Е., Теряев В.В. Влияние экзогенного фибрина-мономера на гемостатический потенциал и фибринообразование в об-

ласти дозированной травмы печени на фоне введения гепарина в эксперименте. *Патогенез*. 2020; 18 (4): 32–42. [Momot A.P., Vdovin V.M., Orekhov D.A., Bobrov I.P., Shakhmatov I.I., Momot D.A., Belozerskaya G.G., Kuznetsova D.V., Chernus' V.E., Teryuayev V.V. Effect of exogenous fibrin monomer on hemostatic potential and fibrin formation in the area of controlled liver injury on the background of heparin administration in the experiment. *Pathogenez*. 2020; 18 (4): 32–42. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.32-42.

14. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012; 472–473. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvenih sredstv*. Chast' pervaja. (Guidelines for pre-clinical drug trial. Part 1.) Ed. by A.N. Mironova. M.: Grif and K. 2012; 472–473. (In Russ.)]

15. Зиганшин А.У. Новые антиагреганты — блокаторы тромбоцитарных P₂-рецепторов. *Казанский мед. ж.* 2010; 91 (1): 73–79. [Ziganshin A.U. New antiaggregants — blockers of platelet P₂-receptors. *Kazan Medical Journal*. 2010; 91 (1): 73–79. (In Russ.)]

16. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. *Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови: факты и концепции*. М.: Медицина. 1989; 256 с. [Zerbino D.D., Lukasevich L.L. *Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertvyvanie krovi: fakty i koncepcii*. (Disseminated intravascular coagulation: facts and concepts.) M.: Meditsina. 1989; 256 p. (In Russ.)]

17. Вдовин В.М., Бобров И.П., Шахматов И.И., Момот А.П. Морфологические последствия системного применения фибрин-мономера в условиях подавления гемостатического и усиления фибринолитического потенциалов при дозированной травме печени в эксперименте. *Бюлл. мед. науки*. 2021; (1): 74–87. [Vdovin V.M., Bobrov I.P., Shakhmatov I.I., Momot A.P. Morphological consequences of systemic application of fibrin monomer in conditions of hemostatic potential suppression and fibrinolytic potential amplification in dosed liver injury in experiment. *Vyulleten' meditsinskoj nauki*. 2021; (1): 74–87. (In Russ.)]

18. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Под ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Хохлова. Выпуск XVIII. М.: Видокс. 2017; 471–790. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema)*. (Federal guidelines on the use of medicines (formulary system.) Ed. by A.G. Chuchalin, A.L. Hohlov. Vol. XVIII. M.: Vidoks. 2017; 471–790. (In Russ.)]

19. Adams S.A., Kelly S.L., Kirsch R.E., Robson S.C., Shephard E.G. Role of neutrophil membrane proteases in fibrin degradation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1995; 6: 693–702. DOI: 10.1097/00001721-199512000-00001.

20. Bach-Gansmo E.T., Halvorsen S., Godal H.C., Skjonsberg O.H. D-dimers are degraded by human neutrophil elastase. *Thromb. Res*. 1996; 82 (2): 177–186. DOI: 10.1016/0049-3848(96)00064-3.

Исследование метаболических нарушений у крыс при воздействии гипобарической гипоксии и разработка подходов коррекции путём одновременного воздействия на разные звенья патогенеза

Ирина Ивановна Сёмина^{1*}, Африда Загитовна Байчурина¹,
Елена Владимировна Шиловская¹, Надия Анверовна Тихонова²,
Дмитрий Олегович Никитин¹, Екатерина Владимировна Бегичева³,
Амина Гаязовна Овчинникова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Госпиталь для ветеранов войн, г. Казани, Россия;

³Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Исследовать показатели метаболических изменений в крови и структурах мозга крыс после воздействия гипобарической гипоксии и определить возможные фармакологические пути коррекции этих изменений.

Методы. Гипобарическую гипоксию у крыс моделировали в течение 30 мин в барокамере, имитируя подъём на высоту 8500 м. Через 3 и 24 ч после гипоксии в сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, содержание глюкозы, общего белка, триглицеридов, холестерина, β -липопротеидов, железа, мочевой кислоты. В гиппокампе и фронтальной коре мозга исследовали уровень малонового диальдегида. Изучение влияния на эти показатели 2-хлорэтоксиприл-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида (1 мг/кг) и пирацетама (100 мг/кг) осуществляли при их внутривенном введении за 40 мин до гипоксии и через 1 ч после извлечения крыс из барокамеры. Статистическую обработку проводили с использованием программы GraphPad prism 8.0.1 с вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты. Гипобарическая гипоксия вызывала у крыс развитие гиперферментемии и дислипидемии — через 3 ч в сыворотке крови крыс повышалась активность практически всех исследуемых ферментов, уменьшалось содержание триглицеридов и увеличивалась концентрация холестерина; в гиппокампе и фронтальной коре мозга возрастало содержание малонового диальдегида. Через 24 ч после гипоксии был отмечен повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови и малонового диальдегида в структурах мозга. Применение 2-хлорэтоксиприл-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида предупреждало развитие гиперферментемии, дислипидемии и корригировало повышенный через 24 ч уровень креатинфосфокиназы; при обоих режимах введения снижало содержание малонового диальдегида. Пирацетам проявил небольшой эффект только при профилактическом введении, предотвращая повышение в крови активности щелочной фосфатазы и уровня холестерина.

Вывод. Выявленная эффективность 2-хлорэтоксиприл-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида и изученный ранее его комплексный механизм действия дают основание рассматривать этот препарат как потенциальное лекарственное средство для профилактики гипоксических нарушений и ускорения адаптации к высотной гипоксии.

Ключевые слова: гипобарическая гипоксия, гиперферментемия, дислипидемия, малоновый диальдегид, комплексный механизм действия лекарств, 2-хлорэтоксиприл-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразид.

Для цитирования: Сёмина И.И., Байчурина А.З., Шиловская Е.В., Тихонова Н.А., Никитин Д.О., Бегичева Е.В., Овчинникова А.Г. Исследование метаболических нарушений у крыс при воздействии гипобарической гипоксии и разработка подходов коррекции путём одновременного воздействия на разные звенья патогенеза. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 654–662. DOI: 10.17816/KMJ2021-654.

Study of metabolic disorders in rats under exposure to hypobaric hypoxia and development of correction approaches by simultaneous action on different elements of pathogenesis

I.I. Semina¹, A.Z. Baychurina¹, E.V. Shilovskaya¹, N.A. Tikhonova², D.O. Nikitin¹, E.V. Begicheva³, A.G. Ovchinnikova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Hospital for War Veterans, Kazan, Russia;

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the indicators of metabolic changes in the blood and brain structures of rats after exposure to hypobaric hypoxia and to determine possible pharmacological approaches to correction these changes.

Methods. Hypobaric hypoxia in rats was simulated for 30 minutes in a pressure chamber, simulating an ascent to 8500 m. 3 and 24 hours after hypoxia, the activity of alanine aminotransferase, aspartic aminotransferases, alkaline phosphatase, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, the content of glucose, total protein, triglycerides, cholesterol, β -lipoproteins, iron and uric acid were determined in the blood serum. The level of malondialdehyde in the hippocampus and frontal cortex was examined. The studies of the effect of 2-chloroethoxy-aryl-dimethyl-aminophenylphosphorylaceto-hydrazide (САРАН) (1 mg/kg) and Piracetam (100 mg/kg) after intraperitoneal injection 40 minutes before hypoxia and 1 hour after removing the rats from the pressure chamber were carried out. Statistical analysis was carried out using the GraphPad Prism software version 8.0.1, and the Student's t-test was used to test statistical significance.

Results. After 3 hours of hypobaric hypoxia, rats showed hyperenzymemia and dyslipidemia, the activity of almost all studied enzymes in the blood serum of rats was increased, the content of triglycerides was decreased, and the concentration of cholesterol was increased, the content of malondialdehyde in the hippocampus and frontal cortex was increased. In 24 hours after hypoxia, an increased level of creatine phosphokinase in the blood serum and malondialdehyde in the brain structures were noted. The use of 2-chloroethoxy-aryl-dimethyl-aminophenylphosphorylaceto-hydrazide prevented the development of hyperenzymemia, dyslipidemia and corrected the increased level of creatine phosphokinase after 24 hours; in both modes of administration, it reduced the serum level of malondialdehyde. Piracetam showed little effect only when administered prophylactically, preventing an increase in serum alkaline phosphatase activity and cholesterol levels.

Conclusion. The revealed efficacy of 2-chloroethoxy-aryl-dimethyl-aminophenylphosphorylaceto-hydrazide and its previously studied complex mechanism of action suggest that 2-chloroethoxy-aryl-dimethyl-aminophenylphosphorylaceto-hydrazide is a potential drug for the prevention of hypoxic disorders and acceleration of adaptation to high-altitude hypoxia.

Keywords: hypobaric hypoxia, hyperenzymemia, dyslipidemia, malondialdehyde, complex mechanism of drug action, 2-chloroethoxy-aryl-dimethyl-aminophenylphosphorylaceto-hydrazide, (САРАН).

For citation: Semina I.I., Baychurina A.Z., Shilovskaya E.V., Tikhonova N.A., Nikitin D.O., Begicheva E.V., Ovchinnikova A.G. Study of metabolic disorders in rats under exposure to hypobaric hypoxia and development of correction approaches by simultaneous action on different elements of pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 654–662. DOI: 10.17816/KMJ2021-654.

Актуальность. Гипоксия — ведущий патогенетический фактор многих заболеваний, она затрагивает все без исключения системы как на организменном, так и на субклеточном уровнях. В наибольшей степени от гипоксии в связи с высокой интенсивностью его метаболизма страдает головной мозг [1, 2]. Изменения, обусловленные нарушением метаболических процессов, накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызванными гипоксией различного генеза и интенсивности, становятся одними из ведущих патогенетических факторов ухудшения когнитивно-мнестических функций.

Гипобарическая гипоксия (ГГ) — основной синдром высотной болезни. Известно, что ат-

мосферный воздух на всех высотах на 21% состоит из кислорода, при подъёме на высоту атмосферное давление падает, снижается парциальное давление, существенно уменьшается уровень вдыхаемого кислорода. Это приводит к развитию гипоксического состояния, вызывая ряд патологических реакций, включая биохимические, молекулярные и геномные изменения, большинство из которых сосредоточены на головном мозге [3]. Кислородная недостаточность в структурах мозга приводит к развитию оксидативного стресса, запускающего процессы нейродегенерации с последующим нарушением функций нейротрансмиттерных систем [4] в первую очередь в гиппокампе и фронталь-

ном отделе коры головного мозга, что приводит к ухудшению памяти и процессов обучения [5].

Поскольку центральными нарушениями в патогенезе гипоксических повреждений являются изменения энергетических процессов, целостности мембранных структур и ферментных систем, необходимы профилактика и коррекция этих нарушений с помощью фармакологических веществ, способных направленно вмешиваться в процессы повышения устойчивости к гипоксическому воздействию, ускорять адаптацию и предупреждать нарушения функций мозга [6].

В настоящее время для лечения последствий гипоксического воздействия применяют антигипоксанты, повышающие устойчивость клеток к недостатку кислорода, антиоксиданты, способные нормализовать процессы ПОЛ, ноотропные средства, улучшающие функции мозга [7]. Учитывая многообразие механизмов развития гипоксических повреждений, широкий спектр неспецифических эффектов, зависящих от степени и последствий нарушений метаболизма в различных органах, необходимо применение препаратов, оказывающих одновременное воздействие на разные звенья патогенеза этих повреждений.

Ранее было показано, что инновационный препарат 2-хлорэтокси-арил-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразид (КАПАХ, принятая в России транслитерация английской аббревиатуры САРАН — от англ. 2-Chloroethoxy-aryl-dimethyl-AminophenylPhosphoryl AcetoHydrazide), находящийся на завершающей стадии доклинических исследований, обладает мультитаргетным механизмом действия, в эксперименте проявляет защитное действие при гипоксии различного генеза, предотвращает дегенерацию кортикальных нейронов крыс, подвергнутых гипоксическому воздействию [8]. Наиболее важна в спектре фармакологического действия КАПАХ его способность в широком диапазоне доз улучшать процессы памяти и обучения, нарушенные гипоксическим воздействием, выявленная в экспериментах на монгольских песчанках [9].

Цель. Учитывая вышесказанное и с целью проверки гипотезы об эффективности одновременного фармакологического воздействия на разные звенья патогенеза при гипоксии, мы сочли необходимым изучить целесообразность применения КАПАХ в предупреждении и коррекции нарушений, вызванных воздействием ГГ, и позиционировать его как потенциальное лекарственное средство с комплексным (мультитаргетным) механизмом действия для профи-

лактики и лечения высотной болезни и других патологических гипоксических состояний.

Материал и методы исследования. Эксперименты проведены на 120 крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–210 г, из которых были сформированы 12 групп по 10 животных. До начала экспериментов всех животных содержали в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ, утверждённых приказом Минздрава РФ №708н от 23.08.2010. Все исследования одобрены локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол №10 от 19.12.2017).

ГГ у крыс моделировали в течение 30 мин в барокамере (объём барокамеры 7,5 л, рассчитанный на одну крысу), имитируя подъём на высоту 8500 м со скоростью 500 м/мин [10].

Объектами исследования были потенциальный лекарственный препарат КАПАХ, находящийся на завершающей стадии доклинических испытаний, и ноотропный лекарственный препарат пирацетам в ампулах (АО «Органика», Россия).

Были проведены две серии экспериментов:

а) изучение биохимических показателей в сыворотке крови через 3 ч после воздействия гипоксии при профилактическом (за 40 мин до помещения крысы в барокамеру) введении препаратов;

б) изучение биохимических показателей в сыворотке крови через 24 ч после гипоксического воздействия при введении препаратов в режиме «лечения» через 1 ч после извлечения животного из барокамеры.

Отдельные группы составляли крысы, которых не подвергали воздействию ГГ (группа контрольных животных; группа крыс, которым вводили КАПАХ; группа крыс, которым вводили пирацетам). Забор крови у этих групп животных производили на тех же сроках.

Фармакологические агенты вводили однократно внутрибрюшинно: КАПАХ в дозе 1 мг/кг (1/1000 от LD_{50}^1 , является максимально эффективной при гипоксических воздействиях; пирацетам — в дозе 100 мг/кг, составляет 1/100

¹LD₅₀ — доза, при которой погибает 50% экспериментальных животных.

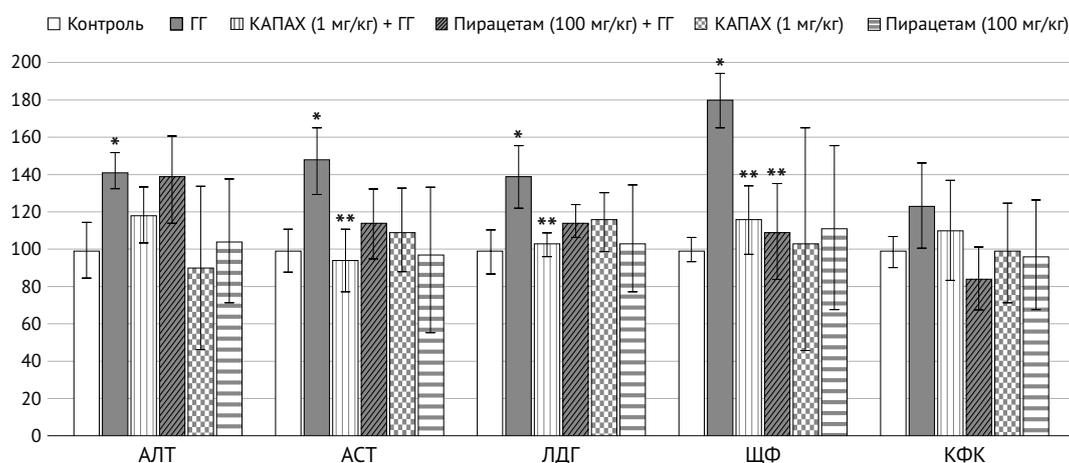


Рис. 1. Активность ферментов в сыворотке крови крыс через 3 ч после воздействия гипобарической гипоксии (ГГ) при введении 2-хлорэтокс-арил-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида (КАПАХ; 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и пирацетама (100 мг/кг внутривнутрибрюшинно) за 40 мин до помещения крысы в барокамеру. По оси абсцисс — названия ферментов; по оси ординат — активность ферментов (%) по отношению к контрольным значениям, принятым за 100%. Количество крыс в каждой группе n=10. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК — креатинфосфокиназа; *разница достоверна по отношению к контролю; **разница достоверна по отношению к ГГ.

от LD₅₀, стандартная доза как препарата сравнения, используемая в экспериментах). Крысам, подвергнутым ГГ (без коррекции КАПАХ или пирацетамом), и контрольным животным (без воздействия ГГ) в эквивалентном объёме вводили изотонический раствор натрия хлорида.

Через 3 ч (а) и 24 ч (б) у крыс из хвостовой вены забирали кровь для определения активности ферментов, после чего крыс декапитировали с использованием гильотины (установка НПО «Открытая наука») и забирали кровь для определения других биохимических показателей. Параллельно проводили быстрое выделение структур мозга (гиппокампа и фронтальной коры) для определения содержания малонового диальдегида (МДА).

Образцы сыворотки крови готовили путём отстаивания цельной крови при комнатной температуре для коагуляции и с последующим центрифугированием в течение 10 мин при 3000 об./мин. Активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтранспептидазы, а также содержание глюкозы, общего белка, триглицеридов, холестерина, β -липопротеидов, сывороточного железа и мочевой кислоты проводили на анализаторе Cobas Integra 400 Plus, Hoffman la Roche (Швейцария) с использованием моно-тестов той же фирмы согласно инструкции.

О накоплении МДА как основного маркера процесса ПОЛ в структурах мозга крыс судили по реакции с тиобарбитуровой кислотой согласно методу [11]. Определение проводили на спек-

трофотометре BioMate 3S (Thermo Scientific, США) при длине волны 532 нм. Количество МДА рассчитывали в мкМ/кг сырой ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы GraphPad prism 8.0.1 с вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты. На «высоте» 8500 м у животных отмечали признаки развития гипоксии: акроцианоз, учащение дыхания, снижение двигательной активности, увеличение количества дефекаций, развитие «бокового положения».

Острая гипоксия вызывала развитие гиперферментемии. Через 3 ч после воздействия ГГ в сыворотке крови крыс возрастала активность ферментов: аланинаминотрансферазы (ГГ 87,1 \pm 6,9 ед./л, контроль 61,7 \pm 7,5 ед./л при p=0,03), аспартатаминотрансферазы (ГГ 275,5 \pm 29,3 ед./л, контроль 185,5 \pm 23,5 ед./л при p=0,05), лактатдегидрогеназы (ГГ 3085,6 \pm 326,7 ед./л, контроль 2209,6 \pm 228,6 ед./л при p=0,02), щелочной фосфатазы (ГГ 44,8 \pm 3,5 ед./л, контроль 24,7 \pm 1,4 ед./л при p=0,015).

На рис. 1 представлена сравнительная оценка активности ферментов после воздействия ГГ на фоне профилактического введения препаратов, результаты которой для наглядности выражены в процентах.

Профилактическое применение КАПАХ предупреждало развитие вызванной ГГ гиперферментемии: активность всех исследованных ферментов не отличалась от показателей контрольных значений. На фоне введения пирацетама аналогичная тенденция была отмечена только в случае с щелочной фосфатазой, тогда

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс через 3 ч после воздействия гипобарической гипоксии (ГГ) и влияние на эти показатели 2-хлорэтоксид-арил-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида (КАПАХ) и пирацетама при введении за 40 мин до помещения животного в барокамеру

Группа животных	Количество в группе	Глюкоза, мм/л, М±m	Общий белок, г/л, М±m	Триглицериды, мм/л, М±m	Холестерин, мм/л, М±m	Холестерин/триглицериды, М±m	β-Липопротеиды, мг%, М±m	Мочевина, мм/л, М±m	Креатинин, мм/л, М±m	Железо, мм/л, М±m	Мочевая кислота, мм/л, М±m
Контроль	10	4,5±0,3	79,5±1,8	0,81±0,1	0,62±0,09	0,77±0,1	74,2±4,1	5,81±0,56	44,4±2,4	27,03±4,2	384,0±94,5
ГГ	10	4,6±0,3	81,7±2,5	0,53±0,06* p=0,04	0,84±0,05* p=0,03	1,66±0,3* p=0,01	68,3±5,1	5,00±0,46	45,3±1,7	27,7±3,8	433,2±10,7
КАПАХ (1 мг/кг) + ГГ	10	4,4±0,3	80,0±2,2	0,58±0,04	0,60±0,05** p=0,03	1,01±0,03** p=0,05	70,2±6,0	3,60±0,29** p=0,02	37,0±1,5** p=0,015	22,4±2,1	350,3±101,2
Пирацетам (100 г/кг) + ГГ	10	4,3±0,3	79,6±1,9	0,54±0,06	0,55±0,05** p=0,03	1,05±0,17	70,4±4,2	5,03±0,32	44,9±2,6	24,2±3,5	424,7±127,1
КАПАХ (1 мг/кг)	10	4,7±0,4	76,4±2,1	0,76±0,2	0,68±0,05	0,89±0,1	73,2±4,1	6,10±0,62	48,0±0,51	28,7±4,1	350,7±80,2
Пирацетам (100 мг/кг)	10	4,6±0,3	78,5±2,1	0,71±0,2	0,72±0,09	0,87±0,3	69,2±3,8	5,61±0,42	46,2±0,31	29,4±4,5	381±73,1

Примечание: *разница достоверна относительно контроля; **разница достоверна относительно ГГ.

как активность других ферментов не отличалась от таковых у крыс с ГГ.

Результаты исследования других биохимических показателей, представленные в табл. 1, показывают, что через 3 ч после гипоксического воздействия в сыворотке крови крыс развивалась дислипидемия: уменьшилось содержание триглицеридов и увеличилась концентрация холестерина, что сопровождалось увеличением соотношения холестерин/триглицериды. Изменений остальных показателей сыворотки крови после воздействия ГГ (мочевины, креатинина, мочевой кислоты, белка, глюкозы, β-липопротеидов, железа и билирубина) на этом сроке наблюдения нами не выявлено.

Профилактическое введение КАПАХ предупреждало повышение уровня холестерина и изменение коэффициента холестерин/триглицериды в сыворотке крови. Кроме того, на фоне применения КАПАХ у крыс отмечено снижение содержания мочевины и креатинина по сравнению с группой ГГ. Применение пирацетама также вызывало нормализацию содержания холестерина, но показатели соотношения холестерин/триглицериды при этом не отличались от таковых в группе крыс, подвергнутых воздействию ГГ.

Результаты второй серии экспериментов продемонстрировали, что через 24 ч после воздействия ГГ в крови крыс был отмечен только повышенный уровень креатинфосфокиназы, показатели активности остальных ферментов не отличались от контрольных (табл. 2). Применение КАПАХ после гипоксии приводило к нормализации активности креатинфосфокиназы, повышенной при гипоксическом воздействии.

Что касается биохимических показателей крови, то через 24 ч после ГГ нами не было выявлено каких-либо различий между опытными и контрольными значениями, в том числе в показателях триглицеридов и холестерина, изменение которых было отмечено через 3 ч после воздействия гипоксии.

Следует отметить, что введение КАПАХ и пирацетама крысам без воздействия гипоксии не вызывало изменений активности ферментов и других биохимических показателей сыворотки крови (см. табл. 1 и 2).

Оксидативный стресс — одно из ключевых звеньев в патогенезе ГГ и других видов гипоксий, в первую очередь он затрагивает структуры головного мозга. Исследование содержания основного маркера активации процесса ПОЛ — МДА — в гиппокампе и фронтальной коре мозга крыс через 3 ч после воздействия ГГ показало существенное повышение

Таблица 2. Активность ферментов крови крыс через 24 ч после воздействия гипобарической гипоксии (ГГ) и влияние на эти показатели 2-хлорэтокси-арил-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида (КАПАХ) и пирацетама при введении через 1 ч после извлечения крысы из барокамеры

Группа животных	Аланинаминотрансфераза, ед./л, М±m	Аспаратаминотрансфераза, ед./л, М±m	Лактатдегидрогеназа, ед./л, М±m	Креатинфосфокиназа, ед./л, М±m	γ-Глутамилтранспептидаза, ед./л, М±m
Контроль	67,37±7,90	107,37±17,91	2336,3±240,5	794,5±72,7	1,65±0,36
ГГ	77,21±13,69	134,78±23,59	2639,8±182,4	1248±109,2* p=0,01	1,46±0,44
ГГ + КАПАХ (1 мг/кг)	64,86±6,85	132,75±18,1	2131,9±286,6	867,6±100,4** p=0,03	2,92±0,71
ГГ + пирацетам (100 мг/кг)	66,75±7,35	128,75±19,1	2224,7±344,4	1195,8±119,4*	2,74±0,91
КАПАХ (1 мг/кг)	72,35±10,07	119,48±19,49	2578,0±470,1	706,2±150,9	2,57±0,27
Пирацетам (100 мг/кг)	69,47±8,90	127,35±27,91	2435,3±280,5	786,5±79,7	1,85±0,39

Примечание: *разница достоверна относительно контроля; **разница достоверна относительно ГГ.

его содержания по сравнению с контрольными животными: во фронтальной коре — в 1,9 раза (51,4±3,7 мкмоль/кг) при $p=0,05$ относительно контрольных крыс (27,4±2,1 мкмоль/кг); в гиппокампе — в 1,7 раза (44,2±2,8 мкмоль/кг) при $p=0,01$ относительно контрольных крыс (25,8±1,9 мкмоль/кг). Профилактическое введение КАПАХ уменьшало накопление МДА в обеих исследованных структурах: во фронтальной коре в 1,4 раза (39,4±1,9 мкмоль/кг), $p=0,03$ относительно ГГ; в гиппокампе — в 1,5 раза (29,3±2,6 мкмоль/кг), $p=0,02$ относительно ГГ. Профилактическое введение пирацетама (100 мг/кг) не приводило к достоверному снижению уровня этого показателя по сравнению с животными после воздействия ГГ.

Обсуждение. ГГ — кардинальный признак разряженной среды, которая бывает результатом снижения барометрического давления при подъеме на высоту, понижения парциального давления и уровня кислорода во вдыхаемом воздухе, что приводит к широкому спектру неспецифических эффектов в отношении различных органов. В первую очередь и в большей степени страдает головной мозг. Исследованиями показано, что ГГ, возникающая на высоте выше 2500 м, приводит к уменьшению количества нервных клеток во фронтальной коре и гиппокампе, растворению хроматина в нейронах фронтальной коры [12]. Развивающийся окислительный стресс и сопутствующие метаболические нарушения, приводят к нарушению памяти и когнитивных функций [6, 12].

Данные литературы свидетельствуют, что наиболее существенные изменения метаболизма происходят в первые часы периода восстановления после окончания гипоксического

воздействия [13, 14], поэтому на первом этапе исследований мы изучили изменения некоторых биохимических показателей через 3 ч после воздействия гипоксии.

На этом сроке отмечена выраженная гиперферментемия, проявившаяся повышением активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, что связывают с повышением пассивной проницаемости биологических мембран, их дезорганизацией, приводящей к выходу ферментов в межклеточную жидкость и кровь, что вызывает нарушения обмена веществ и вторичную гипоксическую альтерацию тканей [15].

Нарушение целостности клеточных мембран и выход в кровь ферментов сопровождалось повышением содержания холестерина, снижением уровня триглицеридов и увеличением соотношения холестерин/триглицериды. Известно, что активация липолиза при гипоксии происходит в результате повышения активности липаз и развившегося ацидоза [3], что сопровождается накоплением избытка кетонных тел и высших жирных кислот. Последние могут оказывать разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, тем самым усугубляя гипоксию [16].

Среди механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран клеток и дезинтеграции различных биосистем в условиях гипоксии, необходимо выделить, прежде всего, активацию свободнорадикального окисления липидов [6, 17]. Мозг наиболее уязвим и чувствителен к интенсификации этого процесса [5, 18], и нами также было отмечено значительное повышение содержания МДА, основного мар-

кёра ПОЛ, в гиппокампе и фронтальной коре мозга крыс после воздействия ГГ.

Таким образом, анализ полученных нами на первом этапе результатов показал, что через 3 ч после 30-минутного воздействия ГГ развиваются многочисленные биохимические изменения в звеньях патогенеза, что свидетельствует о необходимости комплексного медикаментозного подхода для их профилактики и коррекции.

На втором этапе исследований, через 24 ч после воздействия ГГ в сыворотке крови крыс произошла нормализация многих биохимических показателей, но был отмечен повышенный уровень креатинфосфокиназы, активность которой в отличие от других ферментов не изменялась на ранней стадии. Возникает вопрос, почему активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови повысилась только через 24 ч, тогда как высокое содержание других ферментов, обусловленное выходом в кровь из-за повреждения клеточных мембран при ГГ, к этому времени уже нормализовалось.

По-видимому, этот эффект обусловлен тем, что креатинфосфокиназа служит ферментом энергетического обмена, и при гипоксическом воздействии её содержание в крови компенсаторно повышается с целью обеспечения клеток энергией в условиях дефицита кислорода [14, 19], но это действие развивается позднее 3 ч после гипоксии, поэтому на раннем этапе восстановительного периода этих изменений мы не увидели. Следует также подчеркнуть, что через 24 ч после воздействия ГГ у крыс не произошло восстановления содержания МДА в исследуемых структурах головного мозга, уровень этого маркера процесса ПОЛ оставался по-прежнему повышенным в гиппокампе и фронтальной коре по сравнению с крысами контрольной группы.

Относительно быстрое восстановление большинства метаболических показателей не служит доказательством восстановления всего организма и его функционирования, подтверждением чего является развитие неврологического дефицита в ранние и отдалённые сроки периода восстановления [13, 14]. По этой причине для повышения устойчивости к гипоксическому воздействию и ускорению процессов адаптации необходимо направленное применение лекарственных средств.

Способность КАПАХ предупреждать развитие гиперферментемии при применении в режиме профилактики может быть результатом доказанного нами ранее мембраностабилизирующего действия этого вещества [20], существенно ослабляющего влияние гипоксии. Этот же механизм, по-видимому, играет опре-

делённую роль в эффективности КАПАХ при введении в режиме «лечения» последствий ГГ, снижение повышенного содержания креатинфосфокиназы в крови приводит к адекватному энергообеспечению организма при ГГ.

Профилактическое введение КАПАХ предупреждало также повышение содержания в крови холестерина и приводило к нормализации показателя холестерин/триглицериды, то есть уменьшало выраженность дислипидемических расстройств, развившихся после воздействия ГГ. Кроме того, у животных, которым до воздействия гипоксии был введён КАПАХ, в крови зарегистрировано снижение содержания мочевины и креатинина по сравнению с гипоксическими животными. Этот фактор может свидетельствовать о том, что под влиянием препарата во время гипоксии, возможно, снижается интенсивность энергопотребления путём угнетения мочевинообразования, что может служить защитой клетки при гипоксии и ишемии [14, 21].

Особую ценность имеет способность КАПАХ снижать уровень основного маркера процесса ПОЛ — МДА — во фронтальной коре и гиппокампе. Как уже было упомянуто выше, накопление продуктов ПОЛ в гиппокампе и фронтальной коре приводит к ухудшению памяти и когнитивных функций, а постоянный высокий их уровень приводит к развитию нейродегенеративных процессов [22]. Возможными механизмами снижения содержания МДА при введении КАПАХ может быть наличие у него как собственно антиоксидантных свойств [9], так и мембраностабилизирующего действия [9, 20]. Кроме того, нельзя исключить выявленную ранее способность КАПАХ взаимодействовать с глициновыми участками NMDA-рецепторов, тем самым модулируя высвобождение внеклеточного глутамата и накопление ионов кальция, запускающих процесс перекисидации при гипоксии [8].

Следует отметить, что препарат сравнения пираретам заметно уступал по эффективности КАПАХ на данной модели: в меньшей степени уменьшал гиперферментемию, не устранял вызванную гипоксией дислипидемию и не вызывал снижения уровня МДА в гиппокампе и фронтальной коре.

Использование нами широко применяемого в клинической практике лекарственного средства пираретама в качестве препарата сравнения обусловлено наличием у него антигипоксических свойств, способности корректировать нарушенные метаболические процессы и улучшать процессы памяти и обучения [23].

Способность КАПАХ снижать вызванную ГГ интенсивность процессов ПОЛ в структурах мозга с одновременной коррекцией метаболических нарушений в сыворотке крови крыс даёт возможность позиционировать его как потенциальное лекарственное средство с комплексным механизмом действия для профилактики гипоксических нарушений и ускорения адаптации к высотной гипоксии.

Подводя итоги настоящего исследования, мы можем сделать заключение о необходимости использования при ГГ лекарственных средств с комплексным механизмом действия, способных одновременно оказывать действие на разные звенья патогенеза гипоксии.

ВЫВОД

Выявленная эффективность 2-хлорэтоксипарил-диметил-аминофенилфосфорил-ацетогидразида и изученный ранее его комплексный механизм действия дают основание рассматривать этот препарат как потенциальное лекарственное средство для профилактики гипоксических нарушений и ускорения адаптации к высотной гипоксии.

Участие авторов. И.И.С. — концепция и дизайн исследования, написание текста; А.З.Б. — общий анализ полученных данных, обзор литературы; Е.В.Ш. — проведение экспериментов, обработка полученных результатов; Н.А.Т. — анализ полученных данных в части биохимических исследований; Д.О.Н. — представление полученных результатов в виде таблиц и рисунков, список литературы; Е.В.Б. — проведение биохимических экспериментов; А.Г.О. — обработка и анализ полученных результатов в части исследования перекисного окисления липидов.

Источник финансирования. Исследования выполнены в рамках государственного задания МЗ РФ «Соединения на основе четырёхкоординированного атома фосфора — оптимальная платформа для создания лекарственных препаратов с комплексным механизмом действия для лечения когнитивных нарушений» (2021–2023).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и её фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011; 9 (3): 31–48. [Zarubina I.V. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2011; 9 (3): 31–48. (In Russ.)]

2. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.C., Peng I.C., Wang C.Y., Tsai S.J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J. Biomed. Sci.* 2020; 27 (1): 63–81. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.

3. Woods D.R., O'Hara J.P., Boos C.J., Hodgkinson P.D., Tsakirides C., Hill N.E., Jose D., Hawkins A., Phillipson K., Hazlerigg A., Arjomandkhan N., Gallagher L., Holdsworth D., Cooke M., Donald N., Green C., Mellor A. Markers of physiological stress during exercise under conditions of normoxia, normobaric hypoxia, HH, and genuine high altitude. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017; 117 (5): 893–900. DOI: 10.1007/s00421-017-3573-5.

4. Wang X.B., Hou Y., Li Q.Y., Li X., Wang W., Ai X., Kuang T., Chen X., Zhang Y., Zhang J., Hu Y., Meng X. Rhodiola crenulata attenuates apoptosis and mitochondrial energy metabolism disorder in rats with HH-induced brain injury by regulating the HIF-1 α /microRNA 210/ISCU1/2(COX10) signaling pathway. *J. Ethnopharmacol.* 2019; 241: 111801. DOI: 10.1016/j.jep.2019.03.028.

5. Hernández R., Blanco S., Peragón J., Pedrosa J.Á., Peinado M.Á. Hypobaric hypoxia and reoxygenation induce proteomic profile changes in the rat brain cortex. *Neur. Mol. Med.* 2013; 15 (1): 82–94. DOI: 10.1007/s12017-012-8197-7.

6. Li N., Li Q., Bai J., Chen K., Yang H., Wang W., Fan F., Zhang Y., Meng X., Kuang T., Fan G. The multiple organs insult and compensation mechanism in mice exposed to hypobaric hypoxia. *Cell. Stres. Chaperon.* 2020; 25: 779–791. DOI: 10.1007/s12192-020-01117-w.

7. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты — недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекц. бол.* 2020; 18 (2): 97–103. [Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infektsionnye bolezni.* 2020; 18 (2): 97–103. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102.

8. Семина И.И., Тихонова Н.А., Байчурина А.З., Тарасова Р.И., Павлов В.А., Гараев Р.С., Шилловская Е.В. Нейропротективное действие КАПАХ, представляющего нового класса ноотропов — неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений. *Вест. РАМН.* 1999; (3): 32–36. [Semina I.I., Tihonova N.A., Baichurina A.Z., Tarasova R.I., Pavlov V.A., Garaev R.S., Shilovskaya E.V. The neuroprotective effect of CAPAN, a representative of a new class of nootropics — non-anticholinesterase organophosphorus compounds. *Vestnik RAMN.* 1999; (3): 32–36. (In Russ.)]

9. Семина И.И., Байчурина А.З. Разработка новых потенциальных лекарственных средств с психотропной активностью среди фосфорилацетогидразидов и других производных фосфорилированных карбоновых кислот — приоритетное направление казанской школы психофармакологов. *Казанский мед. ж.* 2016; 97 (1): 148–155. [Semina I.I., Baychurina A.Z. Development of new potential drugs with psychotropic activity among phosphorylaceto-hydrazides and other phosphorylated carboxylic acids derivatives - priority area of Kazan school of psychopharmacologists. *Kazan Medical Journal.* 2016; 97 (1): 148–155. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-148.

10. Лосев А.С., Алыбаев А.М., Карпова Т.Д. Восстановление после острой гипобарической гипоксии как метод изучения антигипоксической активности химических соединений. В сб.: *Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации.* М.: АМН СССР. 1986; 54–67. [Losev A.S., Alybaev A.M., Karpova T.D. Vosstanovlenie posle ostroj gipobaricheskoy gipoksii kak metod

izucheniya antigipoksicheskoy aktivnosti himicheskikh soedinenij. In: *Farmakologicheskaya regulyaciya sostoyanij dezadaptacii*. (Pharmacological regulation of maladjustment states.) М.: AMN SSSR. 1986; 54–67. (In Russ.)]

11. Стальная И.Д., Гаршвили Т.Г. *Определение малонового диальдегида (МДА) в биохимии*. М.: Медицина. 1977; 66–68. [Stal'naya I.D., Garshvili T.G. *Opredelenie malonovogo dial'degida (MDA) v biohimii*. М.: Medicina. 1977; 66–68. (In Russ.)]

12. Liu P., Zou D., Chen K., Zhou Q., Gao Y., Huang Y., Zhu J., Zhang Q., Mi M. dihydromyricetin improves hypobaric hypoxia-induced memory impairment via modulation of SIRT3 signaling. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53: 7200–7212. DOI: 10.1007/s12035-017-0399-4.

13. Bärtsch P., Swenson E.R. Acute high-altitude illnesses. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (24): 2294–2302. DOI: 10.1056/NEJMcpl214870.

14. Xi D., Zhang R., Ye S., Liu F., Jiang P., Yu X., Xu J., Ma L., Cao H., Shen Y., Lin F., Wang Z., Li C. Alterations of human plasma proteome profile on adaptation to high-altitude. *J. Proteome Res.* 2019; 18 (5): 2021–2031. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00911.

15. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Ревякин А.О., Семёнов Х.Х., Болотова В.Ц., Дуля М.С. Теоретические основы фармакологических эффектов антигипоксантов. В кн.: *Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств*. М.: ИЦБТ ФМБА. 2017; 97 с. [Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., Revyakin A.O., Semenov H.H., Bolotova V.C., Dulya M.S. Teoreticheskie osnovy farmakologicheskikh effektivov antigipoksantov. In: *Biomedicinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv*. (Biomedical (pre-clinical) study of the antihypoxic activity of drugs.) М.: NCBT FMBA. 2017; 97 p. (In Russ.)]

16. Gangwar A., Sharma M., Singh K., Patyal A., Bhau-mik G., Bhargava K., Sethy N.K. Intermittent normobaric hypoxia facilitates high altitude acclimatization by curtail-

ing hypoxia-induced inflammation and dyslipidemia. *Eur. J. Physiol.* 2019; 471 (7): 949–959. DOI: 10.1007/s00424-019-02273-4.

17. Mylonis I., Simos G., Paraskeva E. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid *Metab. Cells.* 2019; 8 (3): 214–240. DOI: 10.3390/cells8030214.

18. Hou Y., Wang X., Chen X., Zhang J., Ai X., Liang Y., Yu Y., Zhang Y., Meng X., Kuang T., Hu Y. Establishment and evaluation of a simulated high-altitude hypoxic brain injury model in SD rats. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19: 2758–2766. DOI: 10.3892/mmr.2019.9939.

19. Bong S.M., Moon J.H., Nam K.H., Lee K.S., Chi Y.M., Hwang K.Y. Structural studies of human brain-type creatine kinase complexed with the ADP-Mg²⁺-NO₃ — creatine transition-state analogue complex. *FEBS Lett.* 2008; 582 (28): 3959–3965. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.10.039.

20. Семина И.Г., Семина И.И., Азанчеев Н.М., Шило-вская Е.В., Тарасова Р.И., Павлов В.А., Ильясов А.В., Федотов В.Д. К вопросу и мембранных механизмах действия ноотропных препаратов. *Биол. мембр.* 2001; 18 (5): 363–369. [Semina I.G., Semina I.I., Azancheev N.M., Shilovskaya E.V., Tarasova R.I., Pavlov V.A., Ilyasov A.V., Fedotov V.D. On the issue and membrane mechanisms of action of nootropic drugs. *Biol. Membr.* 2001; 18 (5): 363–369. (In Russ.)]

21. Li Y., Zhang Y., Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness. *Resp. Med.* 2018; 145: 145–152. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.004.

22. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2019; 24 (8): 1583–1603. DOI: 10.3390/molecules24081583.

23. Востриков В.В. Место пирacetama в современной клинической практике. *Обзор. клин. фарм. лек. терап.* 2017; 15 (1): 14–25. [Vostrikov V.V. Place of piracetam in the modern practice of medicine. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017; 15 (1): 14–25. (In Russ.)] DOI: 10.17816/RCF15114-25.

Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс

Зоя Ивановна Микашинович, Артём Викторович Ромашенко,
Инна Александровна Семенец*

Ростовский государственный медицинский университет,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Цель. Проанализировать биохимические сдвиги в клетках сердечной мышцы, печени и поджелудочной железы, а также установить их патогенетическую значимость при экспериментальной гиперхолестеринемии, вызванной алиментарным фактором.

Методы. Исследование проведено на 65 беспородных крысах-самцах. В процессе эксперимента животных разделили на группы: первая (контрольная, $n=30$) — животные, которых содержали на общем рационе вивария; вторая (экспериментальная, $n=35$) — животные, у которых моделировали алиментарную гиперхолестеринемия в течение 3 мес путём содержания на специальном рационе. По окончании эксперимента в тканях определяли концентрации пировиноградной кислоты, лактата, восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, используя биохимические методы. При помощи статистического t -критерия Стьюдента проверены экспериментальные данные выборок на нормальность распределения.

Результаты. Анализ показателей энергетического обмена у экспериментальных животных с гиперхолестеринемией относительно группы контроля выявил более низкий уровень пировиноградной кислоты в сердечной мышце ($0,29 \pm 0,03$ мкмоль/мг белка; $p \leq 0,05$) и печени ($0,25 \pm 0,02$ мкмоль/мг белка; $p > 0,001$). Во всех тканях зарегистрировано достоверно более высокое содержание уровня лактата, наиболее выраженное в печени ($6,73 \pm 0,6$ мкмоль/мг белка; $p \leq 0,001$). Полученные результаты указывают на преобладание в тканях анаэробного пути гликолиза и накопление недоокисленных продуктов. При исследовании ключевых ферментов глутатионного звена у животных с гиперхолестеринемией относительно данных контроля установлена более низкая активность глутатионредуктазы в поджелудочной железе ($0,52 \pm 0,05$ мкмоль/мг белка/мин; $p \leq 0,001$), а также более высокая её активность в печени ($0,297 \pm 0,03$ мкмоль/мг белка/мин; $p \leq 0,001$) и сердце ($13,58 \pm 1,4$ мкмоль/мг белка/мин; $p > 0,001$). Активность глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона во всех органах практически не изменилась, или различия были недостоверны. Данная тенденция указывает на нарушение работы системы антиоксидантной защиты и формирование окислительного стресса.

Вывод. Изменения метаболического звена адаптивно-компенсаторных реакций в клетках сердечной мышцы, печени и (наиболее выраженные) поджелудочной железе указывают на роль поджелудочной железы как органа-мишени в патогенезе алиментарной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, сердечная мышца, печень, поджелудочная железа.

Для цитирования: Микашинович З.И., Ромашенко А.В., Семенец И.А. Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 663–668. DOI: 10.17816/KMJ2021-663.

Effect of diet-induced hypercholesterolemia on metabolic processes in the heart, liver, and pancreas in rats

Z.I. Mikashinovich, A.V. Romashenko, I.A. Semenets
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To analyze the biochemical changes in the cells of the heart muscle, liver and pancreas, as well as to establish their pathogenetic significance in diet-induced experimental hypercholesterolemia.

Methods. The study was conducted on 65 outbred male rats. During the experiment, the animals were divided into groups: the first (control, n=30) — animals that were kept on a general vivarium diet; the second (experimental, n=35) — animals with diet-induced hypercholesterolemia for three months by keeping on a special diet. At the end of the experiment, the concentrations of pyruvic acid, lactate, reduced glutathione, the activity of glutathione reductase, and glutathione peroxidase were determined in the tissues by using biochemical methods. The Student's t-test was used for the experimental data of the samples after normality testing.

Results. The analysis of energy metabolism indicators in animals with hypercholesterolemia relative to the control group revealed a lower level of pyruvic acid in the heart muscle (0.29 ± 0.03 mmol/mg protein; $p \leq 0.05$) and liver (0.25 ± 0.02 mmol/mg protein; $p > 0.001$). A significantly higher lactate level was recorded in all tissues, most pronounced in the liver (6.73 ± 0.6 mmol/mg protein; $p \leq 0.001$). The results obtained indicate the predominance of the anaerobic glycolysis in the tissues and the accumulation of incomplete-oxidation products. The study of the key glutathione-linked enzymes in animals with hypercholesterolemia relative to the control showed a lower activity of glutathione reductase in the pancreas — 0.52 ± 0.05 mmol/mg protein/min ($p \leq 0.001$), as well as its higher activity in the liver — 0.297 ± 0.03 mmol/mg protein/min ($p \leq 0.001$) and heart — 13.58 ± 1.4 mmol/mg protein/min ($p > 0.001$). The activity of glutathione peroxidase and reduced glutathione in all organs remained practically unchanged, or the differences were insignificant. This trend indicates a violation of the antioxidant defense system and oxidative stress.

Conclusion. Changes in the metabolic link of adaptive-compensatory responses in the cells of the heart muscle, liver, and, most pronounced in the pancreas, indicate the role of the pancreas as a “target organ” in the pathogenesis of diet-induced hypercholesterolemia.

Keywords: hypercholesterolemia, heart muscle, liver, pancreas.

For citation: Mikashinovich Z.I., Romashenko A.V., Semenets I.A. Effect of diet-induced hypercholesterolemia on metabolic processes in the heart, liver, and pancreas in rats. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 663–668. DOI: 10.17816/KMJ2021-663.

Актуальность. В настоящее время остаётся открытым вопрос о «гиперхолестеринемии» как об одном из пусковых механизмов развития атеросклероза и патологии сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Тем не менее, нарушение холестерина гомеостаза можно рассматривать как стрессорный фактор, приводящий к дисбалансу регуляторных влияний на ведущие системы организма и изменяющий адаптивный потенциал организма [3].

В этой связи нужно полагать, что изменения ключевых метаболических процессов в ткани сердца, печени и поджелудочной железы при гиперхолестеринемии приводят к нарушению адаптивно-компенсаторных механизмов и формируют структурно-функциональные повреждения.

Известно, что степень повреждения клеточных структур зависит от реактивности организма и имеет свои особенности в различных органах. До настоящего времени нет чётких представлений о влиянии гиперхолестеринемии на метаболические межорганные взаимоотношения [4, 5], что необходимо для оценки патогенетической значимости органоспецифических сдвигов, требующих учёта при разработке комплексных схем медикаментозной коррекции, а также апробации новых диетических продуктов.

Существующие сведения, касающиеся механизмов нарушения холестерина гомеостаза, во многом носят противоречивый характер из-за неоднозначности методологических подходов и дизайна исследований [6–9], а также привлечения экспериментальных моделей, среди которых гиперхолестеринемии достигают экзогенным введением холестерина [10, 11]. Остаётся открытым вопрос об алиментарном происхождении гиперхолестеринемии и связанном с этим характере перестроек метаболических процессов в крови, органах и тканях.

Получение полезной информации возможно на основании создания адекватных моделей гиперхолестеринемии с использованием алиментарного фактора. Нами была разработана и использована в данном исследовании модель эссенциальной гиперхолестеринемии на основании составления высокожирового рациона (манная крупа, тростниковый сахар, сливочное масло, несолёное свиное сало), которая характеризовалась изменением липидного статуса и формированием дислипидемии, жировой инфильтрацией, нарушением структуры сосудистой стенки и клеточных элементов органов: набуханием стенок артериол и гиалинозом стенок отдельных сосудов [12].

В контроле клеточного метаболизма ключевая роль принадлежит узловым метаболитам

углеводно-энергетического обмена и глутатионовому звену антиоксидантной системы. Стабильная активность ключевых ферментов глутатионового звена служит основой надёжной антиоксидантной защиты, определяющей адаптивные возможности организма [13].

Цель. Проанализировать биохимические сдвиги в клетках сердечной мышцы, печени и поджелудочной железы и установить их патогенетическую значимость при экспериментальной гиперхолестеринемии, вызванной алиментарным фактором.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 65 беспородных крысах-самцах в возрасте 12 мес с массой тела 300 ± 50 г с сентября по ноябрь (включительно) 2020 г. на базе кафедры общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Проведение экспериментального исследования с использованием животных было согласовано и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №17/16 от 20.10.2016 г.).

В процессе эксперимента животные были разделены на две группы. В первую группу входили животные (контрольная группа, $n=30$), которых содержали на общем рационе вивария. У крыс второй группы (экспериментальная группа, $n=35$) индуцировали эссенциальную гиперхолестеринемию путём содержания животных в течение 3 мес на специальном рационе (манная крупа, тростниковый сахар, сливочное масло в пропорции 1:2:2, 1 раз в сутки индивидуально каждому животному давали 50 г белого несоленого свиного сала), а при достижении целевого уровня холестерина $3,83 \pm 0,31$ ммоль/л брали в эксперимент (контроль $2,2 \pm 0,2$ ммоль/л) [12].

По окончании срока эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом.

Соблюдая температурный режим 4°C , проводили извлечение сердца, печени и поджелудочной железы крысы, затем готовили гомогенат в соотношении 1:9 с охлаждённым изотоническим раствором натрия хлорида, центрифугировали при 3000 об./мин для осаждения крупных обломков клеток.

Концентрацию субстратов углеводно-энергетического обмена, уровень восстановленного глутатиона и активность ферментов глутатионового звена определяли спектрофотометрически на СФ U-2900. Концентрацию пировиноградной кислоты, определяли по про-

писи В.С. Камышникова (2009) [14], уровень лактата — по реакции с параоксидифенилом, описанной Л.А. Даниловой (2003) [15], концентрацию восстановленного глутатиона — по методу, предложенному Джорджем Л. Элманом (1959) [16], активность глутатионпероксидазы — по методу, описанному Л.А. Даниловой (2003) [15], активность глутатионредуктазы устанавливали по методике, предложенной Л.Б. Юсуповой (1989) [17].

Для произведения расчётов проводили определение концентрации общего белка по методу Лоури (1951) [18].

Для статистической оценки результатов эксперимента использовали пакет прикладной программы Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel Worksheet. После проверки распределения на нормальность о достоверности различий учитываемых показателей сравниваемых групп судили по величине *t*-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты проведённого исследования отображены в табл. 1.

При анализе показателей энергетического обмена у животных с эссенциальной гиперхолестеринемией относительно группы контроля выявлено снижение уровня пировиноградной кислоты в ткани сердечной мышцы на 25,5% ($p \leq 0,05$), в печени на 35,9% ($p < 0,001$) и недостоверное изменение его в поджелудочной железе. В то время как во всех тканях зарегистрировано достоверное повышение уровня лактата: в сердечной мышце — на 72,18% ($p < 0,001$), в печени — на 511,82% ($p < 0,001$), в поджелудочной железе — на 95,24% ($p < 0,001$).

Оценивая полученные результаты, необходимо отметить, что в тканях преобладает анаэробный путь гликолиза, и происходит накопление недоокисленных продуктов. Повышение уровня лактата отражает изменение взаимодействия между органами — сердцем, печенью и поджелудочной железой, что приводит к нарушению цикла Кори, реакций глюконеогенеза, процессов гемостаза и другим метаболическим сдвигам [19].

Известно, что баланс уровня восстановленного и окисленного глутатиона в клетках контролируется отношением ферментов глутатионредуктазы/глутатионпероксидазы [13]. При анализе ключевых ферментов у животных с гиперхолестеринемией относительно группы контроля в поджелудочной железе выявлено снижение активности глутатионредуктазы

Таблица 1. Биохимические изменения показателей в сердечной мышце, печени и поджелудочной железе у животных при эссенциальной гиперхолестеринемии ($M \pm m$, p)

Показатель	Первая группа (контрольная, n=30)			Вторая группа (гиперхолестериновая диета, n=35)		
	С	П	ПЖ	С	П	ПЖ
Пировиноградная кислота, мкмоль/мг белка	0,4±0,038	0,39±0,04	0,39±0,04	0,29±0,03 $p \leq 0,05$	0,25±0,02 $p > 0,001$	0,4±0,03 $p > 0,05$
Лактат, мкмоль/мг белка	2,66±0,24	1,1±0,1	3,15±0,29	4,58±0,47 $p < 0,001$	6,73±0,6 $p < 0,001$	6,15±0,57 $p < 0,001$
Восстановленный глутатион, мкмоль/мг белка	295,17±30,6	496,6±49,83	49,94±5,1	378,74±38,1 $p > 0,05$	642,2±63,8 $p > 0,05$	17,62±1,8 $p < 0,001$
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мг белка/мин	21,55±2,2	46,85±4,7	16,2±1,5	29,05±3,1 $p \geq 0,05$	45,49±4,6 $p > 0,05$	20,02±1,9 $p > 0,05$
Глутатионредуктаза, мкмоль/мг белка/мин	8,94±0,91	0,158±0,01	1,28±0,13	13,58±1,4 $p > 0,001$	0,297±0,03 $p < 0,001$	0,52±0,05 $p < 0,001$

Примечание: p — степень достоверности относительно показателей группы контроля (при $p \leq 0,05$ изменения достоверны); С — сердечная мышца; П — печень; ПЖ — поджелудочная железа.

на 59,38% ($p > 0,001$) и восстановленного глутатиона на 28,31% ($p > 0,05$) при недостоверном повышении активности глутатионпероксидазы на 23,58% ($p > 0,05$), что указывает на нарушение работы системы антиоксидантной защиты и формирование окислительного стресса.

Относительно контрольных животных в печени экспериментальной группы активность глутатионредуктазы увеличилась на 87,97% ($p > 0,001$), а в сердечной мышце на 51,9% ($p > 0,001$), в то время как активность глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона в обоих органах практически не изменились ($p > 0,05$). Данная тенденция может быть связана с тем, что в миоцитах есть запас небольшого количества O_2 , поступающего методом диффузии из капилляров. Полученные данные указывают на напряжённую работу антиоксидантной системы, направленную на восстановление пула глутатиона.

На наш взгляд, полученные данные отражают особенности патогенеза гиперхолестеринемии и разную роль исследуемых органов в организации адаптивно-компенсаторных реакций организма.

Следует обратить внимание, что высокий уровень лактата, особенно выраженный в печени, может, в том числе, быть связан с накоплением макрофагов, в активированном состоянии вырабатывающих фактор некроза опухоли, который в свою очередь влияет на метаболизм липидов [20], способствует накоплению активных форм кислорода и стимулирует перекисное окисление липидов [21].

За кислению среды из-за избыточного количества лактата и, следовательно, развитие гипоксии в печени могут провоцировать не-

алкогольную жировую болезнь, включающую жировой гепатоз и стеатогепатит [9].

В свою очередь накопление лактата в сердце сопровождается «локальным закислением», что приводит к нарушению микроциркуляции, недостаточному поступлению кислорода, нарушению систолической функции и дефекту диастолы [21]. Эти процессы в кардиомиоцитах индуцируют апоптоз, запуская каспазный каскад, активируют катаболизм белков, что приводит к накоплению токсических продуктов.

В результате окислительного стресса растёт уровень прооксидантов и эндотоксинов, которые с током крови попадают в кишечник и поджелудочную железу.

В поджелудочной железе снижение водородного показателя (рН), вызванное накоплением лактата, чревато активацией протеолитических ферментов, самоперевариванием, морфологическими изменениями, приводящими к некрозу клеточных элементов и липоматозу стромы [9].

Обращает на себя внимание, что в поджелудочной железе наиболее выражено снижение пула восстановленного глутатиона, тогда как в сердце и печени наоборот усиливается работа глутатионового звена антиоксидантной системы.

Известна особая чувствительность клеток поджелудочной железы к недостатку кислорода, хотя это же относится и к сердечной мышце, но выраженное истощение запасов глутатиона и снижение интенсивности его восстановления в глутатионредуктазной реакции указывают на особую ранимость панкреатитов в условиях нарушения холестерина гомеостаза и выдвигают поджелудочную железу как орган-мишень на первый план.

ВЫВОД

Изменения метаболического звена адаптивных реакций в исследуемых органах характеризуются усилением анаэробных процессов, особенно выраженных в печени, сопровождающихся истощением запасов глутатиона в поджелудочной железе, что указывает на её роль как органа-мишени в патогенезе алиментарной гиперхолестеринемии.

Участие авторов. З.И.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; А.В.Р. — обзор литературы, сбор и обработка полученных результатов, написание текста; И.А.С. — обзор литературы, анализ полученных результатов, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачёва О.Н., Лишута А.С. Анализ распространённости гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования арго): часть I. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2015; 11 (3): 253–260. [Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N., Lishuta A.S. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 11 (3): 253–260. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.

2. Ячменёва М.П., Рагино Ю.И. Роль гиперлипидемии и гипергликемии в развитии ишемической болезни сердца в молодой популяции. *Атеросклероз.* 2018; 14 (1): 38–42. [Yachmeneva M.P., Ragino Yu.I. The role of hyperlipidemia and hyperglycemia in the development of coronary heart disease in young population. *Atherosclerosis.* 2018; 14 (1): 38–42. (In Russ.)] DOI: 10.15372/ATER-20180105.

3. Karam I., Yang M., Li J. induce hyperlipidemia in rats using high fat diet investigating blood lipid and histopathology. *J. Hematol. Blood Dis.* 2018; 4 (1): 104. DOI: 10.15744/2455-7641.4.104.

4. Аронов Д.М., Лупапов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2011; (1): 48–56. [Aronov D.M., Lupapov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Atherosclerosis i dislipidemii.* 2011; (1): 48–56. (In Russ.)]

5. Бабакова Е.Ю., Тришина В.В., Трясунова М.А. Взаимосвязь биохимических сдвигов и риска развития ишемического инсульта. *Смоленский мед. альманах.* 2015; (1): 58–59. [Babakova E.Yu., Trishina V.V., Tryasunova M.A. The relationship between biochemical changes and the risk of ischemic stroke. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh.* 2015; (1): 58–59. (In Russ.)]

6. Гималетдинова И.А., Амиров Н.Б., Абсалымова Л.Р. Печень, неалкогольная жировая болезнь пе-

чени и дислипидемия. Есть ли связь? *Вестн. соврем. клин. мед.* 2020; 13 (6): 68–74. [Gimaletdinova I.A., Amirov N.B., Absalyamova L.R. Liver, non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. Is there a connection? *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020; 13 (6): 68–74. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).68-74.

7. Tanaka Y., Ono M., Miyago M., Suzuki T., Miyazaki Y., Kawano M., Asahina M., Shirouchi B., Imaizumi K., Sato M. Low utilization of glucose in the liver causes diet-induced hypercholesterolemia in exogenously hypercholesterolemic rats. *PLoS One.* 2020; 15 (3): e0229669. DOI: 10.1371/journal.pone.0229669.

8. Otunola G.A., Oloyede O.B., Oladiji A.T., Afolayan A.J. Selected spices and their combination modulate hypercholesterolemia-induced oxidative stress in experimental rats. *Biol. Res.* 2014; 47: 5. DOI: 10.1186/0717-6287-47-5.

9. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Сайфуллин Р.Ф., Сапожникова Т.В., Ефимов О.И. Печень как орган-мишень при метаболическом синдроме и липидном дистресс-синдроме. *Здоровье. Мед. экология. Наука.* 2016; (4): 37–44. [Serdyukov D.Y., Gordienko A.V., Saifulin R.F., Sapozhnikov T.V., Efimov O.I. Liver as target organ of the metabolic syndrome and lipid distress syndrome. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2016; (4): 37–44. (In Russ.)] DOI: 10.18411/hmes.d-2016-152.

10. Ключева Н.Н., Окуневич И.В., Парфёнова Н.С., Белова Е.В., Агеева Е.В. Экспериментальные данные о гипополипидемической активности отечественного ферментного препарата природного происхождения холестериноксидазы. *Биомед. химия.* 2019; 65 (3): 227–230. [Klyueva N.N., Okunevich I.V., Parfenova N.S., Belova E.V., Ageeva E.V. Effect of lipid-lowering activity of the natural original enzyme preparation in the experiment. *Bio-meditsinskaya khimiya.* 2019; 65 (3): 227–230. (In Russ.)] DOI: 10.18097/PBMC20196503227.

11. Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Поляков Е.Л., Молодых О.П., Клиникова М.Г., Русских Г.С., Потеряева О.Н., Непомнящих Р.Д., Пичигин В.И. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2013; 155 (5): 647–652. [Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Polyakov E.L., Molodykh O.P., Klinnikova M.G., Russkikh G.S., Poteryaeva O.N., Nepomnyashchikh R.D., Pichigin V.I. Structural changes in the myocardium and serum lipid spectrum in experimental hypercholesterolemia and hypothyroidism. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2013; 155: 692–696.] DOI: 10.1007/s10517-013-2228-8.

12. Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Семенец И.А., Ромашенко А.В., Кантария А.В. *Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии.* Патент на изобретение РФ №2733693. Бюлл. №28 от 16.03.2020. [Mikashinovich Z.I., Belousova E.S., Semenets I.A., Romashenko A.V., Kantariya A.V. *Modeling essential hypercholesterolemia.* Patent for invention RF No. 2733693. Bulletin No. 28 issued at 16.03.2020. (In Russ.)]

13. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р., Новичкова М.Д., Саприн А.Н., Березов Т.Т. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов. *Вестн. РАМН.* 2010; (3): 46–54. [Kalinina E.V., Chernov N.N., Aleid R., Novichkova M.D., Saprin A.N., Berezov T.T. Current views of antioxidant activity of glutathione and glutathione-depending enzymes. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2010; (3): 46–54. (In Russ.)]

14. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике.* Под ред.

- В.С. Камышникова. М.: МЕДпресс-информ. 2009; 896 с. [*Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoy issledovaniyam i laboratornoy diagnostike.* (Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics.) Ed. by V.S. Kamyshnikova. M.: MEDpress-inform. 2009; 896 p. (In Russ.)]
15. *Справочник по лабораторным методам исследований.* Под ред. Л.А. Даниловой. СПб.: Питер. 2003; 736 с. [*Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniy.* (Laboratory research methods handbook.) Ed. by L.A. Danilovoy. SPb.: Piter. 2003; 736 p. (In Russ.)]
16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 82 (1): 70–77. DOI: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.
17. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов. *Лаб. дело.* 1989; (4): 19–21. [Yusupova L.B. On increasing the accuracy of determining the activity of erythrocyte glutathione reductase. *Laboratornoe delo.* 1989; (4): 19–21. (In Russ.)]
18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 (1): 265–275. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6.
19. Мельник А.А. Роль лактата в клинической практике. *Новости медицины и фармации.* 2019; (4): 686. [Mel'nik A.A. The role of lactate in clinical practice. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2019; (4): 686. (In Russ.)]
20. Овчинников А.Г., Арефьева Т.И., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. *Acta Naturae.* 2020; 12 (2): 40–51. [Ovchinnikov A.G., Arefieva T.I., Potekhina A.V., Filatova A.Yu., Ageev F.T., Boytsov S.A. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae.* 2020; 12 (2): 40–51.] DOI: 10.32607/actanaturae.11154.
21. Сторожук П.Г. *Биохимическая природа автоматизма сердца, его связь с нервной системой и экстраполяция химических процессов на элементы кардиограммы.* Краснодар: Изд-во ГБОУ ВПО КубГМУ. 2011; 104 с. [Storozhuk P.G. *Biokhimicheskaya priroda avtomatizma serdtsa, ego svyaz' s nervnoy sistemoy i ekstrapolyatsiya khimicheskikh protsessov na elementy kardiogrammy.* (The biochemical nature of the automatism of the heart, its connection with the nervous system and the extrapolation of chemical processes to the elements of the cardiogram.) Krasnodar: Izd-vo GBOU VPO KubGMU. 2011; 104 p. (In Russ.)]

Активация репаративной регенерации печени под влиянием сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звёздчатых клеток печени

Ирина Юрьевна Маклакова^{1,2*}, Дмитрий Юрьевич Гребнев^{1,2},
Артур Васильевич Осипенко¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. Изучить влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных и звёздчатых клеток печени на репаративную регенерацию печени.

Методы. Лабораторным мышам производили внутривенное введение мультипотентных мезенхимальных стромальных и звёздчатых клеток печени после проведения частичной гепатэктомии. Мышей разделили на четыре группы: контрольная, опытная 1 (введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток), опытная 2 (котрансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных и звёздчатых клеток печени), группа сравнения. Проводили сравнение показателей опытных групп с показателями контрольной группы и группы сравнения. В каждой группе было по 14 животных. Контрольной и опытным группам проводили частичную гепатэктомию. Мышам опытных групп вводили клетки в латеральную хвостовую вену через 1 ч после проведения операции. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки вводили в дозе 4 млн клеток/кг (120 тыс. клеток/мышь), звёздчатые клетки печени — в количестве 9 млн клеток/кг (270 тыс. клеток/мышь), суспендированных в 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Животным контрольной группы вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл в латеральную хвостовую вену. Группу сравнения составили мыши без частичной гепатэктомии, которым вводили 0,9% раствор натрия хлорида — 0,2 мл. С целью оценки репаративной регенерации печени были исследованы морфометрические показатели печени, биохимические показатели крови на 3-и и 7-е сутки после частичной гепатэктомии. Производили оценку выраженности апоптоза иммуногистохимическим методом, методом проточной цитометрии определяли активность ферментов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) семейства поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Также осуществляли определение количества гепатоцитов с микроядрами. С помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови изучали содержание фактора роста гепатоцитов. Достоверность различий в сравниваемых выборках определяли с применением t-критерия Стьюдента. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного пакета SPSS Statistics (версия 17,0).

Результаты. Установлено, что сочетанная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных и звёздчатых клеток печени вызывает восстановление активности аланинаминотрансферазы (снижение на 30,3%, $p=0,016$), аспартатаминотрансферазы (снижение на 27,7%, $p=0,021$), щелочной фосфатазы (уменьшение активности на 21,1%, $p=0,036$), усиление белковосинтетической функции печени (повышение уровня альбумина на 36,6%, $p=0,009$), увеличение уровня фактора роста гепатоцитов на 74,3%. Эти изменения сопровождалось восстановлением морфометрических показателей печени: произошло увеличение митотической активности гепатоцитов на 28,7% ($p=0,008$), площади ядра гепатоцитов на 26,7% ($p=0,006$), количества двуядерных гепатоцитов на 26,1% ($p=0,004$), что привело к восстановлению массы печени. Выявлено снижение уровня апоптоза на 28,8% ($p=0,006$) относительно контрольной группы, уменьшение количества гепатоцитов с микроядрами на 22,7% ($p=0,001$), что может быть связано с обнаруженным в ходе исследования повышением активности ферментов репарации ДНК семейства поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Указанные отклонения отмечены относительно показателей контрольной группы (оперированные животные, которым вводили 0,9% раствор натрия хлорида).

Вывод. Сочетанная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных и звёздчатых клеток печени активирует репаративную регенерацию печени после частичной гепатэктомии.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, звёздчатые клетки печени, регенерация печени, частичная гепатэктомия.

Для цитирования: Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Осипенко А.В. Активация репаративной регенерации печени под влиянием сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звёздчатых клеток печени. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 669–677. DOI: 10.17816/KMJ2021-669.

Activation of reparative liver regeneration following the combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and hepatic stellate cells

I.Yu. Maklakova^{1,2}, D.Yu. Grebnev^{1,2}, A.V. Osipenko¹

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Institute of medical cell technologies, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal and hepatic stellate cells on the reparative liver regeneration.

Methods. Laboratory mice were given intravenous administration of multipotent mesenchymal stromal and hepatic stellate cells after partial hepatectomy. The mice were divided into four groups: control, experimental 1 (injection of multipotent mesenchymal stromal cells), experimental 2 (co-transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and hepatic stellate cells), the comparison group. Comparison of the experimental groups with the control group and the comparison group was carried out. Each group consisted of 14 animals. The control and experimental groups underwent partial hepatectomy. The experimental mice were injected with the cells into the lateral tail vein 1 hour after the operation. Multipotent mesenchymal stromal cells were administered at a dose of 4 million cells/kg (120 thousand cells/mouse), hepatic stellate cells — in the amount of 9 million cells/kg (270 thousand cells/mouse), suspended in 0.2 ml 0.9% NaCl solution. The control group animals were injected with 0.2 ml 0.9% NaCl solution into the lateral tail vein. The comparison group consisted of mice without partial hepatectomy, injected with 0.2 ml 0.9% NaCl solution. To assess reparative regeneration of the liver, morphometric parameters of the liver, blood biochemical parameters on the 3rd and 7th days after partial hepatectomy were studied. The severity of apoptosis was assessed by the immunohistochemical method, the activity of deoxyribonucleic acid (DNA) repair enzymes of the poly (ADP-ribose) polymerases was determined by flow cytometry. The number of micronucleated hepatocytes was also determined. The hepatocyte growth factor (HGF) content was measured by using an enzyme-linked immunosorbent assay in serum. The significance of differences in the compared samples was determined by using the Student's t-test. Statistical data processing was performed by using the SPSS Statistics software version 17.0.

Results. It was found that the combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal and stellate liver cells causes restoration of the activity of alanine aminotransferase (a decrease of 30.3%, $p=0.016$), aspartate aminotransferase (a decrease of 27.7%, $p=0.021$), alkaline phosphatase (a decrease of 21.1%, $p=0.036$), an increase in the protein synthetic function of the liver (increase in albumin level by 36.6%, $p=0.009$), an increase in hepatocyte growth factor level by 74.3%. These changes were accompanied by the restoration of liver morphometric parameters: there was an increase in the mitotic activity of hepatocytes by 28.7% ($p=0.008$), the nuclear area of hepatocytes by 26.7% ($p=0.006$), the number of binucleated hepatocytes by 26.1% ($p=0.004$), which led to the restoration of liver mass. There was a decrease in the level of apoptosis by 28.8% ($p=0.006$) and a decrease in the number of micronucleated hepatocytes by 22.7% ($p=0.001$) compared with the control group, which may be related to an increase in the activity of Poly (ADP-ribose) polymerase repair enzymes detected in the study. The deviations were presented as a difference relative to the indicators of the control group (operated animals that were injected with 0.9% NaCl solution).

Conclusion. Combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal and hepatic stellate cells activates reparative liver regeneration after partial hepatectomy.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells, MSC, hepatic stellate cells, HSC, liver regeneration, partial hepatectomy.

For citation: Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Osipenko A.V. Activation of reparative liver regeneration following the combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and hepatic stellate cells. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (5): 669–677. DOI: 10.17816/KMJ2021-669.

Актуальность. Физиологическая регенерация в печени осуществляется с низкой скоростью. В норме в печени только 0,0012–0,01% гепатоцитов вступает в митоз. При патологии печени скорость клеточного обновления в печени возрастает в тысячи раз [1].

Пролиферация клеток начинается в перипортальной области. Образующиеся гепатоциты мигрируют по печёночным трабекулам по направлению к центральным венам. После резекции происходит гипертрофия оставшейся ткани печени [2, 3].

В восстановлении массы оставшихся после операции сегментов печени принимает участие два типа клеток — гепатоциты и клетки-предшественники. В качестве одного из кандидатов на роль клеток-предшественников гепатоцитов рассматривают звёздчатые клетки печени (ЗКП; клетки печени Ито, перисинусоидальные клетки печени) [4].

ЗКП — непаренхиматозные клетки, выполняющие следующие функции: осуществляют депонирование витамина А, обеспечивают ремоделирование внеклеточного матрикса, участвуют в регуляции синусоидального микроциркуляторного русла, синтезируют факторы роста (фактор роста гепатоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста) [5]. Ряд авторов указывают на возможность дифференцировки ЗКП в гепатоциты и холаггиоциты, что даёт основание считать их стволовыми клетками печени [4, 6].

Учитывая биологические свойства ЗКП, представляется перспективным их использование для активации регенерации печени после частичной гепатэктомии. Проведение аллогенной трансплантации этих клеток может сопровождаться развитием иммунологических конфликтов [7]. Этого можно избежать путём проведения сочетанной трансплантации ЗКП вместе с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК), которые, обладают иммуносупрессивными свойствами [8, 9]. Кроме того, доказана способность ММСК через паракринный механизм, путём формирования межклеточных контактов, через слияние с гепатоцитами активировать репаративную регенерацию печени [10, 11].

Цель настоящего исследования — изучение влияния сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП на активацию репаративной регенерации печени после частичной гепатэктомии.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 56 белых беспородных мышцах-самцах в возрасте 7–8 мес, с массой

тела 25–27 г. Опыты, уход и содержание животных осуществляли в соответствии с Директивой №63 от 22 сентября 2010 г. Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказом Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №8 от 20.10.2017.

Источником ММСК служил хорион плаценты 5 лабораторных животных мышей-самок в возрасте 3–4 мес, срок гестации 18 дней. Мононуклеарную фракцию клеток получали путём последовательной механической и ферментативной (раствор аккутазы; Millipore, США) обработки ткани плаценты. Выделение ЗКП осуществляли методом коллагеназно-проназной перфузии печени с последующим разделением клеток в градиенте плотности гистоденза. Культивирование ММСК проводили в условиях CO₂-инкубатора (Termo Scientific, США) при температуре 37 °С с содержанием углекислого газа 5% и влажности 90%. Для трансплантации лабораторным животным использовали ММСК третьего пассажа. Введение ЗКП проводили непосредственно после выделения клеток [12].

Имунофенотипирование суспензии ММСК проводили методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флюорохромами (Becton Dickinson, США). Во фракции трансплантируемых клеток оценивали содержание ММСК с иммунофенотипом положительных по CD105 (Rat IgG_{2A} Anti-Mouse Endoglin/CD105-Fluorescein Clone 209701, RTU), CD29 (Rat IgG_{2A} Anti-Mouse Integrin beta 1/CD29-PE Clone 265917), Sca-1 (Rat IgG_{2A} Anti-Mouse Sca-1 APC Clone 177228) и отрицательных по CD45 (Rat IgG_{2B} Anti-Mouse CD45-PerCP Clone 30-F11; Becton Dickinson, США) на проточном цитометре Beckman Coulter Navios с помощью набора Mouse Mesenchymal Stem Cell Multi-Color Flow Cytometry Kit (Bio-Techne, США). Количество жизнеспособных клеток с фенотипом CD45⁻CD105⁺Sca1⁺CD29⁺ составило 93%.

Функциональные свойства ММСК оценивали по их дифференцировке в адипоцитарном и остеогенном направлениях. Состав среды, индуцирующей дифференцировку в остеогенном направлении: MesenCult™ Osteogenic Stimulatory Supplement (StemCell Technologies, Канада); в адипоцитарном направлении: MesenCult™ Adipogenic Stimulatory Supplement (Stem-

Таблица 1. Распределение животных по группам

Время выведения из эксперимента	Контрольная группа	Опытная группа 1 (ММСК)	Опытная группа 2 (ММСК+ЗКП)	Группа сравнения
3-и сутки	7 мышей	7 мышей	7 мышей	7 мышей
7-е сутки	7 мышей	7 мышей	7 мышей	7 мышей

Примечание: ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ЗКП — звездчатые клетки печени.

Cell Technologies, Канада) и MesenCult™ MSC Basal Medium (Mouse) (StemCell Technologies, Канада) в соотношении 1:4, 2 ммоль раствора L-глутамин (StemCell Technologies, Канада).

Наличие остеогенной дифференцировки подтверждали гистохимическим методом по увеличению экспрессии щелочной фосфатазы (ЩФ), а также окраской по von Kossa, выявляющей наличие минерализованного фосфата кальция. Дифференциацию в адипоцитарном направлении подтверждали гистохимическим методом окраской липидных вакуолей красителем Oil Red O.

Идентификацию ЗКП проводили на проточном цитометре по оценке эндогенной ретиноидной флуоресценции. Жизнеспособность клеток перед трансплантацией определяли красителем 7-AAD (7-Aminoactinomycin D), она составила 95–97%.

Мышей разделили на четыре группы: контрольная, опытная 1 (введение ММСК), опытная 2 (котрансплантация ММСК и ЗКП), группа сравнения (мыши без частичной гепатэктомии, которым вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл).

В каждой группе было по 14 животных. Контрольной и опытным группам проводили частичную гепатэктомию по методу C. Mitchell и H. Willenbring. Для анестезии использовали золетил 10 мг/кг (Virbac, Франция) [13]. Выведение животных из эксперимента проводили на 3-и и 7-е сутки после операции цервикальной дислокацией (табл. 1).

Мышам опытных групп вводили клетки в латеральную хвостовую вену: ММСК — в дозе 4 млн клеток/кг (120 тыс. клеток/мышь), ЗКП — в количестве 9 млн клеток/кг (270 тыс. клеток/мышь), суспендированных в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Животным контрольной группы вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл в латеральную хвостовую вену. Группу сравнения составили мыши без частичной гепатэктомии, которым вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл.

На 3-и и 7-е сутки после введения клеток исследовали морфометрию печени и биохимические показатели сыворотки крови. Для оценки морфометрических показателей печени изготавливали гистологические срезы толщиной

3–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Для морфометрического анализа данных использовали компьютерную программу анализа изображений (Biovision, Россия). Анализировали следующие показатели: количество гепатоцитов на 1 мм², площадь гепатоцитов, площадь ядра гепатоцита, площадь цитоплазмы гепатоцита, ядерно-цитоплазматический индекс, количество двуядерных гепатоцитов на 1 мм², митотический индекс.

Для оценки апоптоза использовали набор первичных [Caspase-3 Antibody (L-18) goat polyclonal IgG, 1:100; Santa Cruz Biotech, USA] и вторичных (donkey anti-goat IgG-FITC, 1:100; Santa Cruz Biotech, USA) антител на гистологических срезах по идентификации эффекторной каспазы-3. Величину запрограммированной гибели гепатоцитов определяли расчётом апоптотического индекса.

Микроядерный тест проводили после механической и ферментативной обработки [пропаза Е, коллагеназа I типа и ДНК-аза (Sigma)] клеток печени и окраски 2,5% ацетоорсеином с докрасиванием цитоплазмы клеток 1% спиртовым раствором светлого зелёного [14].

Для оценки выраженности репаративных процессов в клетках печени анализировали количество поли-АДФ-рибозополимера, являющегося продуктом реакции поли-АДФ-рибозилирования, определяя первичные [Anti-Poly (ADP-Ribose) Polymer antibody, abcam] и вторичные [Rabbit Anti-Chicken IgY N&L (FITC)] антитела на проточном цитометре. Рассчитывали среднюю интенсивность флуоресценции популяции клеток, характеризующую экспрессию антигенов (плотность рецепторов) внутри клетки [15].

Биохимические показатели сыворотки крови [альбумин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЩФ] определяли кинетическими методиками с использованием анализатора Chem Well 2910 (Combi) и реагентов Ольвекс Диагностикум, Россия.

С помощью набора HGF Mouse ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; Abcam) методом иммуноферментного анализа осуществлялось количественное измерение фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови.

Таблица 2. Морфометрическая характеристика репаративных процессов в печени мышей на 3-и сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	NaCl (группа сравнения)	NaCl + частичная гепатэктомия (кон- трольная группа)	ММСК + частич- ная гепатэктомия (опытная группа 1)	ММСК + ЗКП + частичная гепатэк- томия (опытная группа 2)
Масса печени, г	1,81±0,15	1,04±0,09 ¹	1,11±0,10 ¹	1,25±0,10 ^{1,2}
Апоптотический индекс, ‰	0,43±0,04	2,13±0,20 ¹	1,96±0,19 ¹	1,54±0,15 ^{1,2}
Количество гепатоцитов с микроядрами, ‰	2,21±0,18	3,37±0,26 ¹	3,07±0,23 ¹	2,97±0,20 ¹
Митотический индекс, ‰	0,74±0,06	8,1±0,60 ¹	7,91±0,58 ¹	10,03±0,75 ^{1,2}
Количество гепатоцитов, на 1 мкм ²	1525,57±101,06	1206,72±91,96 ¹	1167,86±93,55 ¹	1160,0±113,14 ¹
Площадь гепатоцита, мкм ²	267,53±6,39	331,81±24,02 ¹	343,71±22,61 ¹	333,43±18,20 ¹
Площадь цитоплазмы гепа- тоцита, мкм ²	219,14±7,12	243,64±19,25	237,63±15,94	249,14±9,84
Площадь ядра гепатоцита, мкм ²	48,40±3,57	67,13±7,01 ¹	67,89±6,9 ¹	84,29±8,61 ^{1,2}
Ядерно-цитоплазматиче- ский индекс	0,22±0,02	0,27±0,01 ¹	0,29±0,01 ¹	0,34±0,02 ^{1,2}
Количество двуядерных гепатоцитов, на 1 мм ²	234,43±9,92	380,97±10,15 ¹	386,71±21,39 ¹	484,0±35,71 ^{1,2}

Примечание: ¹p < 0,05 с группой сравнения; ²p < 0,05 с контрольной группой; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ЗКП — звездчатые клетки печени.

Исходные данные имели нормальное распределение. Для проверки нормальности распределения был использован критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий в сравниваемых выборках определяли с применением t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics (версия 17,0).

Результаты. При оценке морфометрических показателей печени на 3-и сутки после частичной гепатэктомии у животных после введения ММСК и ЗКП обнаружено увеличение массы печени на 20,2% (p=0,005) по сравнению с контрольной группой. Восстановление её массы сопровождалось повышением митотической активности гепатоцитов на 23,8% (p=0,016), снижением запрограммированной клеточной гибели на 27,7% (p=0,022), а также повышением количества двуядерных гепатоцитов на 26,8% (p=0,008), увеличением площади ядра гепатоцитов на 25,5% (p=0,011) и ядерно-цитоплазматического индекса на 24,9% (p=0,003).

На 3-и сутки после трансплантации ММСК животным с частичной гепатэктомией не выявлено изменения морфометрических показателей печени относительно контрольной группы (табл. 2).

На 7-е сутки после введения ММСК у мышей с частичной гепатэктомией установлено увеличение массы печени, которое достигалось за счёт повышения митотической активности гепатоцитов, ингибирования апоптоза, увеличения количества двуядерных гепатоцитов, повышения площади ядра.

В то же время при проведении котрансплантации ММСК и ЗКП на 7-е сутки наблюдения морфометрические показатели мышей в опытной группе сохраняют изменения, обнаруженные на 3-и сутки: снижение запрограммированной клеточной гибели гепатоцитов на 28,8% (p=0,014), увеличение количества двуядерных гепатоцитов на 26,1% (p=0,006), повышение размеров ядра на 26,7% (p=0,001), возрастание ядерно-цитоплазматического индекса на 31,0% (p=0,001). Увеличение количества двуядерных гепатоцитов можно объяснить тем, что в ранние сроки репаративной регенерации значительная часть митозов ацитокинетические.

Также на 7-е сутки после частичной гепатэктомии сохраняется увеличенная митотическая активность, способствующая восстановлению массы печени. Отмечено повышение активности ферментов репарации ДНК, что ведёт к снижению количества гепатоцитов с микроядрами в опытных группах 1 и 2 (табл. 3).

Таблица 3. Морфофункциональная характеристика репаративных процессов в печени мышей на 7-е сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	NaCl (группа сравнения)	NaCl + частичная гепатэктомия (кон- трольная группа)	ММСК + частич- ная гепатэктомия (опытная группа 1)	ММСК + ЗКП + частичная гепатэк- томия (опытная группа 2)
Масса печени, г	1,76±0,13	1,15±0,09 ¹	1,53±0,12 ²	1,48±0,09 ²
Апоптотический индекс, %	0,39±0,03	1,25±0,09 ¹	0,94±0,07 ^{1,2}	0,89±0,08 ^{1,2}
Количество гепатоцитов с микроядрами, %	2,18±0,11	2,77±0,23 ¹	2,21±0,16 ²	2,14±0,18 ²
Митотический индекс, %	0,73±0,06	4,51±0,47 ¹	5,76±0,49 ^{1,2}	5,80±0,37 ^{1,2}
Активность ферментов семейства PARP в клетках печени, MFI	45,2±4,1	59,3±5,21 ¹	80,6±7,5 ^{1,2}	86,3±8,06 ^{1,2}
Количество гепатоцитов, на 1 мкм ²	1538,14±103,59	1427,71±116,98	1485,14±116,20	1354,0±138,0
Площадь гепатоцита, мкм ²	264,66±5,87	286,41±22,44	275,14±24,16	292,57±20,94
Площадь цитоплазмы гепа- тоцита, мкм ²	214,21±8,10	223,03±17,97	204,37±22,80	212,21±13,88
Площадь ядра гепатоцита, мкм ²	50,46±3,29	63,39±5,12 ¹	76,63±4,92 ^{1,2}	80,36±7,08 ^{1,2}
Ядерно-цитоплазматиче- ский индекс	0,24±0,02	0,29±0,02 ¹	0,38±0,02 ^{1,2}	0,38±0,02 ^{1,2}
Количество двуядерных гепатоцитов, на 1 мм ²	237,29±8,24	320,77±10,64 ¹	393,90±23,23 ^{1,2}	404,71±27,47 ^{1,2}

Примечание: ¹p < 0,05 с группой сравнения; ²p < 0,05 с контрольной группой; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ЗКП — звездчатые клетки печени; MFI — средняя интенсивность флуоресценции популяции клеток.

Таблица 4. Содержание фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови

Сутки после опе- рации	NaCl (группа сравнения)	NaCl + частичная гепатэктомия (кон- трольная группа)	ММСК + частичная гепатэктомия (опыт- ная группа 1)	ММСК + ЗКП + ча- стичная гепатэктомия (опытная группа 2)
3-и	4,22±0,35	18,21±1,76 ¹	20,02±2,0 ¹	24,12±2,36 ^{1,2,3}
7-е	4,49±0,39	9,58±0,88 ¹	13,0±1,02 ^{1,2}	16,7±2,62 ^{1,2,3}

Примечание: ¹p < 0,05 с группой сравнения; ²p < 0,05 с контрольной группой; ³p < 0,05 с опытной группой 1; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ЗКП — звездчатые клетки печени.

Проведение частичной гепатэктомии сопровождается значительным повышением уровня фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови на 3-и сутки после операции. Введение ММСК не приводит к достоверному изменению (p=0,723) этого показателя относительно группы контроля, тогда как проведение котрансплантации ММСК и ЗКП вызывает ещё большее увеличение уровня фактора роста гепатоцитов (на 32% по сравнению с данными контрольной группы; p=0,001).

На 7-е сутки после частичной гепатэктомии также отмечен эффект от введенных клеток. Содержание фактора роста гепатоцитов в опытной группе 1 было на 35% (p=0,002), в опытной группе 2 — на 57% выше по сравнению с контрольной группой (p=0,001; табл. 4).

При анализе биохимических показателей крови на 3-и сутки в опытной группе 1 снижается активность ферментов, характеризующих цитолиз гепатоцитов (АСТ, АЛТ). В группе мышей, которым вводили ММСК и ЗКП, выявлено уменьшение активности ферментов цитолиза гепатоцитов и холестаза (ЩФ) с одновременным повышением концентрации мочевины (табл. 5).

На 7-е сутки после частичной гепатэктомии в опытной группе 2 повышается содержание общего белка, альбумина, при этом уровень общего белка и альбумина достигает значений группы сравнения. Также зарегистрированы повышение содержания мочевины, снижение уровня ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (ЩФ), уровень ферментов аналогичен группе сравнения. Также выявле-

Таблица 5. Биохимические показатели крови мышей на 3-и сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	NaCl (группа сравнения)	NaCl + частичная гепатэктомия (контрольная группа)	ММСК + частичная гепатэктомия (опытная группа 1)	ММСК + ЗКП + частичная гепатэктомия (опытная группа 2)
Общий белок, г/л	68,31±3,93	50,03±4,82 ¹	55,61±4,24 ¹	53,67±4,34 ¹
Альбумин, г/л	30,84±4,25	19,80±2,51 ¹	21,60±3,14 ¹	22,01±2,04 ¹
Мочевина, ммоль/л	6,21±0,87	4,37±0,33 ¹	4,59±0,36 ¹	5,26±0,29 ^{1,2}
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	97,26±8,47	209,53±13,85 ¹	158,99±14,38 ^{1,2}	156,97±13,35 ^{1,2}
Аланинаминотрансфераза, ед./л	81,13±8,66	155,24±9,38 ¹	116,73±12,51 ^{1,2}	114,16±13,53 ^{1,2}
Щелочная фосфатаза, ед./л	66,34±5,24	106,67±10,45 ¹	82,0±7,26 ²	83,47±8,40 ^{1,2}
Глюкоза, ммоль/л	5,73±0,69	3,66±0,29 ¹	4,20±0,46 ¹	3,87±0,32 ¹
Общий билирубин, мкмоль/л	8,90±1,14	21,99±5,47 ¹	21,29±2,36 ¹	20,13±1,61 ¹
Фибриноген, г/л	3,27±0,18	2,27±0,26 ¹	2,11±0,18 ¹	2,67±0,22 ¹

Примечание: ¹p <0,05 с подгруппой сравнения; ²p <0,05 с контрольной группой; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ЗКП — звездчатые клетки печени.

Таблица 6. Биохимические показатели крови мышей на 7-е сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	NaCl (группа сравнения)	NaCl + частичная гепатэктомия (кон- трольная группа)	ММСК + частич- ная гепатэктомия (опытная группа 1)	ММСК + ЗКП + частичная гепатэк- томия (опытная группа 2)
Общий белок, г/л	66,46±4,36	44,27±3,62 ¹	49,63±2,80 ¹	60,27±5,09 ^{2,3}
Альбумин, г/л	31,41±3,38	20,59±1,90 ¹	23,13±2,32 ¹	28,06±2,16 ²
Мочевина, ммоль/л	6,11±0,61	4,57±0,46 ¹	5,57±0,48 ²	5,63±0,35 ²
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	104,56±9,07	153,86±16,96 ¹	103,57±12,42 ²	111,21±10,01 ²
Аланинаминотрансфераза, ед./л	89,23±4,43	137,10±16,29 ¹	86,34±7,52 ²	95,50±8,57 ²
Щелочная фосфатаза, ед./л	63,30±4,00	83,11±5,93 ¹	64,23±6,00 ²	65,61±4,36 ²
Глюкоза, ммоль/л	6,44±0,62	4,30±0,29 ¹	4,91±0,51 ¹	5,20±0,34 ^{1,2}
Общий билирубин, мкмоль/л	9,37±0,65	15,41±2,76 ¹	14,81±2,02 ¹	13,70±0,83 ¹
Фибриноген, г/л	3,20±0,23	2,20±0,23 ¹	2,83±0,20 ²	2,87±0,24 ²

Примечание: ¹p <0,05 с подгруппой сравнения; ²p <0,05 с контрольной группой; ³p <0,05 с опытной группой 1; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ЗКП — звездчатые клетки печени.

но повышение уровня глюкозы и фибриногена. Введение ММСК не сопровождалось восстановлением белковосинтетической функции печени (табл. 6). Кроме того, выявлено повышение содержания общего белка в опытной группе 2 относительно опытной группы 1 (см. табл. 6).

Таким образом, проведённые исследования позволили установить положительный эффект сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП на морфофункциональное состояние печени после частичной гепатэктомии.

Обсуждение. В настоящей работе было изучено влияние ММСК и сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП на восстановление морфофункциональных показателей печени после частичной гепатэктомии. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе сочетанной трансплантации данных видов клеток при частичной гепатэктомии. Установлено, что сочетанная трансплантация ММСК и ЗКП обеспечивает повышение массы печени уже на 3-и сутки, а на 7-е сутки она восстанавливается до

значений группы сравнения за счёт повышения митотической активности гепатоцитов и снижения запрограммированной клеточной гибели.

В литературе есть данные, свидетельствующие об эффективности трансплантации ЗКП при частичной гепатэктомии. При этом установлены механизмы участия этих клеток в активации репаративной регенерации. Авторами было показано, что эти клетки оказывают влияние путём выработки биологически активных веществ, а также путём дифференцировки в гепатоциты [4].

Полученный в настоящем исследовании положительный эффект от проведённой сочетанной трансплантации клеток можно объяснить способностью ЗКП вырабатывать фактор роста гепатоцитов, который служит мощным митогеном для гепатоцитов, способствуя активации клеточной и внутриклеточной регенерации. Выявленное изменение биохимических показателей крови [нормализация содержания ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (ЩФ)] можно объяснить способностью ММСК к выработке противовоспалительных факторов [16, 17].

Проведённые исследования также позволяют установить механизм снижения количества гепатоцитов с микроядрами, которые, как известно, отражают уровень патологических митозов. В свою очередь, уменьшение клеток с микроядрами может быть обусловлено выявленной активацией системы репарации ДНК. Ферменты репарации ДНК семейства PRRP, исправляя повреждения в структуре ДНК, вызывают снижение запрограммированной клеточной гибели, уменьшают количество патологических митозов.

ВЫВОДЫ

1. Аллогенная сочетанная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из хориона плаценты, и звёздчатых клеток печени способствует активации регенерации печени. Этот эффект проявляется в активации механизмов клеточной регенерации за счёт повышения митотической активности гепатоцитов и ингибирования запрограммированной клеточной гибели.

2. Проведение котрансплантации данных видов клеток сопровождается уменьшением количества патологических митозов, увеличением количества двуядерных гепатоцитов.

3. Проведённые исследования свидетельствуют о способности сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных и звёздчатых клеток печени обе-

спечивать восстановление морфофункционального состояния печени после частичной гепатэктомии и дают основание для проведения пилотных клинических исследований.

Участие авторов. И.Ю.М. проводила исследование; Д.Ю.Г. отвечал за сбор и анализ результатов; А.В.О. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Разработка технологии использования сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звёздчатых клеток печени для активации регенерации печени в условиях её повреждения», номер регистрации 121032500021-1 от 25.03.2021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ельчанинов А.В., Макаров А.В., Воробьёва И.Г., Кананыхина Е.Ю., Лохонина А.В., Глинкина В.В., Большакова Г.Б., Гольдштейн Д.В., Фатхудинов Т.Х. Регуляция пролиферации гепатоцитов после субтотальной резекции печени крыс. *Гены и клетки*. 2018; 13 (4): 37–42. [Elchaninov A.V., Makarov A.V., Vorobieva I.G., Kananykhina E.Yu., Lokhonina A.V., Glinkina V.V., Bolshakova G.B., Goldshtein D.V., Fatkhudinov T.H. Regulation of hepatocyte proliferation after subtotal liver resection in rats. *Geny i kletki*. 2018; 13 (4): 37–42. (In Russ.)] DOI: 10.23868/201812045.
2. Базарный В.В., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Петрунина Е.М. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени. *Вестн. Уральской мед. акад. науки*. 2019; 16 (3): 357–364. [Bazarniy V.V., Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Yusupova V.Ch., Petrulina E.M. About cellular regulation of liver regeneration. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2019; 16 (3): 357–364. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-357-364.
3. Brown Ch., McKee Ch., Bakshi Sh., Walker K., Hakman E., Halassy S., Svinarich D., Dodds R., Govind Ch.K., Chaudhry G.R. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *J. Tissue Engineering and Regenerative Med.* 2019; 13 (9): 1738–1755. DOI: 10.1002/term.2914.
4. Kordes C., Sawitza I., Gotze S., Haussinger H.D. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (12): 5503–5515. DOI: 10.1172/JCI74119.
5. Yin C., Evason K.J., Asahina K., Stainier D.Y. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (5): 1902–1910. DOI: 10.1172/JCI66369.
6. Alwahsh S.M., Rashidi H., Hay D.C. Liver cell therapy: is this the end of the beginning? *Cell. Mol. Life Sci.* 2018; 75 (8): 1307–1324. DOI: 10.1007/s00018-017-2713-8.
7. Benbow H.J., Marrero E.M., McGee R.M., Brandon-Warner E., Attal N., Feilen N.A., Culbertson C.R. Hepatic stellate cell-derived exosomes modulate macrophage inflammatory response. *Experim. Cell Res.* 2021; 405 (1): 112663. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112663.
8. Hu C., Li L. Preconditioning influences mesenchy-

mal stem cell properties in vitro and in vivo. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22 (3): 1428–1442. DOI: 10.1111/jemm.13492.

9. Kobolak J., Dinnyes A., Memic A., Khademhosseini A., Mobasheri A. Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche. *Methods in Cell Sci.* 2016; 99: 62–68. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.09.016.

10. Alfaif M., Eom Y.W., Newsome P.N., Baik S.K. Mesenchymal stromal cell therapy for liver diseases. *J. Hepatol.* 2018; 68: 1272–1285. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.030.

11. Prockop D.J. The exciting prospects of new therapies with mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 2017; 19 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.09.008.

12. Mederacke I., Dapito D.H., Affò S., Uchinami H., Schwabe R.F. High-yield and high-purity isolation of hepatic stellate cells from normal and fibrotic mouse livers. *Nature Protocols.* 2015; 10 (2): 305–315. DOI: 10.1038/nprot.2015.017.

13. Mitchell C., Willenbring H. A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. *Nature Protocols.* 2008; 3: 1167–1171. DOI: 10.1038/nprot.2014.122.

14. Баглей Е.А., Недопитанская Н.Н., Лисовская В.С. Изучение генотоксичности ципроконазола в микроядерном тесте на гепатоцитах и эритроцитах костного мозга мышей. *Украинский ж. соврем. пробл. токсикол.* 2014; (1–2): 51–58. [Bagley E.A., Nedopitanska N.N., Lisovska V.S. Genotoxicity study of cyproconazole in the bone marrow erythrocyte and hepatocytes micronucleus assay in mice. *Ukrainskiy zhurnal sovremennykh problem toksikologii.* 2014; (1–2): 51–58. (In Russ.)]

15. Kunzmann A., Lui D., Annett K., Malaise M., Thaa B., Hyland P., Barnett Y., Burkle A. Flow-cytometric assessment of cellular poly(ADP-ribosylation) capacity in peripheral blood lymphocytes. *Immunity & Ageing.* 2006; 3: 8. DOI: 10.1186/1742-4933-3-8.

16. Вахрушева В.Ч., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Базарный В.В., Гаврилов И.В. Оценка морфофункциональных изменений печени после её резекции на фоне введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в условиях старения организма. *Вестн. уральской мед. акад. науки.* 2020; 17 (1): 89–97. [Vahrusheva V.Ch., Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Bazarnyi V.V., Gavrilov I.V. Assessment of morphofunctional changes of the liver after its resection on the background of introduction of multipotent mesenchymal stromal cells in aging conditions. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2020; 17 (1): 89–97. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-89-97.

17. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Гаврилов И.В., Примакова Е.А. Влияние трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на биохимические показатели крови после резекции печени у зрелых и старых лабораторных животных. *Успехи геронтол.* 2018; 31 (6): 933–936. [Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Yusupova V.Ch., Gavrilov I.V., Primakova E.A. The impact of transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells after liver resection on blood biochemical parameters in mature and old laboratory animals. *Uspekhi gerontologii.* 2018; 31 (6): 933–936. (In Russ.)]

Морфометрическая характеристика левого предсердия взрослого человека

Антон Александрович Гапонов¹, Мария Евгеньевна Носкова¹,
Андрей Аркадьевич Якимов^{1,2*}

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. На модели конечно-диастолической фазы предсердий определить габаритные размеры левого предсердия, их соотношения и взаимосвязи, характеризующие варианты нормального анатомического строения этой камеры сердца у взрослого человека.

Методы. Изучили 54 анатомических препарата сердца людей 35–88 лет, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца. На препаратах, фиксированных в 1% формалине, моделировали фазу диастолы левого предсердия, заполняя его силиконом. После отвердевания силикона штангенциркулем выполняли морфометрию. Для обработки данных применили кластерный, корреляционный и дисперсионный анализ, для попарного сравнения использовали U-тест Манна–Уитни, двусторонний t-тест.

Результаты. В статье представлены средние значения, их стандартные отклонения, медианы, 25-й и 75-й процентиля и коэффициенты вариации показателей длины, ширины и сагиттального размера левого предсердия, значения расстояний между устьями лёгочных вен, характеризующие размеры задней стенки предсердия. На основании различий размеров левого предсердия и их соотношений препараты были разделены на три кластера. Первый ($n_1=23$) и второй ($n_2=10$) кластеры были представлены сердцами с предсердием кубической формы, вторая группа отличалась от первой большими размерами левого предсердия. В третий кластер ($n_3=21$) вошли сердца, у которых наибольшим размером левого предсердия была ширина, поэтому форма этого предсердия напоминала параллелепипед. Типичное количество устьев лёгочных вен выявлено на 91% препаратов. Задняя стенка левого предсердия при типичном количестве и положении устьев лёгочных вен имела форму прямоугольника либо неравнобокой трапеции. Проанализированы корреляционные взаимосвязи между размерами сердца, левого предсердия и его задней стенки. Конкретизирован понятийный аппарат, касающийся номенклатуры и терминологии анатомических структур левого предсердия.

Вывод. На основании соотношения размеров можно выделить два варианта формы тела левого предсердия: кубический и в форме параллелепипеда; предсердия кубической формы можно разделить на большие и малые; наиболее сильные корреляционные связи характерны для сопоставленных размеров тела левого предсердия и его задней стенки.

Ключевые слова: анатомия человека, анатомические варианты, сердце, предсердия, левое предсердие, лёгочные вены.

Для цитирования: Гапонов А.А., Носкова М.Е., Якимов А.А. Морфометрическая характеристика левого предсердия взрослого человека. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 678–686. DOI: 10.17816/KMJ2021-678.

Morphometrical observation on the left atrium in human adults

A.A. Gaponov¹, M.E. Noskova¹, A.A. Yakimov^{1,2}

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To determine the left atrial dimensions, their ratios and relationships that characterize anatomy for left atrium structure in the normal human adult using the model of the atrial end-diastolic phase.

Methods. We studied 54 heart specimens of subjects aged 35–88 years who died from non-cardiac causes.

The atrial end-diastolic phase was modeled by filling a specimen fixed in 1% formalin with liquid silicone. After silicone hardened, we performed morphometric measurements by a caliper. The data were processed by using a cluster, correlation and variance analysis. For pairwise comparison, we used the Mann–Whitney U-test or a two-sided t-test.

Results. The article presents mean, standard deviation, median, 25th percentile and 75th percentile and coefficients of variation for the length, width and sagittal size of the left atrium, as well as the values of the distances between the pulmonary vein orifices, which characterize the dimensions of the left atrium posterior wall. Based on the left atrial size differences and their ratios, the specimens were divided into three clusters. The first ($n_1=23$) and second clusters ($n_2=10$) were represented by hearts with a cubic atrium; the second group differed from the first in the larger size of the left atrium. The third cluster ($n_3=21$) included the hearts in which the largest left atrium size was the width, so the shape of the atria resembled a parallelepiped. The typical number of the pulmonary vein ostia we found in 91% of the specimens. The posterior wall of the left atrium, with a common number and topography of the ostia, were rectangle or an unequal trapezium in shape. We analyzed correlations between the sizes of the heart, left atrium and its posterior wall. We concretized the conceptual apparatus concerning the nomenclature and terminology of the left atrium anatomical structures.

Conclusion. Based on the size ratio, two shape variations of the left atrium body can be identified: cubic or parallelepiped; cubic atria can be divided into large and small; the co-directional dimensions of the left atrial body and its posterior wall showed the strongest correlations.

Keywords: human anatomy, anatomical variants, heart, atria, left atrium, pulmonary veins.

For citation: Gaponov A.A., Noskova M.E., Iakimov A.A. Morphometrical observation on the left atrium in human adults. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 678–686. DOI: 10.17816/KMJ2021-678.

Актуальность. Информация о референсных (нормативных, условно-нормальных) размерах камер сердца необходима для точной дифференциальной диагностики сердечной патологии. Известно, что увеличение размеров левого предсердия (ЛП) ассоциировано с пороками клапанов, фибрилляцией предсердий, кардиомиопатиями [1–3].

В последние годы увеличилось количество публикаций, в которых представлены референсные значения параметров ЛП, полученные методами ультразвуковой и лучевой диагностики, при этом основное внимание уделяют габаритным размерам и объёмным характеристикам этой камеры [1–5]. Как показал выполненный нами информационный поиск в e-library, PubMed, Scopus и Web of Science, среди анатомических структур ЛП наибольшее количество публикаций посвящено левому ушку сердца, в то время как изучению собственно ЛП (его тела) уделяют меньшее внимание.

В последнее десятилетие опубликован ряд обзорных статей по анатомии ЛП [5–9]. В частности, в статье D. Dudkiewicz и соавт. (2021) представлены сведения о длине линии, соединяющей устья верхних лёгочных вен (roof line) [9], но детальная информация о референсных морфометрических параметрах ЛП и вариантах его формы в литературе отсутствует.

Между тем, количественные данные о размерах ЛП важны в рентгенэндовазкулярной кардиохирургии, будут востребованы специа-

листами интервенционной кардиологии и аритмологии при планировании радиочастотной абляции. Определение количественных границ диапазона изменчивости этих параметров, их соотношений с габаритными размерами тела ЛП конкретизирует и дополнит представление об условной норме в кардиоморфологии.

Цель исследования — на модели конечно-диастолической фазы предсердий определить габаритные размеры ЛП, их соотношения и взаимосвязи, характеризующие варианты нормального анатомического строения этой камеры сердца у взрослого человека.

Материал и методы исследования. Тип исследования — описательное, нерандомизированное. Исследование выполнено на 54 анатомических препаратах сердца взрослого человека на кафедре анатомии человека Уральского государственного медицинского университета в период с января по апрель 2021 г. Препараты сердца принадлежали умершим, тела которых не были востребованы для захоронения; возможность получения информированного согласия отсутствовала. При работе с секционным материалом учитывали требования статьи 5 ФЗ №8 «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 (с изм. и доп. от 01.01.2017).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №8 от 20 ноября 2020 г.).

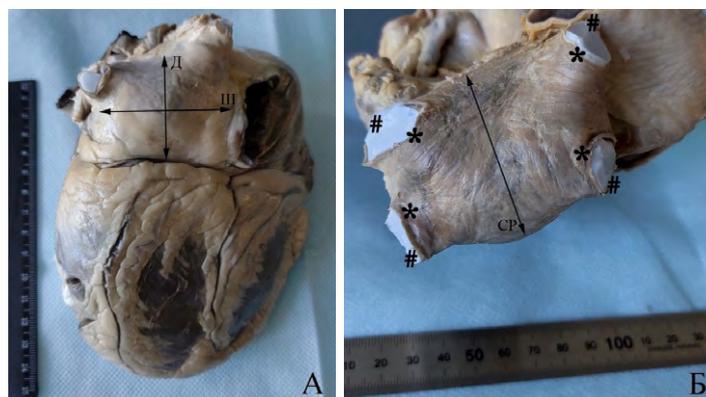


Рис. 1. Ориентиры для морфометрии левого предсердия. Вид со стороны диафрагмальной поверхности (рис. 1, А) и со стороны задней стенки левого предсердия. Левое предсердие заполнено силиконом, на рис. 1, Б миокард отпрепарирован. Д — длина; Ш — ширина; СР — сагиттальный размер левого предсердия. Знаками * и # отмечены участки устьев лёгочных вен, между которыми измеряли соответственно внутренние и наружные размеры задней стенки левого предсердия

Критерии включения материала в исследование:

- 1) смерть от причин, не связанных с болезнями сердца;
- 2) типичное левостороннее положение сердца;
- 3) внешне обычно сформированное сердце;
- 4) конкордантное соотношение камер сердца и присердечных сосудов;
- 5) масса сердца 250–400 г.

Критерии невключения:

- 1) возраст умерших младше 18 и старше 90 лет;
- 2) макроскопические признаки осложнений ишемической болезни сердца, деформирующих заболеваний предсердно-желудочковых клапанов, перенесённые операции на сердце;
- 3) вскрытие левого ушка сердца при подозрении на тромбоэмболию из него при криптогенном инсульте;
- 4) повреждение или деформация ЛП.

Морфометрию выполняли на влажных препаратах, на которых за счёт заполнения полости ЛП силиконом моделировали фазу диастолы ЛП. Для этого препараты после эвисцерации тщательно отмывали от сгустков, хранили в 1% растворе формалина до 5 сут. Затем препараты полностью отмывали от формалина, после чего левый желудочек и правое предсердие тампонировали ватой, полость ЛП через устье правой верхней лёгочной вены (ЛВ) заполняли жидким силиконом Super Mold 10 с отвердителем в соотношении 100:2. На время отвердевания силикона препараты подвешивали так, чтобы нижняя стенка ЛП была приподнята над плоскостью стола на 10–15°, что максимально близко к естественному положению сердца у человека, находящегося в ортоградном положении. После отвердевания силикона со стенок

ЛП препарированием удаляли остатки тканей средостения.

Морфометрию выполняли электронным штангенциркулем ШЦЦ-1-250 0,01 (Челябинск, ЧИЗ; точность 0,03 мм). Длину сердца измеряли от верхушки сердца до устья верхней полой вены, ширину и переднезадний размер сердца — на уровне венечной борозды во взаимно перпендикулярных направлениях. Длину и ширину ЛП измеряли на нижней (диафрагмальной) стенке ЛП перпендикулярно друг другу. Длину ЛП измеряли от середины линии перехода задней стенки ЛП (его «крыши») в нижнюю стенку до середины левой половины венечной борозды. Ширину ЛП измеряли от наиболее латеральной точки ЛП параллельно венечной борозде до проекции межпредсердной перегородки в задней межпредсердной борозде (борозде Уотерстоуна). Сагиттальный размер ЛП измеряли как расстояние между наиболее удалёнными друг от друга точками нижней (диафрагмальной) стенки ЛП и стенки, обращённой в поперечную пазуху перикарда (рис. 1).

Также измеряли расстояния между точками устья каждой ЛВ, наиболее близкими к центру задней стенки («крыши») ЛП (внутренние расстояния) и наиболее удалёнными от этой стенки (наружные расстояния). Наружный и внутренний периметры задней стенки ЛП находили путём суммирования соответствующих расстояний.

В программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA) оценивали характер распределения признаков с использованием W-критерия Шапиро–Уилка. Если распределение отличалось от нормального, результаты представляли только в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (p_{25} , p_{75}) и крайних значений. Если распределение опи-

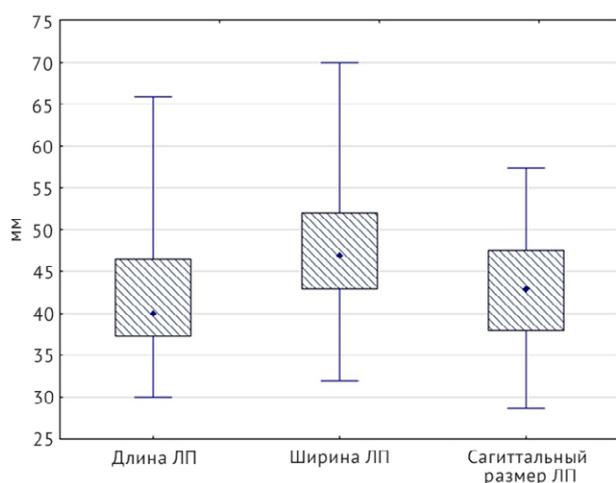


Рис. 2. Габаритные размеры тела левого предсердия сердца (ЛП). Данные представлены в виде медиан (точки в прямоугольниках), 25-го и 75-го перцентилей (соответственно нижняя и верхняя границы прямоугольников) и крайних значений (отрезки)

сывалось нормальным законом, помимо вышеуказанных параметров, результаты представляли в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$). Вычисляли коэффициент вариации. Для дисперсионного анализа использовали Н-критерий Краскела–Уоллиса, далее для попарного сравнения в зависимости от характера распределения применяли двусторонний t-тест или U-критерий Манна–Уитни. Для определения количества вариантов формы ЛП использовали многомерный кластерный анализ (метод k-средних). Для корреляционного анализа применяли критерий Спирмена (R_s). Различия считали значимыми при $\alpha=0,05$.

Тезаурус статьи.

– *ЛП* — камера сердца, в которую артериальная кровь поступает по ЛВ и из которой далее поступает в левый желудочек. Состоит из тела ЛП, левого ушка сердца и преддверия митрального клапана.

– «*Крыша*» ЛП — задняя стенка ЛП, ограниченная условными линиями, которые можно провести через наиболее удалённые друг от друга участки устьев ЛВ в местах впадения этих вен в ЛП. У живого человека в сердце *in situ* «крыша» обращена не вверх, а назад, поэтому термин взят в кавычки.

– *Тело ЛП* — большая часть ЛП, которая включает всю его полость, за исключением левого ушка сердца и преддверия митрального клапана.

– *Преддверие митрального клапана* — самая дистальная (по кровотоку) часть полости ЛП, отделена от его тела условной плоскостью, проходящей по самой нижней точке устья левого ушка сердца параллельно плоскости левого

предсердно-желудочкового (митрального) отверстия.

– *Устье левого ушка сердца* — отверстие на границе передней и латеральной стенок тела ЛП, через которое кровь поступает в это ушко из тела ЛП и возвращается обратно. Устье отсутствует у правого ушка сердца и является одним из анатомических маркёров именно ЛП.

Результаты. Длина сердца варьировала от 99 до 153 мм ($Me=125$ мм), ширина — от 70 до 145 мм ($Me=102$ мм), переднезадний размер — от 46 до 79 мм ($Me=65$ мм). Длина, ширина и сагиттальный размер тела ЛП во всей выборочной совокупности значимо ($N=2$; $p=0,0001$) различались между собой (рис. 2).

На основании размеров ЛП и их соотношений препараты при помощи кластерного анализа методом k-средних были разделены на три группы. В первую ($n_1=23$) и во вторую ($n_2=10$) группы вошли сердца, у которых форма ЛП определялась как кубическая. В пределах каждой из этих групп габаритные размеры ЛП были практически равны между собой, при этом вторая группа значимо отличалась от первой большими размерами ЛП. В третью группу ($n_3=21$) вошли сердца, у которых наибольшим размером ЛП была ширина, за счёт этого форма ЛП была близка к параллелепипеду (табл. 1, рис. 3).

У 91% (49 из 54) препаратов сердца присутствовали четыре устья ЛВ. На 5 оставшихся препаратах левые ЛВ впадали в ЛП общим устьем. Статистические параметры наружного и внутреннего расстояний между устьями ЛВ представлены в табл. 2.

Наружное расстояние между правыми ЛВ было больше, чем между левыми ЛВ ($t=2,68$; $p=0,008$). Наружное расстояние между верхними ЛВ было значительно больше, чем то же расстояние между нижними ЛВ ($t=2,68$; $p=0,008$). Внутреннее расстояние между верхними ЛВ превышало внутреннее расстояние между нижними ЛВ ($U=879$; $p=0,046$).

Минимальное расстояние от левой верхней до правой нижней ЛВ составило 38 мм и варьировало от 25 до 57,7 мм, аналогичное расстояние от правой верхней до левой нижней ЛВ составляло 40 мм, варьировало от 21,9 до 71,7 мм. Различия значений длин диагоналей задней стенки ЛП находились на грани статистической значимости ($U=850$; $p=0,055$). Величина наружного периметра этой стенки составила 172,4 мм (107,1–226,5 мм) и значимо ($U=15$; $p=0,0001$) превышала величину внутреннего периметра, равную 84,7 мм (57,8–146,4 мм). При сравнении внутреннего и наружного периметров задней

Таблица 1. Морфометрические характеристики анатомических вариантов тела левого предсердия

Габаритный размер, мм	Статистический параметр	Анатомический вариант		
		Кубический		Параллелепипед (третий кластер)
		Малый (первый кластер)	Большой (второй кластер)	
Длина	M±SD	36,7±4,7	52±6,3	41,7±4,1
	Me (p ₂₅ ; p ₇₅)	37 (32,4; 39,6)	51 (48; 52,6)	41 (38,6; 45,2)
	Vx	13	12	10
Ширина	M±SD	41,6±4,8	56,3±6,7	50,4±4,1
	Me (p ₂₅ ; p ₇₅)	43 (37; 45,2)	56 (52; 60)	50 (47,2; 53,3)
	Vx	12	12	8
Сагиттальный размер	M±SD	38,7±5,0	51,7±4,4	43,1±5,2
	Me (p ₂₅ ; p ₇₅)	39 (35,9; 42)	53 (48; 56)	44 (38,8; 45,8)
	Vx	13	8	12

Примечание: M±SD — среднее значение и его стандартное отклонение; Me (p₂₅; p₇₅) — медиана (25-й и 75-й процентиля), Vx — коэффициент вариации.



Рис. 3. Варианты формы и размеров левого предсердия: А — малый кубический; Б — большой кубический; В — в форме параллелепипеда. Левое предсердие заполнено застывшим силиконом. Вид со стороны диафрагмальной поверхности сердца

Таблица 2. Расстояния между устьями лёгочных вен

Расстояние, мм	Статистический параметр	Между левыми венами	Между правыми венами	Между верхними венами	Между нижними венами
Внутреннее	M±SD	7,7±3,17	8,7±5,3	36,6±8,6	33,3±6,70
	Me (p ₂₅ ; p ₇₅)	6,8 (5,4; 9,6)	7,9 (5,5; 10,3)	35,9 (31; 42,3)	33,0 (29,6; 37,2)
	Vx	41	61	24	20
Наружное	M±SD	31±4,8	34±6,5	55±10,6	49,6±8,7
	Me (p ₂₅ ; p ₇₅)	31,5 (28; 34,5)	32,8 (29,8; 38,2)	54,5 (47,9; 60,5)	50 (45,5; 53,2)
	Vx	15	19	19	17

Примечание: M±SD — среднее значение и его стандартное отклонение; Me (p₂₅; p₇₅) — медиана (25-й и 75-й процентиля); Vx — коэффициент вариации.

стенки ЛП в пределах трёх кластерных групп было выявлено, что вторая группа отличалась от двух других наибольшими значениями данных параметров (H=2; p < 0,005).

Показатель ширины ЛП формировал корреляционные пары как с наружными расстояниями между верхними (Rs=0,62) и нижними (Rs=0,6) ЛВ, так и с внутренними расстояниями между верхними (Rs=0,47) и нижними (Rs=0,41)

ЛВ. Также расстояния между верхними ЛВ зависели от длины ЛП (Rs=0,5). Значения сагиттального размера ЛП коррелировали с наружным расстоянием между гомолатеральными ЛВ слева (Rs=0,64) и справа (Rs=0,57), в меньшей степени эти расстояния зависели от ширины сердца и в наименьшей степени — от его длины.

Наружное и внутреннее расстояния между верхними ЛВ слабо зависели от ширины

сердца. Зависимость аналогичных расстояний между нижними ЛВ от ширины сердца не обнаружена. Выявлены корреляционные связи между наружными расстояниями, измеренными между левыми и между правыми ЛВ ($R_s=0,63$), между верхними и между нижними ЛВ ($R_s=0,58$). Величина наружного периметра задней стенки ЛП зависела от длины ($R_s=0,5$), ширины ($R_s=0,6$) и сагиттального размера ($R_s=0,6$) ЛП. Значения внутреннего периметра формировали с габаритными размерами тела ЛП менее сильные корреляционные пары.

Обсуждение. Стенки ЛП в пространственной системе координат. В отношении анатомической терминологии сердца долгое время господствовал подход, основанный на рассмотрении сердца, изъятых из тела, в так называемой «валентиновой» позиции [10]. При такой ориентации желудочки находились снизу, предсердия сверху, а места впадения ЛВ в ЛП занимали самое верхнее положение. По этой причине вполне обоснованным казалось, что эта стенка ЛП может быть названа верхней или, как синоним, «крышей» ЛП [6].

Другой, клинически ориентированный, подход основан на рассмотрении сердца в теле человека, который прямо стоит на ногах (в ортоградном положении). При таком подходе устья ЛВ занимают самое заднее положение, передняя стенка ЛП обращена в поперечный синус перикарда, верхняя стенка находится вблизи лёгочного ствола [5]. Изучение сердца именно в такой системе координат позволит корректно соотнести между собой данные анатомических исследований, полученные на трупном материале и в прижизненных исследованиях с использованием разных методов [11, 12]. Таким образом, рассматривая сердце *in situ* в ортоградном положении тела, в ЛП можно выделить следующие стенки: переднюю, заднюю, верхнюю (околоушковую), перегородочную (правую, медиальную) и левую (латеральную), как это и было сделано при выполнении данной работы.

Какие отделы выделяют в ЛП? В кардиоморфологии нет единой точки зрения на то, как следует делить ЛП на отделы. Оба предсердия имеют «венозную часть», ушко и преддверие предсердно-желудочковых клапанов [7, 12]. Е.В. Чаплыгина и соавт. (2015) разделили ЛП на три отдела: «синус ЛВ, собственно предсердие и левое ушко» [6]. Г.Э. Фальковский (2014) выделил в полости ЛП «два отдела: верхний (задний) — область впадения ЛВ и устья левого ушка и нижний (передний) — надклапанный» и отметил, что чётких границ перехода одного отдела в другой нет [13, с. 132].

Эти участки полости различаются и в клиническом аспекте: знание особенностей околоушковой зоны важно для правильного клипирования устья и установки окклюдеров, тогда как анатомия мест впадения ЛВ имеет большое значение для выполнения радиочастотной абляции при локализации эктопических водителей ритма в миокардиальных «рукавах» ЛВ. Следовательно, эти участки ЛП целесообразно различать.

S. Whiteman и соавт. (2019) в обзорной статье, посвящённой анатомии ЛП, обозначили всё ЛП, за исключением ушка, как тело ЛП и отметили, что тело ЛП находится «между преддверием [митрального клапана] и лёгочными венозными компонентами» [5]. Такой подход к разделению полости ЛП использован в настоящей работе. Полагаем, что он наиболее оправдан с клинических, функциональных и онтогенетических позиций.

Форма ЛП. Принято считать, что ЛП имеет кубическую [5] или цилиндрическую [14] форму. Настоящим исследованием установлено существование двух вариантов формы ЛП. За счёт преобладания ширины тело ЛП в 38,9% случаев по форме напоминало параллелепипед, в остальных случаях — куб. Предсердия кубической формы, в свою очередь, статистически значимо различались по размерам, что позволило разделить эту группу на две подгруппы (см. рис. 3).

Наши данные о форме и размерах ЛП во многом согласуются с данными В.А. Козлова и соавт. (1996), как и мы, изучавших предсердия на слепках. Эти авторы установили, что форма слепков полостей предсердий в различные возрастные периоды различалась незначительно, более изменчивы были линейные размеры и объём полостей. Форма слепка полости ЛП в большинстве случаев напоминала эллипсоид вращения, реже могла быть аппроксимирована цилиндром или усечённым конусом, вершиной направленным в сторону левого желудочка. Проекция слепков полости ЛП в сагиттальной и фронтальной плоскостях могла быть приближена к овалу [4].

Считаем, что эллипсоидная и цилиндрическая формы, описанные авторами, а также овальная форма проекции слепков соответствуют третьей группе препаратов в нашем исследовании, включавшей ЛП в форме, близкой к параллелепипеду. По данным В.А. Козлова и соавт. (1996), соотношения ширины и длины ЛП в сагиттальной и фронтальной плоскостях различались незначительно и находились в интервале от 1,1 до 1,7 [4]. Более широкий

диапазон вариации этих соотношений (0,76–1,68), установленный в настоящем исследовании, является количественным выражением большей изменчивости формы тела ЛП.

Соотношения размеров ЛП. Насколько нам известно, в настоящем исследовании впервые при изучении анатомических препаратов предпринята попытка определить варианты формы тела ЛП не субъективно, а на основании различий размеров и их соотношений. Установлено, что задняя стенка ЛП, ограниченная устьями ЛВ, при типичном количестве и положении этих устьев имела форму неравнобокой трапеции. Большая боковая сторона трапеции была обращена к межпредсердной перегородке, широкое основание — вперёд и вверх, к лёгочному стволу и поперечной пазухе перикарда. Реже, при равенстве наружных размеров между ЛВ, эта стенка ЛП напоминала прямоугольник, вытянутый сверху вниз.

Сравнительный анализ собственных данных проблематичен ввиду фрагментарности сведений такого рода в литературе. В обзорных статьях [5, 8] приведены данные о толщине стенок, размерах левого ушка сердца, но нет данных о размерах тела ЛП. Длина одной из сторон «крыши» ЛП (roof line), соответствующей расстоянию между устьями верхних ЛВ, была равна $33,3 \pm 5,3$ мм [9], что близко к нашим данным о внутреннем расстоянии между этими устьями ($36,6 \pm 8,6$ мм). Однако информация о других размерах этой стенки ЛП в работе [9] отсутствует.

Т. Gupta и соавт. (2019) выполнили морфометрию расстояний между устьями ЛВ на 30 препаратах сердца людей 23–95 лет и установили, что расстояния между верхними ($32,1 \pm 8,3$ мм) и между нижними ($35,4 \pm 5,4$ мм) ЛВ были существенно больше, чем расстояния между правыми ($9,1 \pm 3,0$ мм) и между левыми ($7,3 \pm 2,9$ мм) ЛВ [15].

Данные этого исследования согласуются с данными настоящей работы в том, что расстояние между верхними ЛВ — наибольший из четырёх размеров, а расстояния между левыми ЛВ — наименьший. Впадение ЛВ в ЛП часто имеет форму воронки, и поэтому граница между ЛВ и стенкой ЛП бывает нечёткой [7], следовательно, расхождения результатов отчасти можно объяснить неточностью ориентиров при морфометрии.

Следует заметить, что в работе Т. Gupta и соавт. (2019) данные получены при морфометрии препаратов, зафиксированных без контроля над сохранением формы ЛП. Кроме того, в статье [15] нет оценки значимости различий данных, что снижает их достоверность.

При анализе публикаций, содержащих результаты измерений ЛП, обратило на себя внимание отсутствие работ, в которых была бы дана комплексная характеристика размеров тела ЛП. Для оценки формы тела ЛП на основании его размеров необходимы значения, по меньшей мере, трёх параметров, измеренных во взаимно перпендикулярных направлениях. В работах, содержащих такие данные [6, 14], к сожалению, отсутствует описание объектов и методики измерений, что затрудняет интерпретацию результатов.

По данным В.А. Козлова и соавт. (1996), у взрослого человека в разные возрастные периоды средняя длина ЛП варьировала от 36 до 49 мм, средние значения переднезаднего размера находились в диапазоне от 32 до 42 мм. Кроме того, измеряли ширину ЛП в двух плоскостях: сагиттальной (34–44 мм) и фронтальной (33–42 мм) [4]. В тех исследованиях, где измерения выполняли в фазу диастолы, ширина ЛП обычно варьировала от 30 до 42 мм [1, 4, 16, 17], что согласуется с нашими результатами, полученными на препаратах первой и третьей групп (см. табл. 1).

Как установлено в исследовании Д.А. Старчика (2016), на препаратах сердца женщин гиперстеннического типа телосложения ширина ЛП достигала 52 мм [16]. Меньшие значения размеров ЛП, приводимые другими авторами, могли быть результатом того, что морфометрию выполняли без учёта степени наполнения ЛП [6, 14].

По данным Y. Cho и соавт. (2012), габаритные размеры ЛП были больше в группе пациентов с фибрилляцией предсердий, чем у людей с синусовым ритмом. В частности, у пациентов с аритмией поперечный и верхненижний размеры ЛП составили $64,1 \pm 9,3$ и $63,8 \pm 7,9$ мм соответственно и превышали аналогичные размеры у людей с синусовым ритмом ($p=0,002$) [3].

Г.Е. Гендлин и соавт. (2019), изучившие прижизненную анатомию ЛП у пациентов со стенозом клапана аорты и без него, установили, что диаметр ЛП при стенозе клапана аорты был равен 45,7 мм ($40,8–49,1$ мм), а в группе контроля 35,7 мм ($33,2–42$ мм), показали отсутствие зависимости диаметра ЛП от пола и возраста [1].

Л.П. Мартиросян и И.А. Баландина (2020) при трансторакальной эхокардиоскопии выполнили морфометрию ЛП 128 здоровым людям мезоморфного телосложения, определили верхненижний размер ЛП и, используя этот размер, по формуле Симпсона рассчитали объём ЛП. Авторы заключили, что значения указанных параметров у мужчин и женщин в пределах зрелого возраста одинаковы [2].

Известно, что размеры сердца и, в частности, ЛП ассоциированы с соматотипом. Так, Д.А. Старчик (2016) установил, что поперечный размер ЛП у женщин нормостенического телосложения в 1,18 раза больше ($p < 0,05$), чем при астеническом телосложении, и в 1,10 раза меньше ($p < 0,05$), чем при гиперстеническом телосложении. Также автором обнаружены значимые, ассоциированные с типом телосложения различия верхненижнего размера ЛП и сделан вывод о том, что морфология ЛП, как и ряда других структур сердца, конституционально детерминирована [16].

В настоящем исследовании для определения особенностей и отыскания закономерностей локальной конституции тела ЛП был выполнен корреляционный анализ. Наиболее сильные корреляционные связи были характерны для сонаправленных размеров тела ЛП и его задней стенки. Это можно считать частным проявлением общебиологического принципа координированного роста и развития структурно и топографически соподчинённых морфологических образований и можно использовать при оценке гармоничности развития органа.

ВЫВОДЫ

1. Значения морфометрических показателей, характеризующих габаритные размеры тела левого предсердия в конечно-диастолическую фазу сердечного цикла, различны, а их соотношения представлены тремя кластерными группами, определяющими варианты формы и размеров этой камеры сердца.

2. Форма тела левого предсердия условно может быть аппроксимирована кубом либо параллелепипедом, наибольшим размером которого будет ширина.

3. Предсердия кубической формы на основании статистически значимых различий размеров можно разделить на большие и малые.

4. Задняя стенка левого предсердия при типичном количестве и положении устьев лёгочных вен имеет форму прямоугольника либо неравнобокой трапеции, бо́льшая сторона которой обращена к межпредсердной перегородке, широкое основание — вперёд и вверх.

5. Наиболее сильные корреляционные связи характерны для сонаправленных размеров тела левого предсердия и его задней стенки.

Участие авторов. А.А.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, изготовление препаратов, выполнение измерений, анализ данных, написание текста статьи; М.Е.Н. — изготовление препаратов, выполнение измерений, анализ данных; А.А.Я. —

руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гендлин Г.Е., Ковалёва А.И., Емелина Е.И., Никитин И.Г. Линейные и объёмные показатели левого предсердия у больных изолированным аортальным стенозом. *Рос. кардиол. ж.* 2019; 24 (11): 16–21. [Gendlin G.E., Kovaleva A.I., Emelina E.I., Nikitin I.G. Linear and volumetric parameters of left atrium in patients with isolated aortic stenosis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019; 24 (11): 16–21. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-16-21.

2. Мартиросян Л.П., Баландина И.А. Параметры объёма предсердий и левого желудочка у мужчин и женщин мезоморфного типа телосложения по результатам выполнения эхокардиографии. *Волгоградский науч.-мед. ж.* 2020; (2): 58–61. [Martirosyan L.P., Balandina I.A. Parameters of volume of the atria and left ventricle in men and women of the mesomorphic body type according to the results of performing echocardiography. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; (2): 58–61. (In Russ.)]

3. Cho Y., Lee W., Park E.-A., Oh I.-Y., Choi E.-K., Seo J.-W., Oh S. The anatomical characteristics of three different endocardial lines in the left atrium: evaluation by computed tomography prior to mitral isthmus block attempt. *Europace*. 2012; 14 (8): 1104–1111. DOI: 10.1093/europace/eus051.

4. Козлов В.А., Стебельский С.Е., Маковецкий В.Д., Юрченко И.В. Топография и форма полостей сердца в онтогенезе. В кн.: *Прикладная анатомия сердца*. Под ред. В.А. Козлова. Днепропетровск. 1996; 6–32. [Kozlov V.A., Stebel'skiy S.E., Makovetskiy V.D., Yurchenko I.V. Topography and shape of heart cavities in ontogenesis. In: *Prikladnaya anatomiya serdtsa*. (Applied anatomy of the heart.) Ed. by V.A. Kozlov. Dnepropetrovsk. 1996; 6–32. (In Russ.)]

5. Whiteman S., Saker E., Courant V., Salandy S., Gielecki J., Zurada A., Loukas M. An anatomical review of the left atrium. *Translational Res. Anat*. 2019; 17: 100052. DOI: 10.1016/j.tria.2019.100052.

6. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Евтушенко А.В., Каракозова Е.А., Маркевич А.В., Швырев А.А., Санькова И.В. Прикладные аспекты анатомического строения левого предсердия сердца человека. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2015; (5): 146–155. [Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Evtushenko A.V., Karakozova E.A., Markevich A.V., Shvyrev A.A., Sankova I.V. Applied aspects of the anatomical structure of the human's heart left atrium. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (5): 146–155. (In Russ.)]

7. Ho S.Y., Sánchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin. Anat*. 2009; 22 (1): 52–63. DOI: 10.1002/ca.20634.

8. Ho S.Y., Cabrera J.A., Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ. Arrhythm. Electrophys.* 2012; 5 (1): 220–228. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962720.

9. Dudkiewicz D., Słodowska K., Jasińska K.A., Dobrzynski H., Hołda M.K. The clinical anatomy of the left

atrial structures used as landmarks in ablation of arrhythmogenic substrates and cardiac invasive procedures. *Translational Res. Anat.* 2021; 23 (3): 100102. DOI: 10.1016/j.tria.2020.100102.

10. Anderson R.H., Loukas M. The importance of attitudinally appropriate description of cardiac anatomy. *Clin. Anat.* 2009; 22 (1): 47–51. DOI: 10.1002/ca.20741.

11. Mori Sh., Tretter J., Spicer D., Bolender D., Anderson R.H. What is the real cardiac anatomy? *Clin. Anat.* 2019; 32 (3): 288–309. DOI: 10.1002/ca.23340.

12. Kausar A., Razzak I., Shapiai M.I., Beheshti A. 3D shallow deep neural network for fast and precise segmentation of left atrium. *Multimedia Syst.* 2021. DOI: 10.1007/s00530-021-00776-8.

13. Фальковский Г.Э. *Строение сердца и анатомические основы его функции.* М.: НИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2014; 136–143. [Fal'kovskii G.E. *Stroenie serdtsa i anatomicheskie osnovy ego funktsii.* (Structure of the heart and anatomical bases of its function.) М.: Nauchnyy tsentr serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva. 2014; 136–143. (In Russ.)]

14. Михайлов С.С. *Клиническая анатомия сердца.* М.: Медицина. 1987; 59–71. [Mikhaylov S.S. *Klinicheskaya anatomiya serdtsa.* (Clinical anatomy of the heart.) М.: Meditsina. 1987; 59–71. (In Russ.)]

15. Gupta T., Cheema N., Randhawa A., Sahni D. Translational anatomy of the left atrium and esophagus as relevant to the pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation. *Surg. Radiol. Anat.* 2020; 42 (4): 367–376. DOI: 10.1007/s00276-019-02327-3.

16. Старчик Д.А. Конституционально-типологические и структурные характеристики предсердий у женщин зрелого возраста. *Вестн. Нац. мед.-хирургич. центра им. Н.И. Пирогова.* 2016; 11 (1): 101–103. [Starichik D.A. Constitutional and structural features of right and left atriums of mature women. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova.* 2016; 11 (1): 101–103. (In Russ.)]

17. Ikiz Z.A.A., Üçerler H., Özgür T. Anatomic characteristics of left atrium and openings of pulmonary veins. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2014; 14 (8): 674–678. DOI: 10.5152/akd.2014.4968.

Анатомическая характеристика петель миокарда взрослого человека

Евгения Германовна Дмитриева*, Андрей Аркадьевич Якимов

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

Уральский Федеральный университет им. первого Президента России

Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. Установить особенности строения и локальной топографии петель миокарда на препаратах сердца людей зрелого и пожилого возраста.

Методы. Было исследовано 100 препаратов сердца людей зрелого и пожилого возраста, умерших от несердечных причин. На 60 сердцах были отпрепарированы подэпикардальные кровеносные сосуды и миокардиальные образования над их участками. Регистрировали частоту самостоятельного отхождения конусной артерии от аорты. Определяли количество петель миокарда, их локализацию и длину. Из 40 макропрепаратов сердца делали гистологические срезы из участков венечной борозды, содержащих петли миокарда. Измеряли кратчайшие расстояния от венечного синуса и миокарда левого предсердия до внутрисетлевого отдела артерии, толщину петель, площадь поперечного сечения артерии и периваскулярного пространства, определяли соотношение этих параметров. Для оценки значимости различий применяли U-критерий Манна–Уитни, для выявления связи двух качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Для корреляционного анализа применяли коэффициент Спирмена (R).

Результаты. Макроскопически петли миокарда были обнаружены на 12 (20%) сердцах из 60. Чаще они определялись на препаратах, где конусная артерия самостоятельно отходила от аорты. При гистологическом исследовании петли миокарда были выявлены на 10 (25%) сердцах из 40. Они располагались над артериями, сопровождавшими венечный синус. Их длина варьировала от 8,5 до 44,53 мм (Me=16,68 мм), толщина — от 0,16 до 0,58 мм (Me=0,31 мм). Выделены два варианта петель миокарда (артериальный и артериовенозный), различавшиеся по толщине ($p=0,045$).

Вывод. Петли миокарда преимущественно располагаются на диафрагмальной поверхности сердца в левой половине венечной борозды над артериями, сопровождающими венечный синус, при этом артерия может проходить в петле миокарда отдельно от вен или в «муфте» венечного синуса; наличие петель миокарда ассоциировано с самостоятельным отхождением конусной артерии от аорты.

Ключевые слова: сердце, венечные артерии, петли миокарда, венечный синус, левое предсердие.

Для цитирования: Дмитриева Е.Г., Якимов А.А. Анатомическая характеристика петель миокарда взрослого человека. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 687–693. DOI: 10.17816/KMJ2021-687.

Anatomical characteristics of myocardial loops in the adults

E.G. Dmitrieva, A.A. Iakimov

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To establish structural features and adjacent anatomy of myocardial loops in the adult and elderly human hearts.

Methods. We studied 100 hearts obtained from adult and elderly people who died from non-cardiac causes. We dissected subepicardial blood vessels and their intramural segments on 60 formalin-fixed hearts. The rate of the cone artery directly originating in the aorta (third coronary artery) was recorded. The number of myocardial loops, their localization and length were determined. We made histological sections from 40 heart specimens from

areas of the coronary groove containing myocardial loops. The shortest distances from the coronary sinus and myocardium of the left atrium to the artery, the thickness of the loops, the cross-sectional area of the artery and perivascular space and the ratio of these parameters were measured. The statistical significance of differences was assessed by using the Mann–Whitney U-test. The relationship between the two qualitative features was identified using the Pearsons χ^2 test. The Spearman's rank correlation coefficient (R) was used for the correlation analysis.

Results. Macroscopically, myocardial loops were found in 12 (20%) hearts out of 60. More often, they were determined on specimens where the cone artery directly originating in the aorta. Histological examination revealed myocardial loops in 10 (25%) hearts out of 40. They were located above the arteries accompanying the coronary sinus. Their length varied from 8.5 to 44.53 mm (Me=16.68 mm), thickness from 0.16 to 0.58 mm (Me=0.31 mm). Two types of myocardial loops (arterial and arteriovenous), differing in thickness ($p=0.045$), were distinguished.

Conclusion. The myocardial loops are predominantly located on the diaphragmatic surface of the heart in the left half of the coronary groove over the arteries accompanying the coronary sinus, while the artery can pass in the myocardial loop separately from the veins or in the “sleeve” of the coronary sinus; the presence of myocardial loops is associated with the independent aortic origin of the cone artery.

Keywords: heart, coronary arteries, myocardial loops, coronary sinus, left atrium.

For citation: Dmitrieva E.G., Iakimov A.A. Anatomical characteristics of myocardial loops in the adults. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 687–693. DOI: 10.17816/KMJ2021-687.

Актуальность. В России и других развитых странах одно из наиболее часто регистрируемых нарушений ритма сердца — фибрилляция предсердий [1]. При планировании и проведении хирургической абляции для лечения этого заболевания важно учитывать особенности соотношений сосудов венечной борозды с миокардом предсердий [2]. Так, во время операции «лабиринт» при формировании линий блока проведения импульсов в различных участках левого предсердия неэффективность абляции может быть связана с интрамиокардиальным расположением венечного синуса в «муфте» миокарда [3].

Интрамиокардиальный ход могут иметь и отдельные участки венечных артерий (ВА). Вариантом такого расположения желудочковых ветвей ВА бывает их прохождение под мостиками миокарда. Особенности их распределения и морфометрические характеристики изучены многими авторами [4, 5].

Пучки миокарда предсердий, охватывающие артерии в венечной борозде, P. Polacek и H. Kralov (1961) выделили в отдельную группу и назвали их петлями миокарда (ПМ) [6]. Большая часть работ по изучению ПМ выполнена с использованием лучевых методов исследования пациентов, в то время как анатомические работы единичны [7].

Информация о частоте ПМ представлена во многих публикациях, но анализ литературы показал, что этот показатель варьирует в очень широком диапазоне: от 0,1% по данным коронароангиографии [8] до 49% по результатам изучения секционного материала [7]. Данные об особенностях локальной топографии ПМ

и взаимосвязи между наличием ПМ и вариантами ветвления ВА в литературе отсутствуют.

Знание анатомии и топографии ПМ необходимо не только для понимания закономерностей строения сердца, но и для выбора оптимальной тактики при проведении операции на задненижних отделах предсердий.

Цель исследования — установить особенности строения и локальной топографии ПМ на препаратах сердца людей зрелого и пожилого возраста.

Материал и методы исследования. Было исследовано 100 препаратов сердца, полученных из патоморфологических отделений клинических баз Уральского государственного медицинского университета в соответствии с соглашениями о сотрудничестве, от умерших, тела которых не были востребованы для захоронения; возможность получения информированного согласия отсутствовала. При работе с секционным материалом учитывали требования статьи 5 Федерального закона №8 «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 (с изменениями и дополнениями от 01.01.2017).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №5 от 24 мая 2019 г.).

Критерии включения в исследование:

- 1) зрелый или пожилой возраст умерших;
- 2) смерть от «несердечного» заболевания;
- 3) типичное левостороннее положение сердца;
- 4) внешне обычно сформированное сердце;

5) конкордантное соотношение камер сердца и присердечных сосудов;

6) масса сердца 200–420 г.

Критерии ограничения:

1) пороки сердца, аномалии ВА;

2) перенесённые операции на сердце или ВА;

3) макроскопические признаки осложнений ишемической болезни сердца;

4) повреждение, деформация объектов исследования.

На одной группе препаратов ($n_1=60$) выполняли макроскопическую часть работы. Для этого сердца фиксировали в 10% растворе формалина, классическим методом при помощи скальпеля и пинцета без предварительной инъекции препарировали подэпикардальные кровеносные сосуды и миокардиальные образования (мостики и петли) над их участками. Количество и положение ПМ сопоставляли с аналогичными характеристиками мостиков миокарда. Обращали внимание на самостоятельное отхождение конусной артерии от аорты. Тип кровоснабжения желудочкового комплекса сердца определяли на основании принадлежности задней межжелудочковой ветви к системе левой или правой ВА. Длину ПМ измеряли штангенциркулем ШЦЦ-2-250 0.05 (Челябинский инструментальный завод, шаг дискретности отсчётного устройства 50 мкм, с поверкой).

Микроанатомическую часть работы выполняли на другой группе препаратов ($n_2=40$). На этих сердцах делали срезы поперёк венечной борозды с интервалом 0,5 см, при обнаружении ПМ брали эти участки для изготовления гистологических препаратов. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, проводку осуществляли по стандартной методике. После проводки кусочки заключали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Для их изучения использовали микроскоп Olympus CX31RTSF (Япония).

Для проведения морфометрии делали фотографии микропрепаратов с помощью опции «сшивка» в программе ADF Image Capture 4.7 (2019). На полученных изображениях с помощью программы ImageJ 1.53e (2020) измеряли кратчайшие расстояния от артерии, расположенной в ПМ, до венечного синуса и миокарда левого предсердия, толщину ПМ, площадь поперечного сечения внутриветлевого отдела артерии и периваскулярного пространства, определяли соотношение этих параметров.

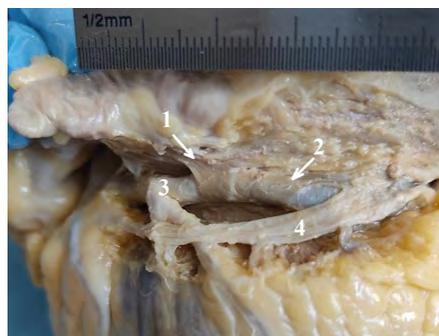


Рис. 1. Петля миокарда (обозначена стрелками), образованная миокардом левого ушка сердца (1) и задней стенки левого предсердия (2), окружает огибающую ветвь левой венечной артерии (3). Большая вена сердца (4) расположена сзади от артерии

Статистическую обработку выполняли в программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., USA). Результаты представляли в виде медиан (Me) и крайних значений. Для корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена (R). Для оценки значимости различий применяли U-критерий Манна–Уитни, для выявления связи двух качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости α принимали равным 0,05.

Результаты. Макроскопически ПМ были обнаружены на 12 (20%) сердцах из 60. На 10 препаратах они располагались над огибающей ветвью левой ВА: из них в 2 случаях ПМ были отмечены над артерией у основания левого ушка, в остальных 8 наблюдениях огибающая ветвь залегала между задней стенкой левого и большой веной сердца или венечным синусом (рис. 1).

Крайне редко ПМ были выявлены над конечным отделом правой ВА, который входил в миокардиальную «муфту» венечного синуса в месте его впадения в правое предсердие. На 9 сердцах, в которых огибающая ветвь левой ВА проходила в ПМ, над желудочковыми ветвями левой ВА были обнаружены мостики миокарда. Мостики присутствовали над передней межжелудочковой ($n=9$), левой краевой ($n=2$) и диагональной ($n=1$) артериями, их количество на одном препарате варьировало от одного до трёх. Только на 3 сердцах ПМ встречались изолированно: в 2 случаях они располагались над правой ВА, на 1 препарате — над огибающей ветвью у основания левого ушка. Взаимосвязи между наличием петель и мостиков миокарда не выявлено ($\chi^2=0,21$; $p=0,64$).

На всех препаратах был определён тип кровоснабжения желудочкового комплекса сердца. На 10 сердцах наличие ПМ сочеталось с правовенечным типом кровоснабжения,

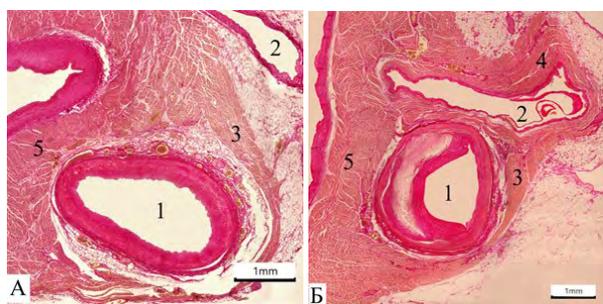


Рис. 2. Участок венечной борозды на уровне формирования венечного синуса. Варианты формирования петли миокарда. А. Артериальный вариант. Б. Артериовенозный вариант. 1 — венечная артерия; 2 — венечный синус; 3 — петля миокарда; 4 — «муфта» венечного синуса; 5 — задняя стенка левого предсердия. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение $\times 40$

в 1 случае — с левовенечным, ещё в 1 — с равномерным.

Самостоятельное отхождение конусной артерии от аорты было отмечено на 25 (42%) сердцах, при этом ПМ были на 8 из них. Наличие ПМ над ВА было ассоциировано с самостоятельным отхождением конусной артерии ($\chi^2=3,64$; $p=0,05$). Длина ПМ варьировала в широком диапазоне: от 8,5 до 44,53 мм ($Me=16,68$ мм), длина ПМ у основания левого ушка сердца составила 11,73 и 18,5 мм, в месте прохождения артерии у передней стенки венечного синуса колебалась от 8,5 до 44,53 мм, в месте впадения венечного синуса в правое предсердие была равна 10,0 и 15,0 мм.

При гистологическом исследовании ПМ были выявлены на 10 (25%) сердцах из 40. ПМ располагались преимущественно в левой половине венечной борозды на диафрагмальной поверхности сердца в 13 участках. Наиболее часто ПМ были обнаружены над артерией, сопровождавшей венечный синус ($n=7$), в 4 случаях — у основания левого ушка, ещё на 2 препаратах — над артерией в «муфте» венечного синуса в месте его впадения в правое предсердие. Полученные данные о количестве и расположении ПМ согласуются с результатами макроскопического исследования.

В большинстве случаев артерия, проходившая в левой половине венечной борозды, тесно соприкасалась с венечным синусом. Наиболее часто эта артерия располагалась спереди (5 из 13) или снизу (4 из 13) от венечного синуса и проходила в тесном пространстве между ним и задней стенкой левого предсердия. Расстояние от внутрипетлевого отдела артерии до венечного синуса составило от 0,14 до 2,54 мм ($Me=0,73$ мм), расстояние от артерии до миокарда левого предсердия

варьировало от 0,07 до 2,32 мм ($Me=0,33$ мм).

Выделено два варианта формирования ПМ: артериальный и артериовенозный (рис. 2). При артериальном варианте огибающая ветвь левой ВА или правая ВА проходила внутри ПМ отдельно от вен (большой вены сердца или венечного синуса), расположенных в субэпикардальной клетчатке венечной борозды. Артериовенозный вариант характеризовался прохождением артерии в «муфте» венечного синуса.

Морфометрические характеристики ПМ и внутрипетлевого участка артерии представлены в табл. 1.

Анализ результатов показал, что в двух группах различалась только толщина ПМ ($p=0,045$). Выявлена обратная корреляция ($R=-0,785$) между величиной этого параметра и расстоянием от внутрипетлевого отдела артерии до миокарда левого предсердия. Чем ближе к левому предсердию находился этот отдел артерии, тем толще была ПМ. Как при артериальном, так и при артериовенозном вариантах ПМ были образованы миокардом предсердий. Пучки миокарда, формировавшие ПМ, отделялись от задней стенки предсердия, покрывали артерию не менее чем на две трети её окружности или же охватывали её полностью и возвращались обратно.

ПМ были образованы исключительно кардиомиоцитами, соединительнотканые волокна располагались лишь вокруг артериол и венул. В 76,9% случаев (10 из 13) кардиомиоциты в пределах одной ПМ располагалисьсонаправленно: на 6 препаратах — перпендикулярно длинной оси артерии, ещё на 4 — косо. Только в 3 случаях отмечена тенденция к выделению слоёв в ПМ: внутреннего (поперечного, циркулярного) и наружного (косого). Вокруг артерии присутствовало периваскулярное пространство, заполненное жировой тканью, содержавшее микрососуды и нервы околоартериального сплетения. На макромикроскопическом уровне эти сосуды и нервы преобладали, прежде всего, в расширенных участках периваскулярного пространства в местах перехода миокарда с задней стенки предсердия на артерию.

Обсуждение. Частота обнаружения ПМ составила 20% по данным макроанатомического исследования и 25% по данным гистологического исследования. По данным литературы, частота выявления ПМ варьирует в очень широком диапазоне. Так, Y. Watanabe и соавт. (2016) ПМ были обнаружены только в 1 случае из 60 над огибающей ветвью левой ВА [9]. Между тем, в работе И.И. Кагана и Н.Н. Тютюнниковой (2017), выполненной на 55 препаратах, было

Таблица 1. Морфометрические характеристики петель миокарда при разных вариантах их формирования

Показатель	Диапазон значений		P
	Артериальный вариант, n=6	Артериовенозный вариант, n=7	
Толщина петли миокарда, мм	0,30–0,44	0,16–0,58	0,045*
Площадь поперечного сечения артерии, мм ²	2,15–13,65	1,76–10,98	0,941
Площадь поперечного сечения периваскулярного пространства, мм ²	2,71–6,35	0,79–12,38	0,164
Индекс соотношения площадей поперечного сечения артерии и периваскулярного пространства	0,39–2,15	0,14–3,77	0,213

отмечено 27 петель: 21 — над огибающей ветвью левой ВА, 6 — над стволом правой ВА [7].

В единичных случаях ПМ были выявлены у пациентов с применением лучевых методов обследования: по данным 6774 коронароангиограмм ПМ были обнаружены в 4 случаях над огибающей ветвью левой ВА, в 3 — над правой ВА, что в совокупности составило 0,1% [8]. Другими исследователями на 2462 коронароангиограммах, полученных с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, ПМ были отмечены у 14 (0,6%) пациентов в тех же локализациях в равных соотношениях [10]. Такую низкую частоту прижизненного обнаружения ПМ можно объяснить сложностью их визуализации. Кроме того, изучение ПМ не входило в задачи этих работ.

Присутствие ПМ часто сочетается с наличием мостиков миокарда над желудочковыми ветвями ВА. По данным настоящего исследования, наиболее часто на одном препарате было отмечено сочетание ПМ над огибающей ветвью и мостиков миокарда над передней межжелудочковой ветвью левой ВА.

В литературе описаны случаи одновременного наличия петель и мостиков миокарда над ветвями системы правой ВА. Так, М. Teryakioglu и М. N. Aliyu (2020) выявили ПМ над правой ВА и мостик миокарда над её задней межжелудочковой ветвью [11]. Подобный вариант был описан N. Nishida и Y. Hata (2017), но, кроме перечисленных локализаций, авторами был отмечен мостик миокарда над передней межжелудочковой ветвью левой ВА [12].

Результаты настоящего исследования показали, что наличие ПМ не связано с типом кровоснабжения желудочкового комплекса, но ассоциировано с самостоятельным отхождением конусной артерии от аорты. Подобная особенность была выявлена для мостиков миокарда L.E.B. Asunã и соавт. (2009) [13].

Основными морфометрическими характеристиками ПМ служат их длина и толщина.

Согласно данным исследования, проведённого на секционном материале, длина ПМ варьировала от 2 до 28 мм [7]. Бóльший диапазон значений (8,5–44,5 мм) при исследовании макропрепаратов получен в настоящей работе. Толщина ПМ на гистологических срезах, по данным G. Teofilovski-Parapid и соавт. (2017), колебалась в интервале 2,1–4,2 мм [14]. Значения толщины ПМ, полученные нами, находились в диапазоне от 0,3 до 0,58 мм. Различия значений толщины ПМ, полученные в разных работах, можно объяснить разнородностью выборочных совокупностей: в частности, G. Teofilovski-Parapid и соавт. (2017) выполнили исследование на материале больных кардиологического профиля, причём 3 из 5 пациентов с ПМ умерли от инфаркта миокарда [14].

По результатам работы впервые описаны два варианта формирования ПМ: артериальный и артериовенозный. Наиболее часто ПМ располагались на диафрагмальной поверхности сердца в левой половине венечной борозды над артериями, сопровождавшими венечный синус. Приблизительно с одинаковой частотой эти артерии шли в ПМ отдельно от вен или проходили в толще миокардиальной «муфты» венечного синуса.

A. Ishizawa и соавт. (2014) изучили варианты положения предсердных ветвей ВА. По данным авторов, если задние предсердные ветви, бравшие начало от конечного отдела правой ВА, обычно располагались поверх венечного синуса, то для предсердных ветвей левой огибающей артерии типичным было глубокое положение: между венечным синусом и задней стенкой левого предсердия [15]. Внутрипетлевое положение крупной артерии в «муфте» венечного синуса, насколько нам известно, не было описано в литературе и в настоящем исследовании выявлено впервые.

Сведения о предпочтительных местах локализации ПМ будут востребованы в качестве ориентиров для прижизненного обнаружения

этих структур с помощью лучевых методов обследования. Возможность фиксации крупной артерии к задней стенке левого предсердия и венечному синусу важно учитывать при катетеризации венечного синуса и проведении хирургических вмешательств для лечения фибрилляции предсердий. В литературе есть сведения о том, что ПМ фиксируют артерии в венечной борозде, тем самым обеспечивая непрерывность кровотока как в систолу, так и в диастолу [6]. Между тем, обнаружение ПМ над ВА методом коронароангиографии свидетельствует о том, что миокард петель может вызвать систолическое сжатие артерии и прекращение кровотока по ней.

Изучение особенностей внутрисосудистого кровотока и сравнительный анализ частоты развития ишемических расстройств по нижней стенке левого желудочка у пациентов с ПМ в левой половине венечной борозды и без них с последующей разработкой персонифицированной стратегии ведения таких пациентов может стать перспективным направлением применения полученных результатов в кардиологии и кардиохирургии.

ВЫВОДЫ

1. Типичная локализация петель миокарда — левая половина венечной борозды на диафрагмальной поверхности сердца над артериями, сопровождающими венечный синус. Наличие петель миокарда ассоциировано с самостоятельным отхождением конусной артерии от аорты.

2. Выделено два варианта формирования петель миокарда: артериальный и артериовенозный. Толщина петель миокарда, охватывающих только артерию, достоверно больше, чем толщина миокарда над артерией, расположенной в «муфте» венечного синуса.

Участие авторов. Е.Г.Д. — концепция и дизайн исследования, изготовление и морфометрия препаратов, анализ результатов, написание текста; А.А.Я. — руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестн. аритмол.* 2018; (92): 42–48. [Kolbin A.S., Mosikyan A.A.,

Tatarsky B.A. Socioeconomic Burden of Atrial Fibrillations in Russia: Seven-Year Trends (2010–2017). *Vestnik aritmologii.* 2018; (92): 42–48. (In Russ.) DOI: 10.25760/VA-2018-92-42-48.

2. Исаков С.В., Багдасарян А.Ю., Гордеев М.Л. Операция MAZE IV: техника исполнения модифицированного варианта. *Кардиол. и сердечно-сосудист. хир.* 2017; 10 (5): 12–15. [Isakov S.V., Bagdasaryan A.Yu., Gordeev M.L. Operatsiya MAZE IV: MAZE IV procedure: modified technique. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2017; 10 (5): 12–15. (In Russ.)] DOI: 10.17116/kardio201710512-15.

3. Ревишвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Шмуль А.В., Лабарткава Е.З., Чхолария Г.Д., Матсонашвили Т.Р., Матсонашвили Г.Р. Вариантная анатомия нижних перешейков сердца. *Анн. аритмол.* 2007; 4 (3): 16–22. [Revishvili A.Sh., Serguladze S.Yu., Shmul' A.V., Labartkava E.Z., Chkholariya G.D., Matsonashvili T.R., Matsonashvili G.R. Anatomical variation of the inferior isthmus of the heart. *Annaly aritmologii.* 2007; 4 (3): 16–22. (In Russ.)]

4. Горустович О.А., Снежикский В.А., Околокулак Е.С. Миокардиальные мостики: анатомические, патофизиологические и клинические особенности. *Кардиол. в Беларуси.* 2016; 8 (1): 108–116. [Gorustovich O.A., Snezhickiy V.A., Okolokulak E.S. Myocardial bridges: anatomical, pathophysiological and clinical features. *Kardiologiya v Belarusi.* 2016; 8 (1): 108–116. (In Russ.)]

5. Hostiuc S., Rusu M.C., Hostiuc M., Negoii R.I., Negoii I. Cardiovascular consequences of myocardial bridging: A meta-analysis and meta-regression. *Sci. Rep.* 2017; 7: 14644. DOI: 10.1038/s41598-017-13958-0.

6. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Можина А.А., Тетвадзе И.В. Миокардиальные мышечные мостики. Эмбриология, анатомия, патофизиология. *Бюлл. НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2010; 11 (6): 62–71. [Bokerija L.A., Bokerija O.L., Mozhina A.A., Tetvadze I.V. Myocardial bridges. Embryology, anatomy, pathophysiology. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN.* 2010; 11 (6): 62–71. (In Russ.)]

7. Каган И.И., Тютюнникова Н.Н. Мышечные мостики и петли как составная часть топографии венечных артерий сердца и их ветвей. *Морфология.* 2017; 152 (4): 27–31. [Kagan I.I., Tyutyunnikova N.N. Myocardial bridges and loops as an integral part of topography of heart coronary arteries and their branches. *Morfologiya.* 2017; 152 (4): 27–31. (In Russ.)]

8. Jiang L., Zhang M., Zhang H., Shen L., Shao Q., Shen L., He B. A potential protective element of myocardial bridge against severe obstructive atherosclerosis in the whole coronary system. *BMC Cardiovasc. Dis.* 2018; 18: 105. DOI: 10.1186/s12872-018-0847-8.

9. Watanabe Y., Arakawa T., Kageyama I., Aizawa Y., Kumaki K., Miki A., Terashima T. Gross anatomical study on the human myocardial bridges with special reference to the spatial relationship among coronary arteries, cardiac veins, and autonomic nerves. *Clin. Anat.* 2016; 29 (3): 333–341. DOI: 10.1002/ca.22662.

10. Ma E.S., Ma G.L., Yu H.W., Wu W., Li K. Assessment of myocardial bridge and mural coronary artery using ECG-gated 256-slice CT angiography: a retrospective study. *Sci. World J.* 2013; 2013: 947876. DOI: 10.1155/2013/947876.

11. Tiryakioğlu M., Aliyu M.N. Myocardial bridge. *Folia Morphol.* 2020; 79 (2): 411–414. DOI: 10.5603/FM.a2019.0080.

12. Nishida N., Hata Y. A case of sudden unexpected death with the presence of multiple myocardial bridges.

Int. J. Clin. Cardiol. 2017; 4: 099. DOI: 10.23937/2378-2951/1410099.

13. Acunã L.E.B., Aristeguieta L.M.R., Tellez S.B. Morphological description and clinical implications of myocardial bridges: An anatomical study in Colombians. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 92 (4): 242–248. DOI: 10.1590/S0066-782X2009000400002.

14. Teofilovski-Parapid G., Jankovic R., Kanjuh V., Virmani R., Danchinf N., Prates N., Simic D.V., Parapid B. Myocardial bridges, neither rare nor isolated — Autopsy study. *Ann. Anat.* 2017; 210: 25–31. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.09.007.

15. Ishizawa A., Zhou M., Suzuki R., Abe H. Arterial system of the atrium in the human heart. *Anat. Sci. Int.* 2014; 89 (3): 183–190. DOI: 10.1007/s12565-013-0221-y.

Методологические аспекты создания ксенотрансплантатов опухолей, полученных от пациентов

Анна Сергеевна Гончарова*, Алексей Николаевич Шевченко,
Ирина Рудольфовна Дашкова, Александр Евгеньевич Анисимов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Высокий уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований остаётся актуальной проблемой здравоохранения. Разработка наиболее эффективных терапевтических алгоритмов абсолютно необходима для улучшения показателей выживаемости онкологических больных. Важное условие для открытия и продвижения в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов — возможность моделировать рост опухоли, воспроизводить характеристики заболевания человека и оценивать измеримые эффекты фармакологических субстанций на лабораторных объектах. Ксеногенные модели, полученные путём прямой имплантации свежих образцов опухолевой ткани от отдельных пациентов иммунодефицитными мышам, считают подходящими объектами как для проведения доклинических испытаний, так и для решения задач фундаментальной науки в области онкологии. В обзоре освещена значимость ксеногенных моделей, полученных от пациентов, в качестве платформы, обладающей высокой прогностической ценностью, и предпосылки, делающие их наиболее предпочтительным инструментом для проведения научных исследований биологии рака. Рассмотрены наиболее важные методологические аспекты создания этих моделей. Изложены способы получения и подготовки биологических опухолевых образцов для ксенотрансплантации. Описана значимость иммунного статуса, а также фенотипические и генетические особенности животных-реципиентов. Отражены ограничения животных моделей, связанные с их иммунодефицитным статусом, и способы их преодоления. Освещены принципы выбора сайта (гетеротопический и ортотопический) для ксенотрансплантации, их преимущества и недостатки. В заключении подчёркнута необходимость продолжать работу по оптимизации моделей PDX (от англ. Patient-Derived Xenograft) для преодоления их ограничений с целью получения наиболее достоверных и ценных результатов исследований в области онкологии.

Ключевые слова: онкология, рак, ксенотрансплантаты, PDX, иммунодефицитные мыши.

Для цитирования: Гончарова А.С., Шевченко А.Н., Дашкова И.Р., Анисимов А.Е. Методологические аспекты создания ксенотрансплантатов опухолей, полученных от пациентов. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 694–702. DOI: 10.17816/KMJ2021-694.

Methodological aspects of creation of patient-derived tumor xenografts

A.S. Goncharova, A.N. Shevchenko, I.R. Dashkova, A.E. Anisimov
National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

High rates of cancer incidence and mortality from malignant neoplasms remains an urgent health problem. The development of the most effective therapeutic algorithms is required to improve the survival of cancer patients. An important condition for the discovery of new anticancer drugs and their translation into clinical practice involves the ability to model tumor growth, reproduce the characteristics of human disease, and evaluate measurable effects of pharmacological substances in laboratory facilities. Xenograft models established by direct implantation of fresh tumor tissue samples from individual patients into immunodeficient mice are considered suitable for both preclinical trials and for solving fundamental problems in oncology. The review highlights the significance of patient-derived xenograft models as a platform with high predictive value and the prerequisites that make them the preferred tool

for research in cancer biology. The most important methodological aspects in the creation of these models are considered. Methods for obtaining and preparing biological tumor samples for xenotransplantation are discussed. The significance of the immune status, as well as the phenotypic and genetic characteristics of recipient animals, is described. The article presents the limitations of animal models associated with their immunodeficiency status and ways to overcome them. The principles for choosing xenotransplantation sites (heterotopic and orthotopic) and their advantages and disadvantages are discussed. In conclusion, we emphasize the need to continue the work on optimizing PDX (Patient-Derived Xenograft) models to overcome their limitations and to obtain the most reliable and valuable research results in oncology.

Keywords: oncology, cancer, xenografts, PDX, immunodeficient mice.

For citation: Goncharov A.S., Shevchenko A.N., Dashkova I.R., Anisimov A.E. Methodological aspects of creation of patient-derived tumor xenografts. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 694–702. DOI: 10.17816/KMJ2021-694.

Злокачественные новообразования — одна из ведущих причин смерти, остающаяся актуальной проблемой здравоохранения [1–3]. Многочисленные научно-исследовательские программы, направленные на изучение, а также улучшение темпов прогресса в профилактике, диагностике и лечении рака, способствовали достижению значительного успеха в этих областях [4]. Тем не менее, разработка наиболее эффективных терапевтических алгоритмов по-прежнему является необходимым условием для улучшения показателей выживаемости онкологических больных.

Новые методы и инструменты исследований, такие как клиническая биоинформатика, изучение биомаркёров заболеваний и модельные эксперименты, играют важную роль в процессе разработки лекарств [5–7].

Основополагающее условие для открытия и продвижения в клиническую практику веществ-кандидатов с вероятным противоопухолевым действием — возможность моделировать рост опухоли, демонстрировать характеристики заболевания человека и оценивать измеримые эффекты противораковых препаратов на лабораторных объектах [8].

Недавнее исследование показало, что окупаемость инвестиций в фармацевтическую промышленность в онкологии была значительно ниже, чем в других терапевтических областях [8]. Около 95% потенциально эффективных противоопухолевых субстанций, успешно прошедших I фазу клинических испытаний и проявивших хорошую переносимость, не продемонстрировали эффективность в последующих фазах, ввиду чего не прошли регистрацию. По мнению ряда специалистов, наиболее распространённые причины, по которым препарат не продемонстрировал клиническую эффективность, — отсутствие валидированных доклинических моделей или не в полной мере установленная связь между конкретной терапевтической мишенью и болезнью [4, 9, 10].

Традиционные методы скрининга лекарств были разработаны в Национальном институте онкологии (NCI — от англ. National Cancer Institute) США в 1970-х годах. Они предполагают тестирование противоопухолевых агентов *in vitro* и *in vivo* с использованием панели линий раковых клеток человека NCI-60 [11, 12]. Раковые клетки были получены от пациентов со злокачественными заболеваниями и адаптированы к росту на пластике в искусственных условиях культивирования. Эти так называемые иммортализованные клеточные линии, хотя удобны и просты в использовании, имеют важные ограничения, выражающиеся в серьёзных и необратимых изменениях биологических характеристик, в том числе в изменении свойств роста и инвазии, а также потере определённых популяций клеток, что можно описать как отсутствие морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности [8, 9].

Попытки обойти эти барьеры привели к разработке ксеногенных моделей, полученных путём прямой имплантации свежих образцов опухолевой ткани от отдельных пациентов иммунодефицитными мышами, — PDX (от англ. Patient-Derived Xenograft) [9, 13]. В многочисленных исследованиях их рассматривают как лучшие предикторы терапевтического ответа, так как они способны на ранних пассажах сохранять гетерогенность и молекулярные характеристики исходной опухоли и считаются более подходящими инструментами как для проведения доклинических испытаний, так и для решения ряда задач фундаментальной науки [13, 14].

В связи с этим модели ксенотрансплантатов, полученных от пациента, всё чаще используют для разработки препаратов. К примеру, в работах Национального института онкологии прослеживается тенденция к переходу от применения NCI-60 панелей клеточных линий, к использованию PDX, а в работах института биомедицинских исследований Novartis было доказано, что их клиническая значимость

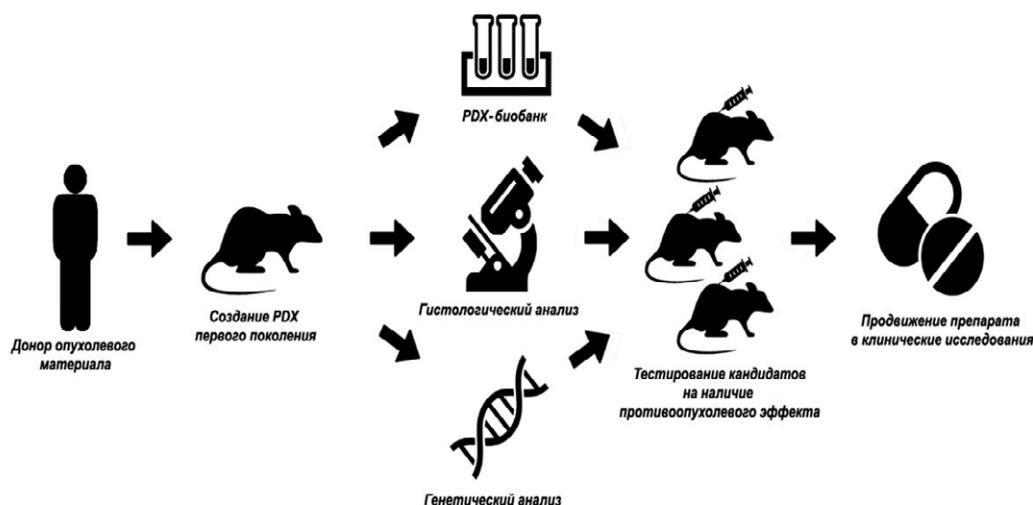


Рис. 1. Схема общей процедуры создания и применения PDX-моделей

достигает 90% [15, 16]. Эти результаты указывают на благоприятные перспективы применения PDX в академических и прикладных работах в области онкологии [17, 18].

Получение биологических образцов для ксенотрансплантации. Процедура создания PDX имеет стандартный характер и, как правило, выполняется согласно общему алгоритму, хотя некоторые научные группы упоминают о разработке отдельных методических подходов [13, 19, 20]. Модели PDX могут быть созданы путём трансплантации иммунодефицитным мышам опухолевого материала пациента, полученного во время операции или биопсии [21–23]. В некоторых исследованиях также использовали образцы асцитической жидкости или плеврального выпота [24, 25].

Полученные опухолевые ткани промывают и хранят в средах для культивирования клеток с антибиотиками [26]. С целью сохранения наибольшей жизнеспособности образцы ткани должны быть трансплантированы животным-реципиентам как можно скорее. Длительная ишемия, как известно, связана с более низкой степенью приживления биологического материала [27]. При отсутствии возможности выполнения процедуры в короткие сроки, непосредственно после получения образцов, их следует хранить в холодильнике для снижения тканевого метаболизма.

Опухолевый материал имплантируют в виде фрагментов или клеточных суспензий, изолированно либо в комбинации с матригелем, фибробластами или мезенхимальными стволовыми клетками [28]. Инъекция клеточной суспензии, полученной в результате механической или хи-

мической дезагрегации образца ткани пациента, упомянута в ряде работ [29, 30]. Однако её считают менее предпочтительным вариантом, так как она характеризуется более низкой выживаемостью приживления опухолевого материала, что, вероятно, может быть связано аноксией (формой апоптоза, наступающей в ответ на потерю связи с матриксом или обусловленной отрывом клетки от клеток-соседей) [31]. Фрагменты опухоли имплантируют хирургическим путём чаще всего в гетеротопический (подкожный) сайт, но для создания ортотопических моделей (PDOX — от англ. Patient-Derived Orthotopic Xenograft) используют гистологически соответствующий орган [4, 32, 33].

Обычно необходимо около 3–6 мес для формирования первого поколения ксенотрансплантата; скорость его роста зависит от индивидуальных характеристик опухоли [27, 34]. Когда размеры опухолевых узлов достигают 500–1000 мм³, их выделяют, фрагментируют и используют для создания следующего поколения PDX, а также для проведения гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических исследований с целью типирования получившейся модели. Также некоторое количество фрагментов подвергают криоконсервации для повторной имплантации в любое удобное время в зависимости от потребностей [13, 27] (рис. 1).

В некоторых работах было показано, что успех создания PDX был связан с опухолевой агрессивностью, и у пациентов, опухоли которых были успешно преобразованы в модели PDX, был худший прогноз, чем у тех, которые не достигли успеха в генерации PDX [20, 28].

Иммунный статус животных-реципиентов опухолевого материала. Иммунодефицитный статус животных-реципиентов — обязательное условие для предотвращения отторжения опухолевого материала другого биологического вида, в связи с чем в настоящее время разработано большое количество линий мышей, характеризующихся различной степенью дисфункции иммунной системы [35].

Для создания моделей ксенотрансплантатов можно использовать несколько типов мышей с иммунодефицитом: бестимусные голые мыши (Nude), SCID, NOD-SCID, Rag2, NSG, NOG, которые различаются по степени иммуносупрессии в отношении функций иммунных клеток, и важно оценивать эти характеристики соответственно цели исследования. У Nude не развиваются Т-клетки, так как развитие вилочковой железы ингибируется мутациями в гене *Foxn1* [35–37]. У мышей SCID отсутствуют Т- и В-клетки из-за мутации в гене *Prkdc*, у мышей-нокауты Rag2 удаление гена *Rag2* блокирует дифференцировку В- и Т-клеток даже более полно, чем в случае естественной мутации в гене *Prkdc* [36, 38]. Мыши NOD/SCID лишены функций Т-, В-клеток и естественных киллеров (NK) [35, 36]. У NSG и NOG не работают не только Т-, В- и NK-клетки, как у мышей NOD/SCID, но также есть мутация в гене γ -цепи рецептора IL2, в связи с чем они обладают повышенными трансплантационными характеристиками и способны приживлять почти все типы рака человека [39, 40].

Также недавно путём удаления *Foxn1* с помощью системы CRISPR/Cas9 была получена серия голых мышей NOD/SCID/IL2rg^{-/-}, названная NSIN, которые показали ещё более глубокий иммунодефицит, чем мыши других линий, и могут быть более подходящими объектами для исследований опухолей с низкой эффективностью приживления [4]. В настоящее время работы по созданию животных с высокой степенью иммунодефицита ведут многие рабочие группы, и перечень новых линий мышей с необходимыми качествами постоянно пополняется [41, 42].

Чем выше степень иммуносупрессии, тем больше вероятность успеха и скорость формирования модели PDX, однако при использовании животных с наиболее выраженными дефектами иммунной системы могут возникнуть проблемы из-за активации вирусов человеческого происхождения, таких как вирус Эпштейна–Барр, что влечёт за собой развитие человеческой лимфомы, в связи с чем целесообразной становится проверка полученных моделей на отсутствие лимфомы [27, 43].

Выбор сайта для трансплантации. Подкожный (гетеротопический) сайт наиболее часто используют для трансплантации опухолевого материала с целью получения PDX. Преимущество подкожных моделей заключается в том, что манипуляции для их создания очень просты, и повреждения ткани можно свести к минимуму, обеспечивая таким образом лёгкое и безболезненное восстановление животного после операции. Кроме того, немаловажное преимущество этого метода — непосредственная оценка приживления и роста опухоли без применения специального оборудования для визуализации или контрольной лапаротомии. Однако подкожный ксенотрансплантат растёт в не соответствующем оригинальной опухоли микроокружении и, как правило, не способен к воспроизведению метастатического процесса [27, 44].

Для преодоления этих недостатков следует использовать ортотопический сайт трансплантации, соответствующий месту первичной опухоли. Эта процедура более сложна с технической точки зрения, требует много времени, а также проведения ультразвукового исследования или диагностической лапаротомии для подтверждения наличия опухолей внутри организма мыши. Однако преимущество состоит в том, что этот вариант лучше воспроизводит «естественное» окружение опухолей человека. Ортотопическая имплантация может увеличить частоту метастазов во время роста ксенотрансплантата, и её следует рассматривать как приоритетную, когда метастазирование опухоли становится предметом исследования [4, 34, 44].

Согласно исследованию Y. Koga и A. Ochiai (2019), создание подкожного PDX — наиболее распространённая процедура (80%) [15]. Ортотопическую имплантацию выбирали как более предпочтительную для нескольких типов рака, включая первичную или метастатическую опухоль головного мозга [45, 46], рак молочной железы [47, 48] и рак почки [49]. Хотя созданные ортотопические модели имитируют метастазы рака и служат важными моделями для фундаментальных и прикладных исследований, подкожные ксенотрансплантаты обычно используют в доклинических испытаниях, поскольку PDX, установленные под кожу, позволяют легко оценить эффективность лекарственного средства по сравнению с моделями PDOX [15].

Проблемы создания моделей PDX и их решения. Несмотря на то обстоятельство, что модели PDX предоставляют прекрасную воз-

можность для повышения трансляционного потенциала медико-биологических исследований в области онкологии и обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными моделями ксенотрансплантатов клеточных линий, они, как и любые другие платформы для доклинических испытаний, имеют несколько существенных ограничений.

Наиболее общие проблемы создания PDX связаны с недостаточной эффективностью приживления первичного опухолевого материала. Для преодоления этого недостатка, помимо очевидных решений, таких как использование в качестве реципиентов животных с наиболее выраженными формами иммунодефицита, были предложены оптимизированные способы ксенотрансплантации с использованием сайтов, характеризующихся хорошо развитой сосудистой сетью. В частности, существует подход, согласно которому независимо от происхождения опухоли выполняют имплантацию в субренальную капсулу для увеличения успеха приживления [50–52]. Применение этой методики обеспечивает обильное поступление питательных веществ, гормонов, факторов роста и кислорода для трансплантированных тканей ещё до установления васкуляризации трансплантата [50].

При сравнении процедур ксенотрансплантации злокачественных тканей предстательной железы человека иммунодефицитным мышам в субренальную капсулу, подкожный и ортотопический сайты было показано, что лучшие результаты приживления соответствовали почечному участку [53, 54]. Кроме того, было высказано предположение, что бóльшая васкуляризация почечного сайта способствует сохранению гетерогенности исходного образца первичной опухоли, препятствуя отбору клеточных популяций, устойчивых к кислородному голоданию, связанному с начальными фазами процесса при перевивке в подкожный сайт. Эту методику успешно применяют как для получения PDX рака предстательной железы [55], так и для создания PDX немелкоклеточного рака лёгкого [56], рака шейки матки [52] и яичников [57].

Также J. Lee и соавт. (2019) была предложена оригинальная авторская методика создания PDX-модели глиобластомы посредством интравитреальной инъекции, что, с одной стороны, способствует образованию опухоли в микроокружении, имитирующем мозг, а с другой, обеспечивает улучшенную видимость и контроль динамики роста [58].

Тем не менее, хотя технические достижения позволяют постепенно улучшить эффектив-

ность процедуры ксенотрансплантации фрагментов опухоли человека, ещё одной проблемой становится неравнозначная возможность получения PDX, представляющих различные типы опухолей. К примеру, было показано, что наиболее высокая выживаемость трансплантата характерна для злокачественной меланомы и колоректального рака (80% и выше), тогда как для рака груди она составляет всего около 30% [20]. Таким образом, возникает ситуация, при которой доступность модели в большей степени определяется частотой приживления опухолевого материала, а не клинической заболеваемостью.

Решением этой проблемы служит создание биобанков, специализирующихся на хранении и предоставлении подробно аннотированных PDX, делая возможным поиск и приобретение модели, обладающей необходимыми биологическими характеристиками. Обширными коллекциями ксенотрансплантатов, полученных от пациентов, обладают такие учреждения, как Национальный институт онкологии (США), компания CrownBio (Китай), консорциум Innovative MODEls Initiative (Франция), Институт биомедицинских исследований Novartis (США, Китай, Швейцария, Сингапур) [59].

Отдельно стоящая проблема — невозможность получения образца ткани пациента с помощью хирургической процедуры при неоперабельных опухолях, что в свою очередь может повлечь за собой ситуацию, связанную с несбалансированным представлением различных типов/подтипов опухолей в репозиториях.

Чтобы преодолеть эти ограничения, были предприняты попытки создания моделей ксенотрансплантатов, путём введения иммунодефицитным мышам циркулирующих опухолевых клеток, выделенных из образцов крови пациентов [60, 61]. Считают, что циркулирующие опухолевые клетки представляют собой смешанную популяцию раковых клеток, и выделение и инокуляция этих клеток иммунодефицитным животным приводят к созданию модели, сохраняющей гетерогенность опухоли пациентов [60, 61]. Было показано, что ксенотрансплантаты мелкоклеточного рака лёгкого, полученные из циркулирующих опухолевых клеток, имели значительное сходство геномных характеристик с опухолями пациентов и отражали их реакцию на химиотерапию [62].

Помимо вышеизложенных трудностей, связанных с созданием моделей некоторых типов/подтипов опухолей, проблемой также становится необходимость расходовать существенные ресурсы в виде времени, финансов, трудоза-

трат. В связи с этим повышение эффективности процедуры создания моделей PDX и получения достаточного количества опухолевой ткани для дальнейших ксенотрансплантаций с целью проведения трансляционных исследований — одна из приоритетных задач [30, 63].

Z. Liu и соавт. (2020) была предложена оригинальная методика работы с ксенотрансплантатами, позволяющая сократить количество животных-опухоленосителей, а также минимизировать временные затраты. В ходе работы выполняли ряд последовательных неполных резекций подкожных опухолевых узлов, позволяя оставшимся 5–10% объёма ксенотрансплантата продолжать расти в том же животном. Кроме того, было показано, что опухолевые узлы, возникшие в результате неполной резекции, росли на 26–60% быстрее, чем ксенотрансплантаты этой же опухоли, не подвергшиеся процедуре неполной резекции [63].

Один из ключевых аспектов создания PDX — необходимость использования иммунодефицитных штаммов мышей, что, с одной стороны, является необходимым условием для приживания человеческих опухолей, а с другой, наличие ослабленного иммунитета влечёт за собой невозможность моделирования и изучения иммунных ответов. По этой причине ксеногенные опухолевые модели имеют ограниченное применение для скрининга иммунотерапевтических препаратов, таких как вакцины и иммуномодуляторы, а также лекарства, активирующие противоопухолевый ответ иммунной системы.

В то же время, последние достижения в области онкологии подчёркивают важность иммунной системы в прогрессировании и лечении опухолей [64–66]. Решением в сложившейся ситуации может стать создание гуманизированных моделей PDX путём введения мышам клеток человеческой иммунной системы, что позволяет проводить как фундаментальные исследования взаимодействия иммунитета и опухоли, так и доклинические исследования лекарств, активирующих противоопухолевый ответ иммунной системы [66–68].

Один из возможных вариантов создания гуманизированных мышей подразумевает трансплантацию мононуклеаров периферической крови или инфильтрирующих опухоль лимфоцитов иммунодефицитным мышам [69]. Известно, что эти процедуры вызывают реакцию трансплантат против хозяина через 2–5 нед после инъекции и ограничивают полезное время исследования. Другой способ заключается в трансплантации CD34-положительных

гемопоэтических стволовых клеток человека отдельно или в сочетании с дополнительными иммунными тканями человека (например, тканью вилочковой железы человека) иммунодефицитным мышам [69].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток приводит к более полной имитации процедуры человеческого гемопоэза, поскольку они дают начало различным линиям клеток крови человека у мышей. Таким образом, модели PDX следующего поколения, созданные с использованием гуманизированных мышей, хотя и дороги, тем не менее, способны преодолеть ограничения, связанные с иммунодефицитным статусом традиционных ксеногенных моделей.

Заключение. Модель PDX за последние несколько лет получила статус платформы, обладающей высокой прогностической ценностью по сравнению с обычными моделями ксенотрансплантатов клеточных линий. Обширные литературные данные показали, что модели PDX способны поддерживать молекулярную и генетическую гетерогенность опухоли человека. Доклинические испытания на мышах могут снизить риск клинических испытаний на людях, а также ускорить определение приоритетов терапии, позволяя параллельно тестировать несколько схем лечения для отдельных групп пациентов. Тем не менее, ещё многое предстоит сделать для решения ряда технических проблем, чтобы этот подход стал более продуктивным. Многие научные коллективы продолжают активную работу по оптимизации моделей PDX для преодоления их недостатков с целью получения наиболее достоверных и ценных результатов исследований в области онкологии.

Участие авторов. А.С.Г. — анализ данных литературы; А.Н.Ш. — анализ данных литературы; И.Р.Д. — корректировка рукописи; А.Е.А. — поиск литературных источников.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований. *Онкология. Ж. им. П.А. Герцена*. 2018; 7 (1): 34–40. [Kaprin A.D., Aleksandrova L.M., Starinsky V.V., Mamontov A.S. Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms. *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2018; 7 (1): 34–40. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog20187134-40.

2. Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Снежко А.В., Сагакянц А.Б., Аль-Хадж Н.К.М., Аверкин М.А., Златник Е.Ю., Ситковская А.О. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2018; (4): 130–141. [Kit O.I., Kolesnikov E.N., Maksimov A.U., Snezhko A.V., Sagakyants A.B., Al-Hadzh N.K.M., Averkin M.A., Zlatnik E.Yu., Sitkovskaya A.O. Combined treatment of rectal cancer, with using preoperative radiation therapy. *Modern problems of science and education*. 2018; (4): 130–141. (In Russ.)]
3. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., Rowland J.H., Yabroff K.R., Alfano C.M., Jemal A., Kramer J.L., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: Cancer J. Clin.* 2019; 69 (5): 363–385. DOI: 10.3322/caac.21565.
4. Lai Y., Wei X., Lin S., Qin L., Cheng L., Li P. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research. *J. Hematol. Oncol.* 2017; 10 (1): 106. DOI: 10.1186/s13045-017-0470-7.
5. Armitage E.G., Ciborowski M. Applications of metabolomics in cancer studies. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 965. Metabolomics: From fundamentals to clinical applications*. Cham: Springer. 2017; 209–234. DOI: 10.1007/978-3-319-47656-8_9.
6. Tyanova S., Juergen C. Perseus: a bioinformatics platform for integrative analysis of proteomics data in cancer research. In: *Methods in Molecular Biology, Vol 1711. Cancer Systems Biology*. New York: Humana Press. 2018; 133–148. DOI: 10.1007/978-1-4939-7493-1_7.
7. Hristova V.A., Chan D.W. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert Rev. Proteomics*. 2019; 16 (2): 93–103. DOI: 10.1080/14789450.2019.1559062.
8. Ireson C.R., Alavijeh M.S., Palmer A.M., Fowler E.R., Jones H.J. The role of mouse tumor models in the discovery and development of anticancer drugs. *Brit. J. Cancer*. 2019; 121 (2): 101–108. DOI: 10.1038/s41416-019-0495-5.
9. Gould S.E., Junttila M.R., de Sauvage F.J. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature Med.* 2015; 21 (5): 431–439. DOI: 10.1038/nm.3853.
10. Bhimani J., Ball K., Stebbing J. Patient-derived xenograft models — the future of personalised cancer treatment. *Brit. J. Cancer*. 2020; 122 (5): 601–602. DOI: 10.1038/s41416-019-0678-0.
11. Chabner B.A. NCI-60 Cell line screening: a radical departure in its time. *JNCL: J. National Cancer Institute*. 2016; 108 (5): djv388. DOI: 10.1093/jnci/djv388.
12. Raghu V.K., Beckwitt C.H., Warita K., Wells A., Benos P.V., Oltvai Z.N. Biomarker identification for statin sensitivity of cancer cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Communications*. 2018; 495 (1): 659–665. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.065.
13. Jung J., Seol H.S., Chang S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer Res. Treat.* 2018; 50 (1): 1–10. DOI: 10.4143/crt.2017.307.
14. Bleijs M., van de Wetering M., Clevers H., Drost J. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J.* 2019; 38 (15): e101654. DOI: 10.15252/embj.2019101654.
15. Koga Y., Ochiai A. Systematic review of patient-derived xenograft models for preclinical studies of anti-cancer drugs in solid tumors. *Cells*. 2019; 8 (5): 418. DOI: 10.3390/cells8050418.
16. Gao H., Korn J.M., Ferretti S., Monahan J.E., Wang Y., Singh M., Zhang C., Schnell C., Yang G., Zhang Y., Balbin O.A., Barbe S., Cai H., Casey F., Chatterjee S., Chiang D.Y., Chuai S., Cogan S.M., Collins S.D., Dammasa E., Ebel N., Embry M., Green J., Kauffmann A., Kowal C., Leary R.J., Lehar J., Liang Y., Loo A., Lorenzana E., Robert McDonald E. 3rd, McLaughlin M.E., Merkin J., Meyer R., Naylor T.L., Patawaran M., Reddy A., Röelli C., Ruddy D.A., Salangsang F., Santacroce F., Singh A.P., Tang Y., Tinetto W., Tobler S., Velazquez R., Venkatesan K., Von Arx F., Wang H.Q., Wang Z., Wiesmann M., Wyss D., Xu F., Bitter H., Atadja P., Lees E., Hofmann F., Li E., Keen N., Cozens R., Jensen M.R., Pryer N.K., Williams J.A., Sellers W.R. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response. *Nature Med.* 2015; 21 (11): 1318–1325. DOI: 10.1038/nm.3954.
17. Ledford H. US cancer institute overhauls cell lines: veteran cells to be replaced by human tumours grown in mice. *Nature*. 2016; 530 (7591): 391.
18. Ji X., Chen S., Guo Y., Li W., Qi X., Yang H., Xiao S., Fang G., Hu J., Wen C., Liu H., Han Z., Deng G., Yang Q., Yang X., Xu Y., Peng Z., Li F., Cai N., Li G., Huang R. Establishment and evaluation of four different types of patient-derived xenograft models. *Cancer Cell Intern.* 2017; 17: 122. DOI: 10.1186/s12935-017-0497-4.
19. Okada S., Vaeteewoottacharn K., Kariya R. Establishment of a patient-derived tumor xenograft model and application for precision cancer medicine. *Chem. Pharm. Bull.* 2018; 66 (3): 225–230. DOI: 10.1248/cpb.c17-00789.
20. Goto T. Patient-derived tumor xenograft models: toward the establishment of precision cancer medicine. *J. Personalized Med.* 2020; 10 (3): 64. DOI: 10.3390/jpm10030064.
21. Moro M., Bertolini G., Caserini R., Borzi C., Boreri M., Fabbri A., Leone G., Gasparini P., Galeone C., Pelosi G., Roz L., Sozzi G., Pastorino U. Establishment of patient derived xenografts as functional testing of lung cancer aggressiveness. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 6689. DOI: 10.1038/s41598-017-06912-7.
22. Yu J., Qin B., Moyer A.M., Sinnwell J.P., Thompson K.J., Copland J.A. 3rd, Marlow L.A., Miller J.L., Yin P., Gao B., Minter-Dykhouse K., Tang X., McLaughlin S.A., Moreno-Aspitia A., Schweitzer A., Lu Y., Hubbard J., Northfelt D.W., Gray R.J., Hunt K., Connors A.L., Suman V.J., Kalari K.R., Ingle J.N., Lou Z., Visscher D.W., Weinshilboum R., Boughey J.C., Goetz M.P., Wang L. Establishing and characterizing patient-derived xenografts using pre-chemotherapy percutaneous biopsy and post-chemotherapy surgical samples from a prospective neoadjuvant breast cancer study. *Breast Cancer Res.* 2017; 19 (1): 130. DOI: 10.1186/s13058-017-0920-8.
23. Murayama T., Gotoh N. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their application. *Cells*. 2019; 8 (6): 621. DOI: 10.3390/cells8060621.
24. Li X., Zhu D., Li N., Yang H., Zhao Z., Li M. Characterization of ascites-derived tumor cells from an endometrial cancer patient. *Cancer Sci.* 2017; 108 (12): 2352–2357. DOI: 10.1111/cas.13407.
25. Xu Y., Zhang F., Pan X., Wang G., Zhu L., Zhang J., Wen D., Lu S. Xenograft tumors derived from malignant pleural effusion of the patients with non-small-cell lung cancer as models to explore drug resistance. *Cancer Communications*. 2018; 38 (1): 19. DOI: 10.1186/s40880-018-0284-1.
26. Мурашко Д.А., Семёнов М.С., Ильин М.А., Осипов А.Н., Самойлов А.С., Забелин М.В. Перспективы забора живого опухолевого материала пациентов

- с агрессивными опухолевыми заболеваниями. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2017; (1): 7–17. [Murashko D.A., Semenov M.S., Ilyin M.A., Osipov A.N., Samoilo A.S., Zabelin M.V. The prospects of the sampling live tumoral material of patients with aggressive tumor diseases. *Zdravoohranenie, obrazovanie i bezopasnost'*. 2017; (1): 7–17. (In Russ.)]
27. Cho S.Y. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology. *Lab. Animal Res.* 2020; 36: 14. DOI: 10.1186/s42826-020-00045-1.
28. Hidalgo M., Amant F., Biankin A.V., Budinská E., Byrne A.T., Caldas C., Clarke R.B., de Jong S., Jonkers J., Mølandsmo G.M., Roman-Roman S., Seoane J., Trusolino L., Villanueva A. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discovery*. 2014; 4 (9): 998–1013. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0001.
29. Xiao M., Rebecca V.W., Herlyn M. A melanoma patient-derived xenograft model. *J. Visualized Experim.* 2019; (147): e59508. DOI: 10.3791/59508.
30. Karamboulas C., Meens J., Ailles L. Establishment and use of patient-derived xenograft models for drug testing in head and neck squamous cell carcinoma. *STAR Protocols*. 2020; 1 (1): 100024. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100024.
31. Ashrafzadeh M., Mohammadinejad R., Tavakol S., Ahmadi Z., Roomiani S., Katebi M. Autophagy, anoikis, ferroptosis, necroptosis, and endoplasmic reticulum stress: Potential applications in melanoma therapy. *J. Cellular Physiol.* 2019; 234 (11): 19 471–19 479. DOI: 10.1002/jcp.28740.
32. Hiroshima Y., Maawy A., Zhang Y., Zhang N., Murakami T., Chishima T., Tanaka K., Ichikawa Y., Bouvet M., Endo I., Hoffman R.M. Patient-derived mouse models of cancer need to be orthotopic in order to evaluate targeted anti-metastatic therapy. *Oncotarget*. 2016; 7: 71 696–71 702. DOI: 10.18632/oncotarget.12322.
33. Shi J., Li Y., Jia R., Fan X. The fidelity of cancer cells in PDX models: Characteristics, mechanism and clinical significance. *Intern. J. Cancer*. 2020; 146 (8): 2078–2088. DOI: 10.1002/ijc.32662.
34. Inoue A., Deem A.K., Kopetz S., Heffernan T.P., Draetta G.F., Carugo A. Current and future horizons of patient-derived xenograft models in colorectal cancer translational research. *Cancers*. 2019; 11 (9): 1321. DOI: 10.3390/cancers11091321.
35. Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Кит С.О., Анисимов А.Е., Егоров Г.Ю., Воловик В.Г. Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии. *Сибирский науч. мед. ж.* 2020; 40 (3): 10–20. [Mindar M.V., Lukbanova E.A., Kit S.O., Anisimov A.E., Egorov G.Yu., Volovik V.G. Importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 40 (3): 10–20. (In Russ.)] DOI: 10.15372/SSMJ20200302.
36. Oliveira C.F., Lara N.L., Lacerda S.M., Resende R.R., França L.R., Avelar G.F. Foxn1 and Prkdc genes are important for testis function: evidence from nude and scid adult mice. *Cell and Tissue Res.* 2020; 380 (3): 615–625. DOI: 10.1007/s00441-019-03165-w.
37. Gawronska-Kozak B. Foxn1 control of skin function. *Applied Sci.* 2020; 10 (16): 5685. DOI: 10.3390/app10165685.
38. Kim J.I., Park J.S., Kim H., Ryu S.K., Kwak J., Kwon E., Yun J.W., Nam K.T., Lee H.W., Kang B.C. CRISPR/Cas9-mediated knockout of Rag-2 causes systemic lymphopenia with hypoplastic lymphoid organs in FVB mice. *Lab. Animal Res.* 2018; 34 (4): 166–175. DOI: 10.5625/lar.2018.34.4.166.
39. Hanazawa A., Ito R., Katano I., Kawai K., Goto M., Suemizu H., Kawakami Y., Ito M., Takahashi T. Generation of human immunosuppressive myeloid cell populations in human interleukin-6 transgenic NOG mice. *Front. Immunol.* 2018; 9: 152. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00152.
40. Okada S., Vaeteewoottacharn K., Kariya R. Application of highly immunocompromised mice for the establishment of patient-derived xenograft (PDX) models. *Cells*. 2019; 8 (8): 889. DOI: 10.3390/cells8080889.
41. Liu Y.C., Chen Q., Yang X.L., Tang Q.S., Yao K.T., Xu Y. Generation of a new strain of NOD/SCID/IL-2Rγ^{-/-} mice with targeted disruption of Prkdc and IL2Rγ genes using CRISPR/Cas9 system. *J. Southern Med. University*. 2018; 38 (6): 639–646. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.06.01.
42. Wei X., Lai Y., Li B., Qin L., Xu Y., Lin S., Wang S., Wu Q., Liang Q., Huang G., Deng Q., Liu P., Wu D., Lai L., Yao Y., Li P. CRISPR/Cas9-mediated deletion of Foxn1 in NOD/SCID/IL2Rγ^{-/-} mice results in severe immunodeficiency. *Sci. Rep.* 2017; 7: 7720. DOI: 10.1038/s41598-017-08337-8.
43. Collins A.T., Lang S.H. A systematic review of the validity of patient derived xenograft (PDX) models: the implications for translational research and personalised medicine. *Peer. J.* 2018; 6: e5981. DOI: 10.7717/peerj.5981.
44. Li G. Patient-derived xenograft models for oncology drug discovery. *J. Cancer Metastasis and Treat.* 2015; 1: 8–15. DOI: 10.4103/2394-4722.152769.
45. Schmidt C., Schubert N.A., Brabetz S., Mack N., Schwalm B., Chan J.A., Selt F., Herold-Mende C., Witt O., Milde T., Pfister S.M., Korshunov A., Kool M. Preclinical drug screen reveals topotecan, actinomycin D, and volasertib as potential new therapeutic candidates for ETMR brain tumor patients. *Neuro-oncology*. 2017; 19 (12): 1607–1617. DOI: 10.1093/neuonc/nox093.
46. Kurokawa C., Iankov I.D., Anderson S.K., Aderca I., Leontovich A.A., Maurer M.J., Oberg A.L., Schroeder M.A., Giannini C., Greiner S.M., Becker M.A., Thompson E.A., Haluska P., Jentoft M.E., Parney I.F., Weroha S.J., Jen J., Sarkaria J.N., Galanis E. Constitutive interferon pathway activation in tumors as an efficacy determinant following oncolytic virotherapy. *J. National Cancer Institute*. 2018; 110 (10): 1123–1132. DOI: 10.1093/jnci/djy033.
47. Cazet A.S., Hui M.N., Elsworth B.L., Wu S.Z., Roden D., Chan C.L., Skhinas J.N., Collot R., Yang J., Harvey K., Johan M.Z., Cooper C., Nair R., Herrmann D., McFarland A., Deng N., Ruiz-Borrego M., Rojo F., Trigo J.M., Bezares S., Caballero R., Lim E., Timpson P., O'Toole S., Watkins D.N., Cox T.R., Samuel M.S., Martin M., Swarbrick A. Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer. *Nature Communications*. 2018; 9 (1): 2897. DOI: 10.1038/s41467-018-05220-6.
48. Lim H.I., Hamada K., Yamamoto J., Han Q., Tan Y., Choi H.J., Nam S.J., Bouvet M., Hoffman R.M. Oral methioninase inhibits recurrence in a PDOX mouse model of aggressive triple-negative breast cancer. *In Vivo*. 2020; 34 (5): 2281–2286. DOI: 10.21873/invivo.12039.
49. Higuchi T., Sugisawa N., Miyake K., Oshiro H., Yamamoto N., Hayashi K., Kimura H., Miwa S., Igarashi K., Kline Z., Belt P., Chawla S.P., Bouvet M., Singh S.R., Tsuchiya H., Hoffman R.M. Combination treatment with Sorafenib and Everolimus regresses a Doxorubicin-resistant osteosarcoma in a PDOX mouse model. *Anticancer Res.* 2019; 39 (9): 4781–4786. DOI: 10.21873/anticancer.13662.

50. Wang Y., Wang J.X., Xue H., Lin D., Dong X., Gout P.W., Gao X., Pang J. Subrenal capsule grafting technology in human cancer modeling and translational cancer research. *Differentiation*. 2016; 91 (4–5): 15–19. DOI: 10.1016/j.diff.2015.10.012.
51. Serna V.A., Kurita T. Patient-derived xenograft model for uterine leiomyoma by sub-renal capsule grafting. *J. Biol. Methods*. 2018; 5 (2): e91. DOI: 10.14440/jbm.2018.243.
52. Larmour L.I., Cousins F.L., Teague J.A., Deane J.A., Jobling T.W., Gargett C.E. A patient derived xenograft model of cervical cancer and cervical dysplasia. *PLoS One*. 2018; 13 (10): e0206539. DOI: 10.1371/journal.pone.0206539.
53. Priolo C., Agostini M., Vena N., Ligon A.H., Fiorentino M., Shin E., Farsetti A., Pontecorvi A., Sicinska E., Loda M. Establishment and genomic characterization of mouse xenografts of human primary prostate tumors. *Am. J. Pathol.* 2010; 176 (4): 1901–1913. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090873.
54. Zhao H., Nolley R., Chen Z., Peehl D.M. Tissue slice grafts: an *in vivo* model of human prostate androgen signaling. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 229–239. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090821.
55. Qu S., Ci X., Xue H., Dong X., Hao J., Lin D., Clermont P.L., Wu R., Collins C.C., Gout P.W., Wang Y. Treatment with docetaxel in combination with Aneustat leads to potent inhibition of metastasis in a patient-derived xenograft model of advanced prostate cancer. *Brit. J. Cancer*. 2018; 118 (6): 802–812. DOI: 10.1038/bjc.2017.474.
56. Tang S., Yang R., Zhou X., Pan H., Liu J. Expression of GOLPH3 in patients with non-small cell lung cancer and xenografts models. *Oncology Letters*. 2018; 15 (5): 7555–7562. DOI: 10.3892/ol.2018.8340.
57. Heo E.J., Cho Y.J., Cho W.C., Hong J.E., Jeon H.K., Oh D.Y., Choi Y.L., Song S.Y., Choi J.J., Bae D.S., Lee Y.Y., Choi C.H., Kim T.J., Park W.Y., Kim B.G., Lee J.W. Patient-derived xenograft models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies. *Cancer Res. Treat.* 2017; 49 (4): 915–926. DOI: 10.4143/crt.2016.322.
58. Lee J., Jo D.H., Kim J.H., Cho C.S., Han J.E., Kim Y., Park H., Yoo S.H., Yu Y.S., Moon H.E., Park H.R., Kim D.G., Kim J.H., Paek S.H. Development of a patient-derived xenograft model of glioblastoma via intravitreal injection in mice. *Experim. Mol. Med.* 2019; 51 (4): 1–9. DOI: 10.1038/s12276-019-0241-3.
59. Киблицкая А.А., Шевченко А.Н., Пандова О.В., Арджа А.Ю. Биобанкинг ксенотрансплантатов, полученных от пациентов, как платформа для трансляционных исследований в области онкологии. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2021; (3): 186. [Kiblitckaya A.A., Shevchenko A.N., Pandova O.V., Ardzha A.Y. Biobanking of patient-derived xenografts as a basis for translation research in oncology. *Modern problems of science and education*. 2021; (3): 186. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30879.
60. Tellez-Gabriel M., Cochonneau D., Cade M., Jubelin C., Heymann M.F., Heymann D. Circulating tumor cell-derived pre-clinical models for personalized medicine. *Cancers*. 2018; 11 (1): 19. DOI: 10.3390/cancers11010019.
61. Praharaj P.P., Bhutia S.K., Nagrath S., Bitting R.L., Deep G. Circulating tumor cell-derived organoids: Current challenges and promises in medical research and precision medicine. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Rev. Cancer*. 2018; 1869 (2): 117–127. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.12.005.
62. Hodgkinson C.L., Morrow C.J., Li Y., Metcalf R.L., Rothwell D.G., Trapani F., Polanski R., Burt D.J., Simpson K.L., Morris K., Pepper S.D., Nonaka D., Greystoke A., Kelly P., Bola B., Krebs M.G., Antonello J., Ayub M., Faulkner S., Priest L., Carter L., Tate C., Miller C.J., Blackhall F., Brady G., Dive C. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nature Med.* 2014; 20 (8): 897–903. DOI: 10.1038/nm.3600.
63. Liu Z., Ahn M.H.Y., Kurokawa T., Ly A., Zhang G., Wang F., Yamada T., Sadagopan A., Cheng J., Ferrone C.R., Liss A.S., Honselmann K.C., Wojtkiewicz G.R., Ferrone S., Wang X. A fast, simple, and cost-effective method of expanding patient-derived xenograft mouse models of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Translational Med.* 2020; 18 (1): 255. DOI: 10.1186/s12967-020-02414-9.
64. Wu T., Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Letters*. 2017; 387: 61–68. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.043.
65. Yu Y., Cui J. Present and future of cancer immunotherapy: A tumor microenvironmental perspective. *Oncology Letters*. 2018; 16 (4): 4105–4113. DOI: 10.3892/ol.2018.9219.
66. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кеchedжиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. *Южно-российский онкол. ж.* 2020; 1 (1): 43–59. [Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: current advances. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2020; 1 (1): 43–59. (In Russ.)] DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4.
67. Yao L.C., Aryee K.E., Cheng M., Kaur P., Keck J.G., Brehm M.A. Creation of PDX-bearing humanized mice to study immunooncology. In: *Methods in Molecular Biology, Vol. 1953. Target identification and validation in drug discovery*. New York: Humana Press. 2019; 241–252. DOI: 10.1007/978-1-4939-9145-7_15.
68. Liu W.N., Fong S.Y., Tan W.W.S., Tan S.Y., Liu M., Cheng J.Y., Lim S., Suteja L., Huang E.K., Chan J.K.Y., Iyer N.G., Yeong J.P.S., Lim D.W., Chen Q. Establishment and characterization of humanized mouse NPC-PDX model for testing immunotherapy. *Cancers*. 2020; 12 (4): 1025. DOI: 10.3390/cancers12041025.
69. Holzapfel B.M., Wagner F., Thibaudeau L., Levesque J.P., Huttmacher D.W. Concise review: Humanized models of tumor immunology in the 21st century: convergence of cancer research and tissue engineering. *Stem. Cells*. 2015; 33 (6): 1696–1704. DOI: 10.1002/stem.1978.

Поражение лёгких при COVID-19 в сравнении с бактериальной пневмонией и пневмонией при гриппе: патоморфологические особенности

Роман Русланович Гайнетдинов^{1*}, Сергей Вячеславович Курочкин²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

Реферат

Цель этого обзора — обобщение литературных данных, касающихся патоморфологии поражения лёгких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и их сравнение с поражениями лёгких при бактериальной пневмонии и пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Произведён анализ научных литературных данных, содержащих исследования отечественных и зарубежных авторов разных лет и затрагивающих тему морфологии и патологической анатомии лёгочных повреждений. Особое внимание при этом уделено данным, посвящённым COVID-19, полученным в течение 2019–2021 гг. На основании проведённого исследования были выявлены основные аспекты поражений лёгких, сгруппированные в блоки в зависимости от этиологии процесса. Собрана и обобщена информация об этиологии, патогенезе, этапах развития заболевания, исходах и морфологической картине при аутопсии пациентов с бактериальной пневмонией, пневмонией при гриппе и COVID-19, представлены в виде таблицы общие черты и различия в течении, исходах и характерных морфологических находках, систематически встречающихся при каждом из заболеваний. Было выявлено сходство морфологических находок при гриппозной и COVID-19 пневмониях на фоне различия их эпидемиологии. Большинство российских и зарубежных авторов сходятся во мнении о том, что ключевой фактор патогенеза развития COVID-19 — наличие специфического рецептор-опосредованного пути проникновения в клетки респираторного эпителия. По мнению большинства авторов, главные морфологические отличия, определяющие тяжесть течения и неблагоприятный исход при COVID-19, — ангиопатия и микротромбоз капиллярного русла лёгких, усугубляющие тяжесть типичной картины вирусной пневмонии. **Ключевые слова:** воспаление, фиброз, тромбоз эмболия, микроэмболия, интерстиций, альвеолы.

Для цитирования: Гайнетдинов Р.Р., Курочкин С.В. Поражение лёгких при COVID-19 в сравнении с бактериальной пневмонией и пневмонией при гриппе: патоморфологические особенности. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 703–715. DOI: 10.17816/KMJ2021-703.

Lung lesions caused by COVID-19 in comparison with bacterial pneumonia and influenza pneumonia: pathomorphological features

R.R. Gainetdinov¹, S.V. Kurochkin²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

Abstract

This review aimed to summarize the literature data regarding the pathomorphology of lung lesions in COVID-19 and compare it with lung lesions in bacterial pneumonia and pneumonia caused by influenza virus. The analysis of scientific literature containing studies of domestic and foreign authors of different years related to morphology and anatomical pathology of lung injury was carried out. Special attention was paid to the data devoted to COVID-19 obtained between 2019 and 2021. Based on the study, the main aspects of lung lesions were identified and grouped into blocks depending on the etiology of the process. The review collects and summarizes information on etiology, pathogenesis and stages of disease development, outcomes and morphological picture during the autopsy of patients with bacterial pneumonia, influenza pneumonia and COVID-19 pneumonia. The common features and differences in the course, outcomes and typical morphological findings, most characteristics for each of the diseases were

presented in the table. There is a great similarity of morphological findings in influenza pneumonia and COVID-19 pneumonia despite the background of the difference in their epidemiology. Most Russian and foreign authors agree that a key factor in the pathogenesis of the development of COVID-19 is the presence of a specific receptor-mediated pathway of penetration into the cells of the respiratory epithelium. According to most authors, the main morphological difference that determines the severity and unfavorable outcome of COVID-19 is angiopathy and microthrombosis of the pulmonary capillary bed, which aggravate the typical picture of viral pneumonia.

Keywords: inflammation, fibrosis, thromboembolism, microembolism, interstitium, alveoli.

For citation: Gainetdinov R.R., Kurochkin S.V. Lung lesions caused by COVID-19 in comparison with bacterial pneumonia and influenza pneumonia: pathomorphological features. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 703–715. DOI: 10.17816/KMJ2021-703.

Введение. В ходе пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, начался процесс подробного изучения новой болезни. Объём научных данных, накопленный к сегодняшнему дню, весьма обширен и постоянно пополняется. В числе прочих возникла потребность охарактеризовать заболевание с точки зрения патологической анатомии для определения возможных причин тяжести течения заболевания и предикторов неблагоприятного исхода. В данном обзоре рассмотрены патогенез и типичные морфологические признаки пневмоний различной этиологии (бактериальной и вирусной), необходимые для сравнения с патогенезом и патологоанатомическими находками, обнаруженными в ходе изучения материалов биопсии и аутопсии от пациентов с COVID-19. Широкое, быстрое распространение COVID-19 по всему миру продолжается и в настоящее время, что обуславливает актуальность данного обзора.

Цель обзора — обобщить литературные данные, касающиеся патоморфологии поражения лёгких при COVID-19, и провести их сравнение с поражениями лёгких при бактериальной пневмонии и пневмонии, вызванной вирусом гриппа.

Бактериальная пневмония. Источники и возбудители. Возбудителем бактериальной пневмонии может стать практически любой патогенный или условно-патогенный микроорганизм, попавший в нижние дыхательные пути. Традиционно бактерии-возбудители пневмонии подразделяют на «типичные» и «атипичные».

К типичным возбудителям относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, стрептококки группы А, *Moraxella catarrhalis*, анаэробные и аэробные грамотрицательные бактерии. Атипичные возбудители — *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* [1].

Согласно данным зарубежных и отечественных авторов, полученным из базы данных

PubMed и онлайн-архивов журналов, индексируемых Scopus и Высшей аттестационной комиссией (ВАК), в этиологии внебольничной пневмонии (ВП) превалирует *S. pneumoniae*, составляя 30–50%. Удельный вес смешанных инфекций обычно не превышает 10%, однако в отдельных исследованиях этот показатель достигает 27%, а у людей старше 60 лет — 54% [1–4].

А.М. Голубев отмечает, что, несмотря на преобладание пневмококков в структуре возбудителей, в качестве монофлоры они идентифицированы менее чем в 20% случаев бактериологически подтверждённой ВП. Более 80% случаев ВП было связано с сочетаниями микробной флоры [5].

Второй по распространённости возбудитель ВП в качестве монофлоры — *Mycoplasma pneumoniae* (11% клинически подтверждённых и 22% радиологически подтверждённых случаев). Прочие бактерии занимают менее значительное место в структуре возбудителей пневмонии [6].

Источником ВП в большинстве случаев становится больной человек или бессимптомный носитель инфекционного агента. Некоторые возбудители, такие как *Legionella* и *Chlamydia*, могут передаваться человеку через контаминированные системы кондиционирования или от птиц и некоторых животных [1].

Для больничной пневмонии в качестве возбудителя наиболее характерно сочетание *S. aureus* (метициллин-резистентный *S. aureus*) с *Ps. aeruginosa*, *Ac. baumannii* и *E. coli*. В качестве этиологических факторов при гнойной деструктивной пневмонии чаще всего выявляли *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* [5].

Механизм поражения и ткани-мишени возбудителя (на примере пневмококковой ВП, как наиболее распространённой). Развитие пневмонии связано с нарушением тонкого баланса между микроорганизмами в нижних дыхательных путях и системой местного и общего иммунитета. В патогенезе пневмонии играют роль нарушения системного иммунного ответа,

мукоцилиарного клиренса, кашлевого рефлекса и дренажной функции бронхов [7].

При нарушении одного или нескольких факторов защиты, возбудители могут заноситься в нижние дыхательные пути. При попадании в альвеолы бактерии первоначально прикрепляются к их стенке и распространяются не только бронхогенно, но и от альвеолы к альвеоле через поры Кона [8]. Прикрепившиеся и распространившиеся бактерии пролиферируют в нижних дыхательных путях, вызывая характерные клиничко-морфологические изменения в паренхиме лёгких, зависящие от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объёма поражения лёгочной ткани [9].

Возбудители бактериальной пневмонии не имеют тропности к эпителию или определённым рецепторам в нижних дыхательных путях. Они размножаются оппортунистически в просвете средних и мелких бронхов, где есть благоприятная среда, возникшая вследствие нарушения защитных барьеров. В результате развивается неспецифическое воспаление, связанное с факторами патогенности и цитотоксическим ответом системы комплемента [10].

Этапы развития патологического процесса (на примере пневмококковой пневмонии). При развитии пневмококковой ВП патофизиологически обычно выделяют четыре этапа: адгезию, инвазию, воспаление и шок [8]. Рассмотрим течение бактериальной пневмонии на примере классической схемы течения долевой пневмококковой пневмонии [11, 12].

– Стадия прилива (1-е сутки) — возникают гиперемия, микробный отёк и диапедез эритроцитов в просвет альвеол.

– Стадия красного опеченения (2-е сутки) — массивная экссудация в просвет альвеол.

– Стадия серого опеченения (4–6-е сутки) — накопление фибрина и нейтрофилов, фагоцитирующих макрофагов.

– Стадия разрешения (9–11-е сутки) — рассасывание фибринозного экссудата в альвеолах, фибринозных наложений на плевре, очищение дыхательных путей от пневмококков.

Исходы пневмококковой ВП. Согласно данным, полученным Kothe и соавт. [13], 30-дневная смертность от ВП составила 6,3% и была значительно выше среди пожилых пациентов (10,3%), чем в более молодой возрастной группе. Возраст ≥ 65 лет, проживание в доме престарелых, прерывание курса лечения, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и хронические заболевания печени были указаны как значимые факторы риска смерти.

В когортном исследовании M.J. Fine [14] смертность амбулаторных больных была значительно ниже смертности стационарных пациентов (0,6 и 8% соответственно). Течение пневмонии у амбулаторных больных было более благоприятным и имело меньшую частоту развития осложнений (8%), чем у пациентов, получавших лечение в стационаре (69% имели одно осложнение или более). Стационарное лечение ассоциировалось с более поздним возвращением к нормальной деятельности (в течение 30 дней от начала заболевания 82% против 95% амбулаторных пациентов) и более длительным сохранением симптомов, связанных с пневмонией (86% пациентов сохраняли один или более симптомов в течение 30 дней против 76% для амбулаторных пациентов).

В группе ВП острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развился в 83,3% (5 случаев) на фоне прогрессирования воспаления в лёгких. В группе больничной пневмонии ОРДС был зарегистрирован в 21 из 30 наблюдений, в 76,2% (16 наблюдений) ОРДС предшествовал появлению пневмонической инфильтрации [5].

Madani и соавт. [15] провели ретроспективный обзор всех патологоанатомических отчётов за период с 1991 по 2000 г. в больнице Королевского колледжа в Лондоне. Развитие фатальной тромбоэмболии лёгочной артерии зарегистрировано в 5,2% случаев смерти пациентов с пневмонией, при этом 80% не имели предшествовавших операций и были старше 60 лет. Тромбоэмболия лёгочной артерии развивалась в течение 6 нед после перенесённого острого заболевания лёгких.

Смертность иммунокомпрометированных пациентов оказалась выше, а их средний возраст — меньше, чем у пациентов с нормальным иммунным статусом. По данным Terrabuio Junior [16], у пациентов с двусторонними лёгочными инфильтратами и присоединением вторичной интерстициальной пневмонии в качестве основного заболевания фигурировали злокачественные опухоли (48%), сепсис (48%), состояние после трансплантации (14%), сахарный диабет (13%). Медиана возраста пациентов, умерших от пневмонии в состоянии иммуносупрессии, составила 51 год. Медиана возраста пациентов, умерших от пневмонии и имевших нормальный иммунный статус, составляет 75 лет [17].

Аналогичное распределение было обнаружено Jugic и соавт. [18] при вскрытии 3117 трупов. Выявлено, что наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания (40,9%), за которыми следуют злокачественные

новообразования (25,2%) и инфекции (12,9%). При этом бактериальная пневмония не была диагностирована прижизненно в 67,5% случаев.

Патоморфологические характеристики. Клинико-морфологический анализ изменений в лёгких пациентов, умерших от ВП или больничной пневмонии, в России и за рубежом демонстрирует схожую картину [5, 11, 12].

ВП характеризуется более выраженной воспалительной реакцией (по распространённости инфильтратов и времени их образования), к очагам воспаления прилегали участки с альвеолярным отёком и кровоизлияниями. Чаще выявляли участки организации. Интерстициальный отёк встречался редко и был выражен умеренно.

При больничной пневмонии преобладали альвеолярный отёк (который носил тотальный или субтотальный характер), инфильтрация межальвеолярных перегородок сегментоядерными лейкоцитами (за пределами очагов воспаления) [5, 11, 12].

Патологоанатомическое исследование умерших зарегистрировало отёк лёгких различной степени выраженности в 69,2% случаев ВП и 76,7% при больничной пневмонии. Гистологически отмечено полнокровие сосудов, расположенных в стенке бронхов. Вне зоны воспаления в лёгких обнаружены распространённый альвеолярный отёк, обширные альвеолярные кровоизлияния, полнокровие капилляров и вен. С развитием ОРДС при больничной пневмонии преобладали воспалительные изменения гнойно-отёчного характера, фибропластические реакции [5].

У больных пневмонией на фоне септического состояния при гистологическом исследовании выявлен распространённый отёк лёгких на фоне резкой гиперемии всех сосудов, а также гиалиновые мембраны и десквамированный эпителий в просвете альвеол, участки некроза, окружённые воспалительным инфильтратом. Среди скоплений форменных элементов крови отмечены колонии микроорганизмов (кокков). В просвете части сосудов — смешанные тромбы [5, 12].

При ВП зачастую регистрировали развитие одностороннего гнойного плеврита, тогда как пациенты с больничной пневмонией в основном имели двусторонний серозный плеврит [5].

По результатам аутопсии не выявлено чёткой зависимости зарегистрированных морфологических изменений в лёгких от конкретного возбудителя пневмонии, но преобладание *S. aureus* связано с развитием гнойной больничной пневмонии [5, 11].

По результатам вышеприведённых исследований, патоморфологические картины при бактериальных пневмониях достаточно однородны и схожи между собой, хотя и могут различаться в зависимости от стадии процесса и выборки случаев, созданной в процессе исследования.

Грипп. *Источники и возбудители.* Источником инфекции бывает больной человек. Распространение заболевания происходит воздушно-капельным путём. Возбудители гриппа — пневмотропные РНК-содержащие¹ вирусы трёх антигенно обусловленных серологических вариантов — А (А1, А2), В и С, относящихся к семейству *Orthomyxoviridae* [11].

Механизм поражения и ткани-мишени возбудителя. Вирус гриппа обладает тропностью к эпителию верхних и нижних дыхательных путей, что в некоторой степени определяет тяжесть течения инфекционного процесса. Электронная микроскопия показала, что накопление вирусных частиц происходит главным образом в цитоплазме и ядрах эпителиальных клеток дыхательных путей, в подслизистых железах и пневмоцитах. При этом основной мишенью для вируса гриппа становятся пневмоциты преимущественно 2-го типа, реже — тканевые макрофаги [11, 19].

Согласно Taubenberger [20], глубина проникновения вируса по бронхиальному дереву напрямую ассоциирована с клинической тяжестью течения заболевания.

Первичная адсорбция, внедрение при участии поверхностных вирусных белков гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N) и размножение вируса под контролем РНК-полимеразы происходят в клетках бронхиального и альвеолярного эпителия, в эндотелии капилляров, что ведёт к первичной вирусемии. Вследствие цитопатического действия вируса происходят дистрофия, некроз и десквамация эпителия верхних дыхательных путей, что обуславливает возможность вторичной вирусемии и дальнейшего развития заболевания. Наибольшее значение при этом имеют вазопатическое (полнокровие, стазы, плазмо- и геморрагия) действие вируса гриппа и его способность угнетения защитных систем организма — нейтрофилов, макрофагов, иммунной системы в целом.

Вазопатическое и иммунодепрессивное действия вируса гриппа определяют присоединение вторичной инфекции, характер местных (ринит, фарингит, трахеит, бронхит, пневмония) и общих (дисциркуляторные расстройства, дистрофия паренхиматозных элементов, воспа-

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

ление) изменений [11]. При этом репликация вируса происходит в пневмоцитах, что напрямую, а также опосредованно через воспалительный ответ хозяина приводит к повреждению альвеол. Это лежит в основе диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), которое является основным механизмом поражения лёгких при гриппе [21].

Этапы развития патологического процесса при пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Единого, стандартного взгляда на морфологическое стадирование патологического процесса при пневмонии, вызванной вирусом гриппа, не существует. Однако ряд авторов описывают схожие признаки, присущие развивающейся вирусной пневмонии, и указывают ориентировочные сроки, на которых были выявлены подобные изменения. Так, в ранних исследованиях Mulder [22] описаны изменения, характерные для начальных стадий инфекции, которые были выявлены у больных на сроке 2–4 сут от начала заболевания.

В более поздней работе Н.Н. Чарторижская [23] точнее определяет фазы течения пневмонии при гриппе, подразделяя их на раннюю (3–9 сут) и позднюю (9–11 сут), основываясь на преобладающих морфологических изменениях в ткани лёгкого:

– 3-и сутки (экссудативная фаза) — диффузный внутриальвеолярный отёк, полимеризация фибрина;

– 6-е сутки (финал экссудативной фазы) — разрешение диффузного альвеолярного отёка, плоскоклеточная метаплазия эпителия терминальных бронхиол, накопление лимфо-плазмо-макрофагальных инфильтратов в интерстиции, формирование гиалиновых мембран;

– 10-е сутки (начало пролиферативной фазы) — пролиферация фибробластов в интерстиции, фагоцитоз и лизис гиалиновых мембран альвеолярными макрофагами.

Taubenberger [20] приводит многочисленные примеры морфологических изменений, отмечая при этом, что описываемая картина индивидуальна для каждого пациента и зависит от многих факторов, затрудняющих классификацию процесса по стадиям.

Исходы пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Амбулаторное лечение грипп-ассоциированной пневмонии связано с более низкими показателями прогрессирования заболевания, формирования осложнений и смертности, чем течение гриппа, требующее госпитализации в стационар. Lynfield [24] описывает прогрессирование у 5,1% амбулаторных больных и 21,6% стационарных. В числе госпитализированных

пациентов прогрессирование зарегистрировано у 12,8% пациентов, госпитализированных в общие палаты, и 53% пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Авторы отмечают [24], что предикторами прогрессирования заболевания были возраст, более длительная продолжительность симптомов при включении в исследование и иммуносупрессия.

В исследовании Shieh [19] подчеркнута значительная роль вторичных бактериальных инфекций в смертности пациентов от гриппозной пневмонии (более 40%). Преобладающим микроорганизмом в структуре возбудителей осложнений был *Pneumococcus spp.* Кроме того, была выявлена корреляция между сопутствующими бактериальными инфекциями и более короткой продолжительностью заболевания до смерти по сравнению с неосложнённым течением гриппа (у 80% пациентов длительность заболевания составила менее 10 дней).

В отечественной литературе микробные ассоциации в качестве значительной части структуры танатогенеза при гриппе описывают в меньшем количестве случаев (24–26% случаев), чем за рубежом [23, 25, 26]

Н.Н. Чарторижская [23] описывает структуру исходов грипп-ассоциированной пневмонии в зависимости от длительности заболевания. Согласно этим данным, смерть больных наступала после 7-го дня болезни в 72% случаев. Досуточная летальность отмечена в 17,5% случаев. Смерть при транспортировке и на дому наступила в 3,5% случаев.

По данным Britto [27], наличие у пациента сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь лёгких, астма, муковисцидоз, ассоциировано с более высокой вероятностью развития тяжёлой формы гриппа и неблагоприятным прогнозом.

Патоморфологические характеристики. Наиболее частой находкой при аутопсии пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, бывают признаки ДАП, циркуляторных нарушений, агрегация и сладж форменных элементов в микроциркуляторном русле, выраженный интерстициальный и неравномерно выраженный диффузный альвеолярный отёк и лейкоцитарная инфильтрация, что считают типичными находками при вирусной пневмонии [20, 23, 28].

В 24% случаев отмечены двусторонние тромбозы мелких ветвей лёгочной артерии [23, 28]. В просвете альвеол обнаружен диффузный внутриальвеолярный отёк (на 2–3-и сутки от начала заболевания), а также плоскоклеточная метаплазия эпителия терминальных бронхиол

и формирование гиалиновых мембран (6–7 сут от начала заболевания), пролиферация фибробластов в интерстиции и лизис макрофагами гиалиновых мембран (10–12 сут от начала заболевания).

Авторы отмечают, что в большинстве случаев на 5–6-е сутки присоединялась бактериальная пневмония, которой была присуща характерная морфологическая картина: воспаление гнойно-геморрагического характера с вовлечением плевры в виде серозного или фибринозного плеврита с выраженным геморрагическим компонентом. Альвеолы содержали гнойно-фибринозный или фибринозно-гнойно-геморрагический экссудат, межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лейкоцитами, происходило гнойное расплавление части из них с формированием множества микроабсцессов [23].

Harms [28] в качестве наиболее распространённых находок при аутопсии также указывает микротромбозы ветвей лёгочной артерии, ДАП, очаги геморрагической некротизирующей бронхопневмонии, частое вовлечение плевры в воспалительный процесс, гиперплазию пневмоцитов 2-го типа и гиалиновые мембраны, сливающиеся в сеть фибрина в просветах альвеол или покрывающие дефекты эпителия [20, 28].

В стадии разрешения Taubenberger [20] отмечает явления репаративно-фибротического характера: регенерация эпителиальной выстилки альвеол и бронхиального дерева с выраженными митозами, плоскоклеточная метаплазия, интерстициальный фиброз альвеолярных стенок, фагоцитоз эритроцитов макрофагами и облитерирующий бронхолит с признаками организации пневмонии или без них

С.А. Гладков предлагает условное разделение случаев гриппа по результатам аутопсии на пять групп [29] в силу неоднородности изменений в лёгких при детальном изучении. Предложенные группы отражают как морфологическую сущность повреждения, так и детали клинического течения в ассоциации со сроками течения заболевания. Это свидетельствует о сложности и многофакторности патогенеза гриппа даже в рамках поражения, вызванного одним отдельно взятым возбудителем.

В исследовании 15 пациентов с пневмонией при поражении штаммом H1N1 Prasad и соавт. [30] подчеркнули, что гистопатологические находки обычно локализованы в лёгких, включая признаки ДАП в виде мононуклеарных и нейтрофильных инфильтратов, утолщения альвеолярных перегородок, внутриальвеолярного кровотечения, закупорки лёгочных сосудов,

отёка лёгких, образования гиалиновых мембран и десквамации эпителия бронхиол.

COVID-19. Источники и возбудители. Коронавирусы (CoV) — одноцепочечные вирусы с оболочечной РНК, которые вызывают респираторные заболевания у людей и животных. Эти повсеместно распространённые вирусы приводят к различным заболеваниям, от лёгких катаральных поражений верхних дыхательных путей до тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS — от англ. Severe Acute Respiratory Syndrome) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS — от англ. Middle East Respiratory Syndrome). Несколько случаев пневмонии, зарегистрированных в Ухане (Китай), в конце 2019 г., привели к выявлению нового коронавируса, позже обозначенного как коронавирус SARS-2 (SARS-CoV-2), этиологического агента COVID-19 [31].

Механизм поражения и ткани-мишени возбудителя при COVID-19. Особенность возбудителя — наличие специфического рецептора, родственного рецептору ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эпителии респираторных путей, пневмоцитах, альвеолярных моноцитах, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, макрофагах и других клетках многих органов и тканей, включая миокард и некоторые отделы центральной нервной системы. Рецептор к АПФ2 служит функциональным рецептором для SARS-CoV-2 и обеспечивает коронавирусу доступ в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, где он способен к наиболее активной репликации [32–35].

В исследовании Yuki [36] содержится предположение о распространении коронавируса через инфицированный эпителий лёгких в эндотелий лёгочных сосудов, который также экспрессирует рецептор к АПФ2. Авторы рассматривают половое различие экспрессии рецептора АПФ2 как один из факторов более высокой смертности пациентов мужского пола ($105,2 \pm 9,1$ RFU/мкл/ч² у мужчин против $84,7 \pm 6,9$ RFU/мкл/ч у женщин, $p=0,05$) [37].

О.В. Зайратьянц [32] сравнивает течение и прогрессирование COVID-19 с SARS, отмечает сходство репликации вируса в нижних дыхательных путях с развитием вторичной вирусемии, иммунных нарушений и гипоксии, приводящих к поражению многих органов-мишеней: сердца, почек, желудочно-кишечного

²RFU (relative fluorescence unit) — относительная единица флюоресценции.

тракта и других, клетки которых экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническим ухудшениям на 2-й неделе от начала заболевания. Однако ключевым отличием новой коронавирусной инфекции от SARS автор называет развитие микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита и гиперкоагуляционного синдрома, а также повреждение органов иммунной системы. При этом персистирующий воспалительный статус действует как триггер каскада коагуляции, что в сочетании с прямым вирусным поражением эндотелия микроциркуляторного русла усугубляет тяжесть клинического течения и ухудшает прогноз.

Подобную точку зрения разделяют ряд китайских и европейских авторов, исследовавших проблему COVID-19 [33, 34, 36].

T. Chen [34] отмечает непропорционально обширное поражение дыхательной системы и необычно высокую долю пожилых пациентов (55,8%) по сравнению с SARS и MERS.

Значительную роль в повреждении ткани лёгкого при COVID-19 играет гиперергическая иммунная реакция организма, сопровождающаяся ДАП и тяжёлыми внелёгочными поражениями вплоть до развития картины септического шока [32].

В целом сущность поражения лёгких при COVID-19 характеризуется как специфическое экссудативное распространённое ДАП в сочетании с вовлечением сосудистого русла лёгких, массивным капиллярным застоем, микротромбозами и альвеолярно-геморрагическим синдромом [32, 38–40].

Magro и соавт. [41] высказывают гипотезу о возможной связи между новой коронавирусной инфекцией и активацией системы комплемента.

Su и соавт. [42] обнаружили свидетельства того, что SARS-CoV-2 способен поражать почки, вызывая острое почечное повреждение.

Этапы развития патологического процесса при COVID-19. Разделение инфекционного процесса при COVID-19 на этапы до сих пор остаётся предметом активного обсуждения, но исследователи уже пришли к некоторым выводам.

А.Г. Чучалин [35] предлагает рассматривать клиническое течение коронавирусной инфекции в рамках четырёх фаз.

1. Инкубационный период (5–9 сут от начала заболевания) — адгезия и размножение вируса в эпителии верхних дыхательных путей.

2. Продромальный период (до 14 сут от начала заболевания) — воспалительная реакция, общие симптомы (повышенная температура тела, недомогание, ринорея, отёк слизистой оболоч-

ки носа, умеренные болевые ощущения в орофарингеальной области).

3. Разгар болезни (14–21 сут от начала заболевания) — непродуктивный кашель, признаки дыхательного дискомфорта, поражение бронхиол, альвеоцитов.

4. Осложнения — формирование вирусно-бактериальной пневмонии, ОРДС.

О.В. Зайратьянц [32] рассматривает классификацию этапов с позиции морфологии и выделяет две фазы.

1. Экссудативная фаза (первые 7–8 сут, реже до 14 сут от начала заболевания).

2. Пролиферативная фаза (после 7–8 сут от начала заболевания).

Исходы заболевания пневмонией COVID-19. Liu и соавт. [43] провели когортное исследование в Китае, посвящённое анализу исходов COVID-19. В исследование были включены 1190 пациентов с заболеванием различных стадий и степеней тяжести. Отмечено, что при поступлении состояние большинства пациентов (1102, 92,6%) не было тяжёлым. Из них у 261 (22,7%) пациента болезнь прогрессировала после госпитализации (в среднем, в течение 12 дней после госпитализации). По сравнению с непрогрессирующими пациентами, у которых развилось тяжёлое заболевание, были старше (62 против 55 лет), среди них было больше мужчин (60,1% против 51,0%).

Также наглядно продемонстрирована роль сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хронические заболевания сердца (хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца) в смертности. Пациенты с сопутствующими заболеваниями отличались меньшей выживаемостью и более тяжёлыми симптомами. Группа выживших пациентов по сравнению с умершими имела меньший средний возраст (57 против 69 лет). Было меньше сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет (12,2% против 25,5%), гипертоническую болезнь (29,0% против 41,8%) и хронические сердечные заболевания (6,3% против 16,3%).

Особенно Liu и соавт. [43] подчёркивают значение сахарного диабета в качестве фактора риска смерти — смертность более чем в 11 раз выше у пациентов с диабетом, чем у пациентов без него. Другими значимыми независимыми факторами риска смерти были оценка баллов по шкале динамической оценки органной недостаточности (SOFA — от англ. Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment) при поступлении, лейкопения, лимфопения и повышенный уровень D-димера. При этом более

высокий балл по SOFA и лимфопения при поступлении были предикторами увеличения тяжести заболевания в стационаре.

В июле 2020 г. Karagiannidis и соавт. [44] опубликовали результаты исследования исходов 10 021 пациента в 920 различных больницах Германии. Исследование показало, что большинство пациентов находились в возрасте старше 70 лет. Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания было предиктором потребности в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Пациенты с потребностью одновременно в ИВЛ и гемодиализе продемонстрировали смертность до 73%. Смертность была особенно высокой среди пациентов на ИВЛ (53%), достигая 63% у пациентов в возрасте 70–79 лет и 72% у пациентов в возрасте 80 лет и старше. По мнению Liu и Karagiannidis, эти специфические характеристики помогут врачам уточнить прогрессирование и плохой прогноз пациентов с COVID-19.

Согласно данным Borczuk и соавт. [45], медиана возраста пациентов, умерших от COVID-19, составила 73 года, 69% умерших были мужского пола.

Патоморфологические характеристики. О.В. Зайратьянц [32] называет характерные морфологические особенности: микроангиопатия с выраженным поражением микроциркуляторного русла с ярким альвеолярно-геморрагическим синдромом и разнообразные последствия гиперкоагуляционного синдрома, цитокинового шторма, гипоксии, а также, возможно, и генерализации вирусного поражения.

Для экссудативной стадии заболевания (до 7–8 сут от начала заболевания) были характерны интраальвеолярный отёк, слущенный эпителий в просвете альвеол, гиалиновые мембраны различной толщины и протяжённости, десквамация альвеолярного и бронхиолярного эпителия, пролиферация и образование симпластов из пневмоцитов 2-го типа, деструктивно-продуктивный тромбоваскулит с инфильтрацией межальвеолярных перегородок, многочисленные внутрибронхиальные, интраальвеолярные и периваскулярные кровоизлияния, обуславливающие выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, а также так называемая мегакариоцитарная эмболия, характерная для шоковых лёгких, в том числе при септическом шоке.

В пролиферативную стадию (после 7–8 сут от начала заболевания) альвеолярное повреждение характеризовалось накоплением в просвете альвеол фибрина, формированием грануляций, сливными полями облитерирующего бронхи-

олита и организующейся пневмонии, участками рыхлого фиброза с метаплазированным эпителием. Характерно выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отёком межальвеолярных перегородок, отёком и миксоматозом периваскулярной стромы [32].

Более чем в 20% случаев описывают прогрессирование микроангиопатии и тромбоза микроциркуляторного русла, ветвей лёгочной артерии и вен разного калибра. При этом обнаружена прямая связь между развившимся тромбозом и более высокой смертностью, чем у пациентов без признаков тромбоза (риск смерти на 74% выше) [46].

В отличие от гриппа не было выявлено трахеобронхита с яркой гиперемией [32, 45].

Типично выраженное острое венозное полнокровие, у большинства (более 60%) умерших отмечены микроангиопатия и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание с распространённым геморрагическим синдромом [32, 36, 38, 39].

Двухцентровое исследование Carsana и соавт. [47] рассматривает серию случаев заболевания в северной Италии. Во всех случаях были выявлены признаки экссудативной и пролиферативной фаз ДАП, которые включали скопление капилляров, некроз пневмоцитов, формирование гиалиновых мембран, интерстициальный и интраальвеолярный отёк, гиперплазию пневмоцитов 2-го типа, плоскоклеточную метаплазию с атипией и тромбоцито-фибриновые тромбы в мелких сосудах (<1 мм). Воспалительный инфильтрат, наблюдаемый во всех случаях, в основном состоял из макрофагов в просвете альвеол и лимфоцитов в интерстиции.

При гистологическом исследовании главных бронхов и ветвей бронхов выявлены лёгкие неспецифические изменения: очаговая плоскоклеточная метаплазия и лёгкие трансмуральные лимфоцитарные и моноцитарные инфильтраты. В 63% наблюдений зарегистрирован фиброз стенок, а также микрокистозные соты (в 39% наблюдений) с очаговым распределением.

Carsana и соавт. подчёркивают, что распространённость и интенсивность эндотелиального некроза, увеличение количества мегакариоцитов в альвеолярных капиллярах и широко распространённые артериолярные фибрин-тромбоцитарные тромбы гораздо более выражены в случаях COVID-19, чем в типичных случаях ДАП, вызванного другими причинами. Эти гистопатологические данные подтверждаются высокими (более чем в 10 раз превышающими верхнюю границу референс-

ных значений) уровнями D-димера в сыворотке крови, что свидетельствует о прижизненном диссеминированном внутрисосудистом свёртывании.

Zhang и соавт. [40] выполнили посмертную трансторакальную пункционную биопсию лёгких 72-летнему пациенту, умершему от дыхательной недостаточности, вызванной COVID-19. Ткань лёгкого показала организующее ДАП с фибринозным экссудатом в альвеолы и хронические воспалительные инфильтраты с интерстициальным фиброзом. Иммуноокрашивание, специфичное для SARS-CoV-2, выявило в альвеолярном эпителии вирусные частицы, которые практически не обнаруживались в интерстиции и стенках сосудов.

Li и соавт. [48] проанализировали трёхмерную гистологическую реконструкцию, полученную из образцов лёгочной ткани пациентов, умерших из-за COVID-19. Их работа подчеркнула присутствие мегакариоцитов наряду с агрегатами фибрина в мелких сосудах лёгких и вирусные цитопатические изменения в пневмоцитах.

Duarte-Neto и соавт. [49] выполнили 10 малоинвазивных аутопсий под контролем ультразвукового исследования пациентам с положительным результатом анализа на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. В паренхиме лёгких описаны экссудативно-пролиферативное ДАП, цитопатическое повреждение респираторного эпителия и большое количество альвеолярных мегакариоцитов. Фибринозные микротромбы обнаружены в альвеолярных артериолах, а также в различных сосудах других органов (клубочках, семенниках, печени и сердце). Также обнаружена периваскулярная моноклеарная инфильтрация кожи в 8 случаях, 2 случая миозита и 2 случая орхита с диффузными изменениями эндотелия мелких сосудов.

Bradley и соавт. описали результаты 12 аутопсий, включая как полные, так и малоинвазивные вскрытия, умерших пациентов с COVID-19 [50]. Гистологические данные: ДАП в острой и организующейся стадии с реактивными пневмоцитами II типа. В 2 случаях также зарегистрированы острый бронхиолит и бронхопневмония. С помощью электронной микроскопии выявлены вирусные частицы в клетках лёгких, трахеи, почек и толстой кишки. Помимо неспецифических хронических изменений различных органов, авторы сообщили об остром поражении канальцев в 1 случае и перипортальном лимфоцитарном воспалении печени в 2 случаях.

Grimes и соавт. [51] описали результаты вскрытия 2 пациентов, умерших от COVID-19.

В обоих случаях была обнаружена тромбозная эмболия лёгочной артерии, вызвавшая окклюзию правой главной лёгочной артерии в одном случае и обеих основных лёгочных артерий в другом. Находка была гистологически подтверждена, при этом в обоих случаях был обнаружен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Электронная микроскопия продемонстрировала вирусные включения в пневмоцитах.

Suess и Hausmann [52] исследовали случай смерти пациента, имеющего сопутствующие заболевания (сахарный диабет и гипертоническую болезнь). На аутопсии, помимо ДАП и увеличенных пневмоцитов II типа, были выявлены признаки присоединения бактериальной пневмонии в нижних долях обоих лёгких, а также распространения инфекции в ткань сердца. Развитие заболевания заняло относительно короткий срок (5 сут), за который развились явления ОРДС, повлекшие смерть пациента.

Корреляция заболеваемости и смертности от COVID-19 с сопутствующей гипертонической болезнью и сахарным диабетом отмечена и в исследовании Boreczuk и соавт. [45]. Вирусные частицы в пневмоцитах выявляли преимущественно в первые 2 нед течения заболевания, после чего встречались крайне редко (у 3 пациентов из 23 исследованных на протяжении 5 нед течения заболевания) и локально. Интерес учёных привлёк факт наличия у 11 из 68 пациентов распространённого повреждения микроциркуляторного русла лёгких без развития значительного ДАП. Тромбозы встречались тем чаще, чем мельче становился калибр сосудов.

Calabrese и соавт. [53] в качестве основной патоморфологической находки представляют острую фибринозную организующую пневмонию, которая наряду с ДАП встречалась в большинстве случаев. Микротромбозы лёгочных сосудов вследствие эндотелиита и присоединение бронхопневмонии зарегистрированы более чем в половине проведённых исследований. Распространённое поражение эндотелия, приводящее к полиорганному повреждению микроциркуляторного русла, исследователи считают вторичным, обусловленным скорее иммунным ответом организма, нежели прямым повреждающим действием вирусных частиц. Эту гипотезу активно обсуждают.

Итоги сравнительного анализа бактериальной пневмонии, пневмонии при гриппе и COVID-19 подведены в табл. 1.

ВЫВОДЫ

1. При сопоставлении результатов аутопсии пациентов с COVID-19 с данными о пневмонии-

Таблица 1. Сравнение бактериальной пневмонии, пневмонии при гриппе и COVID-19

Признак	Эпидемиология		
	Бактериальная пневмония	Грипп	COVID-19
Источник	Больной человек или объекты среды	Больной человек	Больной человек
Возбудитель	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> и пр.	РНК-содержащие вирусы семейства <i>Orthomyxoviridae</i>	РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 семейства <i>Coronaviridae</i>
Ткань-мишень	Нет	Эпителий верхних дыхательных путей и бронхиол, пневмоциты 2-го типа	Клетки, содержащие рецептор к АПФ2
Смертность, %	0,6–8 [14]	0,4–48,7 [54]	0,53–0,82 [55]
Признак	Морфологические характеристики		
	Бактериальная пневмония	Грипп	COVID-19
Бактерии	+	При вторичной инфекции	При вторичной инфекции
Вирусные частицы	При вторичной инфекции	В эпителии верхних дыхательных путей	В тканях с рецептором к АПФ2
Диффузное альвеолярное повреждение	–	+	+
Гиперемия, стаз	+	+	+
Гиалиновые мембраны	При тяжёлом течении	+	+
Альвеолярный отёк	+	+	+
Интерстициальный отёк	Редко	+	+
Метаплазия эпителия	–	+	+
Лейкоцитарная инфильтрация	+	+	+
Тромбоз микроциркуляторного русла	Редко	24% случаев	Выраженный

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота; АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа.

ях иной этиологии обнаружено высокое морфологическое сходство с вирусными пневмониями при гриппе.

2. Отличительная особенность SARS-CoV-2 — наличие специфического пути проникновения в клетки посредством тканевого рецептора, имеющего сродство к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа.

3. Сочетание различных стадий диффузного альвеолярного повреждения, микротромбоз артерий лёгких и способность вызывать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к полиорганной недостаточности, по-видимому, являются основными отличительными признаками новой коронавирусной инфекции. Вероятно, эти явления обуславливают тяжесть течения заболевания при COVID-19.

Участие авторов. С.В.К. — концепция исследования, написание текста; Р.Р.Г. — сбор и анализ данных, написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sattar S.B.A., Sharma S. *Bacterial pneumonia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321/> (access date: 11.06.2021).
2. Новиков В.Е., Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Пневмококковая пневмония у лиц старше 60 лет: особенности специфического гуморального иммунного ответа. *Пульмонология*. 1991; (1): 15–19. [Novikov V.E., Zubkov M.N., Gugutsidze E.N. Pneumococcal pneumonia in persons over 60 years of age: features of a specific humoral immune response. *Pul'monologiya*. 1991; (1): 15–19. (In Russ.)]
3. Зубков М.Н. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых. *Пульмонология*. 2005; (5): 53–60. [Zubkov M.N. Etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia in adults. *Pul'monologiya*. 2005; (5): 53–60. (In Russ.)]

4. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Устюжанин И.В., Кречиков О.И., Иванчик Н.В., Гудков И.В., Асафьева О.Ю., Гучев И.А., Гуляева С.А., Бурдинская Ю.В., Яцышина С.Б., Астахова Т.С., Бейкин Я.Б., Беседина Л.Г. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. *Пульмонология*. 2011; (1): 5–18. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P., Ustyuzhanin I.V., Krechikov O.I., Ivanchik N.V., Gudkov I.V., Asafyeva O.Yu., Guchev I.A., Gulyaeva S.A., Burdinskaya Yu.V., Yatsyshina S.B., Astakhova T.S., Beykin Ya.B., Besedina L.G. A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of smolensk. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 5–18. (In Russ.)]
5. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинико-морфологические особенности. *Общая реаниматол.* 2010; 6 (3): 5–14. [Golubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V. Community-Acquired and Nosocomial Pneumonia: Clinical and Morphological Features. *General reanimatology*. 2010; 6 (3): 5–14. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2010-3-5.
6. Walker D.H. Chlamydial, mycoplasmal, rickettsial, and ehrlichial diseases. In: *Pulmonary pathology*. 2nd ed. Elsevier. 2018; 315–326. DOI: 10.1016/B978-0-323-39308-9.00015-7.
7. Jain V., Vashisht R., Yilmaz G., Bhardwaj A. *Pneumonia pathology*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/> (access date: 11.06.2021).
8. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. *Леч. врач.* 2012; (4): 2–16. [Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. *Lechashchiy vrach*. 2012; (4): 2–16. (In Russ.)]
9. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия пневмонии. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2012; (4): 46–49. [Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Pathological anatomy of pneumonia. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; (4): 46–49. (In Russ.)]
10. Синопальников А.И. *Респираторная медицина*. Под ред. А.Г. Чучалина. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 474–509. [Sinopal'nikov A.I. *Respiratornaya meditsina*. (Respiratory medicine.) Ed. by A.G. Chuchalina. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media. 2007; 474–509. (In Russ.)]
11. Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия*. Учебник. 5-е изд. М.: Литтерра. 2010; 419–420. [Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaya anatomiya*. Uchebnik. (Pathological anatomy. Textbook.) 5th ed. M.: Litterra. 2010; 419–420. (In Russ.)]
12. Sattar S.B.A., Sharma S. *Bacterial pneumonia*. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2021. PMID: 30020693.
13. Kothe H., Bauer T., Marre R., Suttorp N., Welte T., Dalhoff K.; Competence Network for Community-Acquired Pneumonia study group. Outcome of community-acquired pneumonia: Influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur. Resp. J.* 2008; 32: 139–146. DOI: 10.1183/09031936.00092507.
14. Fine M.J., Stone R.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Lave J.R., Hough L.J., Obrosky D.S., Schulz R., Ricci E.M., Rogers J.C., Kapoor W.N. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) Cohort Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 970–980. DOI: 10.1001/archinte.159.9.970.
15. Madani M.M., Jamieson S.W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* 2000; 2: 141–148. DOI: 10.1007/s11936-000-0007-0.
16. Terrabuio A.A.Jr., Parra E.R., Farhat C., Capellozzi V.L. Autopsy-proven causes of death in lungs of patients immunocompromised by secondary interstitial pneumonia. *Clinics*. 2007; 62 (1): 69–76. DOI: 10.1590/S1807-59322007000100011.
17. Hespanhol V., Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020; 26 (3): 123–129. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
18. Juric G., Tentor D., Jakic-Razumovic J. Autopsy findings and clinical diagnoses: retrospective study of 3,117 autopsies. *Croat. Med. J.* 1999; 40: 71–76. PMID: 9933899.
19. Shieh W.J., Blau D.M., Denison A.M., Deleon-Carnes M., Adem P., Bhatnagar J., Sumner J., Liu L., Patel M., Batten B., Greer P., Jones T., Smith C., Bartlett J., Montague J., White E., Rollin D., Gao R., Seales C., Jost H., Metcalfe M., Goldsmith C.S., Humphrey C., Schmitz A., Drew C., Paddock C., Uyeki T.M., Zaki S.R. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 166–175. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115.
20. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; (3): 499–522. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316.
21. Basu A., Shelke V., Chadha M., Kadam D., Sangale S., Gangodkar S. Direct imaging of pH1N1 2009 influenza virus replication in alveolar pneumocytes in fatal cases by transmission electron microscopy. *J. Electron Microscopy.* 2011; 60 (1): 89–93. DOI: 10.1093/jmicro/dfq081.
22. Mulder J., Hers J.F.P. *Influenza*. Groningen: Wolters-Noordhoff. 1972; 287 p.
23. Чарторижская Н.Н., Сепп А.В., Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологическая характеристика поражения дыхательной системы при гриппе А/Н1N1 в Забайкальском крае. *Бюлл. физиол. и патол. дыхания*. 2011; (39): 8–12. [Chartorizhskaya N.N., Sepp A.V., Prutkina E.V., Tsybikov N.N. Morphological characteristic of respiratory system affection at influenza A/H1N1 in Zabaikal region. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; (39): 8–12. (In Russ.)]
24. Lynfield R., Davey R., Dwyer D.E., Losso M.H., Wentworth D., Cozzi-Lepri A., Herman-Lamin K., Cholewinska G., David D., Kuetter S., Ternesgen Z., Uyeki T., Lane H., Lundgren J., Neaton J. Outcomes of influenza A(H1N1)pdm09 virus infection: results from two international cohort studies. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e101785. DOI: 10.1371/journal.pone.0101785.
25. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Поляно Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалёва Л.М., Чарторижская Н.Н., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия гриппа А (H1N1). *Архив патол.* 2010; (3): 3–6. [Chernyaev A.L., Zajrat'yanc O.V., Polyanko N.I., Kelli E.I., Rogov K.A., Mihaleva L.M., Chartorizhskaya N.N., Trusov A.E., Samsonova M.V., Chuchalin A.G. Pathological anatomy of influenza A (H1N1). *Arkhiv patologii*. 2010; (3): 3–6. (In Russ.)]
26. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалёва Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чарторижская Н.Н. Патологическая анатомия лёгких при гриппе А (H1N1) по данным аутопсий. *Пульмонология*. 2010 (1): 5–11. [Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Zairatyants O.V., Kelly E.I., Rogov K.A., Mikhaleva L.M., Trusov A.E., Samsonova M.V., Charto-

- rizhskaya N.N. Pathological anatomy of the lungs in influenza A (H1N1) (autopsy data). *Pul'monologiya*. 2010 (1): 5–11. (In Russ.)]
27. Britto C.J., Brady V., Lee S., Dela Cruz C.S. Respiratory viral infections in chronic lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2017; 38 (1): 87–96. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.014.
28. Harms P.W., Schmidt L.A., Smith L.B., Newton D.W., Pletneva M.A., Walters L.L., Tomlins S.A., Fisher-Hubbard A., Napolitano L.M., Park P.K., Blaiwas M., Fantone J., Myers J.L., Jentzen J.M. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134 (1): 27–35. DOI: 10.1309/AJCP35 KOZSAVNQZW.
29. Гладков С.А., Григорьева И.В., Дедов В.А., Эсауленко Е.В., Цинзерлинг В.А. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009–2011 гг. *Ж. инфектол.* 2011; 3 (4): 55–61. [Gladkov S.A., Grigorieva I.V., Dedov V.A., Esaulenko E.V., Zinserling V.A. Clinicopathologic analysis of lethal influenza cases in 2009–2011. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3 (4): 55–61. (In Russ.)]
30. Prasad H.B., Puranik S.C., Kadam D.B., Sangle S.A., Borse R.T., Basavraj A. Retrospective analysis of necropsy findings in patients of H1N1 and their correlation to clinical features. *J. Assoc. Phys. India*. 2011; 59: 498–500. PMID: 21887906.
31. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
32. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалёва Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. *Патологическая анатомия COVID-19*. Атлас. М.: ДЗМ. 2020; 116 с. [Zayrat'yants O.V., Samsanova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. *Patologicheskaya anatomiya COVID-19*. Atlas. (Pathological anatomy of COVID-19. Atlas.) M.: DZM. 2020; 116 p. (In Russ.)]
33. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
34. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
35. Чучалин А.Г. Интервью научно-практическому журналу «Пульмонология». 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=qU-Ay92R6S0> (дата обращения: 11.06.2021). [Chuchalin A.G. Interview with the scientific and practical journal “Pulmonology”. 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=qU-Ay92R6S0> (access date: 11.06.2021). (In Russ.)]
36. Yuki K., Jufiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
37. Anguiano L., Riera M., Pascual J., Valdivielso J.M., Barrios C., Betriu A., Mojal S., Fernández E., Soler M.J. NEFRONA study. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (7): 1176–1185. DOI: 10.1093/ndt/gfv025.
38. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153: 725–733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062.
39. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
40. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M., Zhang S., Cao T., Yang C., Li M., Guo G., Chen X., Chen Y., Lei M., Liu H., Zhao J., Peng P., Wang C.Y., Du R. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Inter. Med.* 2020; 172: 629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
41. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
42. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98: 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
43. Liu J., Zhang S., Wu Z., Shang Y., Dong X., Li G., Zhang L., Chen Y., Ye X., Du H., Liu Y., Wang T., Huang S., Chen L., Wen Z., Qu J., Chen D. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Ann. Intensive Care.* 2020; 10: 99. DOI: 10.1186/s13613-020-00706-3.
44. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., Voshaar T., Malzahn J., Schillinger G., Klauber J., Janssens U., Marx G., Weber-Carstens S., Kluge S., Pfeifer M., Grabenhenrich L., Welte T., Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
45. Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V., Patel S.S., Bussel J.B., Mostyka M., Elsoukkary S., He B., Del Vecchio C., Fortarezza F., Pezzuto F., Navalesi P., Crisanti A., Fowkes M.E., Bryce C.H., Calabrese F., Beasley M.B. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod. Pathol.* 2020; 33: 2156–2168. DOI: 10.1038/s41379-020-00661-1.
46. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., Mathlouthi A., Marmor R., Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Med.* 2020; 29: 100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
47. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Inf. Dis.* 2020; 20 (10): 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
48. Li G., Fox S.E., Summa B., Hu B., Wenk C., Akmatbekov A., Harbert J.L., Vander Heide R.S., Brown J.Q. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.11.037473.
49. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F., Malheiros D.M.A.C., de Oliveira E.P., Theodoro-Filho J.,

Pinho J.R.R., Gomes-Gouvêa M.S., Salles A.P.M., de Oliveira I.R.S., Mauad T., Saldiva P.H.N., Dolhnikoff M. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020; 77 (2): 186–197. DOI: 10.1111/his.14160.

50. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S.L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J.M., Williams T., Yarid N., Marshall D.A. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020; 396: 320–332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.

51. Grimes Z., Bryce C., Sordillo E.M., Gordon R.E., Reidy J., Paniz Mondolfi A.E., Fowkes M. Fatal pulmonary thromboembolism in SARS-CoV-2-infection. *Cardiovasc. Pathol*. 2020; 48: 107227. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107227.

52. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during

self-isolation. *Int. J. Legal. Med.* 2020; 134 (4): 1285–1290. DOI: 10.1007/s00414-020-02319-8.

53. Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A., von der Thüsen J., Timofeev S., Gorkiewicz G., Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020; 477: 359–372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6.

54. *Estimated influenza illnesses, medical visits, hospitalizations, and deaths in the United States — 2018–2019 influenza season*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). 2020. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html> (access date: 11.06.2021).

55. Meyerowitz-Katz G., Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Intern. J. Infect. Dis.* 2020; 101: 138–148. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464.

Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы

Константин Вячеславович Конышев, Сергей Владимирович Сазонов*

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;
Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

В обзоре рассмотрены вопросы опухолевой гетерогенности при раке молочной железы. Гетерогенность опухолей классифицируют по основному признаку, демонстрирующему отличия в различных регионах опухоли (например, гетерогенность клинических проявлений, гистологическая гетерогенность, гетерогенность экспрессии белка и др.) и по регионам опухоли (различия между первичной опухолью и метастазами, между клонами клеток в пределах одного опухолевого узла и др.). Также выделяют временную гетерогенность, проявляющуюся в клональной эволюции клеток опухоли. В обзоре раскрыты вопросы гетерогенности экспрессии четырёх биомаркёров из «золотого стандарта» иммуногистохимической диагностики рака молочной железы: рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона, Her2/neu и Ki67 в ткани первичной опухоли и регионарных метастазов. Дискордантность статуса рецепторов эстрогенов опухолевых клеток первичной опухоли и метастазов, по данным различных исследований, выявляют с частотой от 4 до 62%, рецепторов прогестерона — от 12 до 54%, Her2/neu — от 0 до 24%, Ki67 — от 4 до 39%. Кратко описаны результаты исследований изменений уровней экспрессии отдельных маркёров в метастазах рака молочной железы, а также гетерогенность суррогатных подтипов опухолевой ткани при метастазировании. Освещены возможные причины гетерогенности экспрессии ключевых прогностических и предиктивных маркёров клетками первичной опухоли и метастазов, такие как искусственные факторы на преаналитическом и аналитическом этапах исследования, поликлональность первичной опухоли до метастазирования, клональная эволюция клеток опухоли в процессе метастазирования, селекция опухолевых клонов под давлением терапии.

Ключевые слова: обзор, рак молочной железы, метастазирование, опухолевая гетерогенность, иммуногистохимия.

Для цитирования: Конышев К.В., Сазонов С.В. Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 716–725. DOI: 10.17816/KMJ2021-716.

Features of tumor heterogeneity in regional metastasis of breast cancer

K.V. Konyshev, S.V. Sazonov
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;
Institute of medical cellular technologies, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The review looked at the issues of tumor heterogeneity in breast cancer. Tumor heterogeneity is classified according to the main feature demonstrating regional differences within a tumor (for example, heterogeneity of clinical manifestations, histological heterogeneity, heterogeneity of protein expression, etc.) and by tumor regions (differences between primary tumors and metastases, differences between cell clones within a single tumor node, etc.). Temporal heterogeneity is also distinguished, which manifests itself in the clonal evolution of tumor cells. The review covers the heterogeneity in the expression of four biomarkers from the “gold standard” for immunohistochemical staining of breast cancer: estrogen receptors, progesterone receptors, Her2/neu and Ki67 in primary tumor tissue and regional metastases. According to various studies, discordance in estrogen receptor status of primary tumor cells and metastases was observed with a frequency of 4 to 62%, progesterone receptors — from 12 to 54%, Her2/neu — from 0 to 24%, Ki67 — from 4 to 39%. The results of studies of changes in the expression

levels of individual markers in breast cancer metastases, as well as the heterogeneity of surrogate subtypes of tumor tissue in metastasis, are briefly described. Possible reasons for heterogeneity in the expression of key prognostic and predictive markers by primary tumor and metastatic cells, such as artificial factors at the preanalytic and analytic stages of the study, polyclonality of the primary tumor before metastasis, clonal evolution of tumor cells during metastasis, selection of tumor clones under the therapy are highlighted.

Keywords: review, breast cancer, metastasis, tumor heterogeneity, immunohistochemistry.

For citation: Konyshov K.V., Sazonov S.V. Features of tumor heterogeneity in regional metastasis of breast cancer. 2021; 102 (5): 716–725. DOI: 10.17816/KMJ2021-716.

Введение. Методические достижения последних лет существенно расширили и усложнили представления о морфологии, патофизиологии, молекулярной биологии и генетике рака молочной железы (РМЖ). Одной из наиболее актуальных проблем стала в настоящее время гетерогенность опухоли [1–4]. Различия морфологических свойств опухолевой ткани, сосуществование участков с различными гистологическими характеристиками у одного пациента известны на протяжении всей истории микроскопического исследования опухолевых поражений любой локализации и утвердились в официальных классификациях заболеваний и правилах формулировки диагноза.

Успехи в изучении молекулярных и генетических характеристик опухолей и соответствующих аспектов канцерогенеза привели к формированию современных комплексных представлений о гетерогенности опухолей [5–7]. В соответствии с ними, выделены следующие уровни гетерогенности опухоли.

1. Гетерогенность клинических проявлений.
2. Гетерогенность лучевой визуализации.
3. Макроскопическая гетерогенность.
4. Микроскопическая (гистологическая) гетерогенность.
5. Гетерогенность экспрессии белка.
6. Генетическая гетерогенность.

Кроме того, гетерогенность опухоли может быть пространственной и временной.

Временная гетерогенность опухоли отражает клональную эволюцию клеток в процессе развития опухоли.

Пространственная гетерогенность опухоли проявляется в следующих различиях.

1. Различия между фокусами опухоли при мультицентрическом/мультифокальном росте.
2. Различия между первичной опухолью и метастазами.
3. Различия между первичной опухолью и рецидивом.
4. Различия между клонами клеток в одной опухоли.
5. Отличия отдельных клеток в пределах одной опухоли друг от друга.

Проблемы, связанные с гетерогенностью опухолей, в частности РМЖ, в настоящее время активно исследуют [8–10]. При этом генетические различия клонов опухолевых клеток изучают как в пределах первичной опухоли, так и между клонами клеток первичных и метастатических опухолей, а различия в уровнях экспрессии белковых биомаркёров сравнивают, как правило, между тканью первичных и метастатических опухолей [11–14].

В «золотой стандарт» исследования РМЖ входит иммуногистохимическая оценка уровней экспрессии рецепторов к эстрогену (РЭ), рецепторов к прогестерону (РП), онкобелка Her2/neu и маркёра пролиферации Ki67 в ткани первичной опухоли для оценки прогноза и назначения персонализированной терапии. Важность каждого из этих маркёров для принятия клинических решений, а также их связь с ключевыми механизмами канцерогенеза обуславливают на протяжении более 20 лет неослабевающий интерес к вопросам несоответствия уровней экспрессии каждого из них в ткани первичной и метастатической опухоли [15–18].

Понимание механизмов изменений уровней экспрессии биомаркёров, входящих в «золотой стандарт» исследования РМЖ, при метастазировании и последующее изменение клинических рекомендаций по диагностике этой патологии позволят уменьшить количество случаев с недостаточным терапевтическим эффектом назначаемых по показаниям лекарственных схем [19].

Различия клеток регионарных метастазов и первичной опухоли при РМЖ по уровню экспрессии клинически значимых биомаркёров остаются предметом изучения с 1970-х годов. Так, различия концентраций РЭ в клетках первичного и метастатического опухолевых очагов при РМЖ были исследованы биохимическими методами Р.Р. Rosen и соавт. В данной работе обнаруженная частота различий РЭ-статусов первичной опухоли и метастазов любых локализаций составила 38%, причём частота наличия РЭ-положительной ткани метастаза при РЭ-отрицательной ткани пер-

вичной опухоли и РЭ-отрицательной ткани метастаза при РЭ-положительной ткани первичной опухоли не демонстрировала достоверных различий [20].

В течение последующих лет регулярно публиковались работы, посвящённые исследованию вопросов соответствия статусов рецепторов к половым стероидным гормонам и онкобелка Her2/neu в ткани первичной и метастатической опухоли при РМЖ [21–23].

Гетерогенность РЭ в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. При исследовании изменения статуса РЭ в большинстве работ показано существование определённой доли случаев РМЖ, в которых РЭ-статус метастатической ткани и ткани первичной опухоли не совпадают [24, 25].

В метаанализе, объединившем результаты 33 исследований (4200 случаев) различий РЭ-статусов первичной и метастатической опухоли, выполненном G. Aurilio и соавт., приведено объединённое значение доли случаев с различиями РЭ-статусов первичной опухоли и метастазов, равное 0,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,25], а аналогичный показатель при включении в исследование только регионарных метастазов составил 0,16 (95% ДИ 0,11–0,22). При этом доля случаев с РЭ-негативным статусом метастатической ткани при РЭ-позитивном статусе ткани первичной опухоли составила 0,24 (95% ДИ 0,18–0,31), а доля случаев с РЭ-позитивным статусом ткани метастазов при РЭ-негативном статусе первичной опухоли составила 0,14 (95% ДИ 0,09–0,20). Достоверность различий полученных пропорций была подтверждена статистически [1].

При анализе доступных источников частота случаев с изменением статуса РЭ при метастазировании РМЖ составляла от 4 до 62% всех случаев с метастазами [26–28]. Не было обнаружено работ, демонстрирующих полное отсутствие изменения статуса РЭ при регионарном метастазировании РМЖ.

Гетерогенность РП в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. Исследования, посвящённые изменению статуса РП при регионарном метастазировании РМЖ, начали проводить позже, чем исследования несоответствия статусов РЭ. Первая найденная публикация на эту тему была выпущена в 1983 г. I.M. Holdaway и J.V. Bowditch, которые обнаружили частоту расхождений РП-статусов первичной и метастатической опухолей на уровне 35%, с преобладанием частоты случаев появления РП-отрицательных метастазов при РП-положительной ткани первичной опухоли над

частотой случаев с изменением в противоположном направлении [29].

Аналогично исследованиям РЭ, концентрацию РП в опухолевых клетках оценивали биохимическими методами до начала 1990-х годов, когда общепринятым методом определения РП-статуса РМЖ стало иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани [30].

Доля расхождений РП-статусов в ткани первичной и метастатической опухолей в большинстве работ превышает аналогичный показатель для РЭ [31–33]. Так, в рассмотренном выше метаанализе G. Aurilio и соавт., основанном на материале 24 работ и включившем 2739 пациентов, приведено объединённое значение доли случаев с различиями РП-статусов первичной опухоли и метастазов, равное 0,33 (95% ДИ 0,29–0,38). Для рассмотренных отдельно регионарных метастазов этот показатель составил 0,26 (95% ДИ 0,21–0,32). Доля случаев с отрицательным РП-статусом метастазов при положительном РП-статусе первичной опухоли составляла 0,46 (95% ДИ 0,37–0,55) и была достоверно выше доли случаев с положительным РП-статусом ткани метастазов при РП-отрицательной ткани первичной опухоли, составлявшей 0,15 (95% ДИ 0,12–0,17) [1].

Частота изменений РП-статуса при метастазировании, в соответствии с результатами доступных публикаций, составляла от 12 до 54% среди всех случаев метастатического РМЖ [30, 34]. Работ, авторы которых не обнаружили изменения РП-статуса при метастазировании РМЖ, среди доступных источников найдено не было.

Гетерогенность онкобелка Her2/neu в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. Наличие изменений Her2/neu-статуса клеток РМЖ при метастазировании остаётся предметом для дискуссии среди исследователей. Первой найденной работой, посвящённой сравнению уровней экспрессии Her2/neu клетками первичной опухоли и регионарных метастазов, было исследование H. Lacroix и соавт. В представленной работе исследователи сопоставляли уровни экспрессии онкобелка Her2/neu и амплификацию кодирующего его гена ErbB2 в ткани первичной и метастатической опухолей и пришли к выводу, что исследованные параметры сохраняются при регионарном метастазировании [35].

В дальнейшем появляются работы, как опровергающие, так и подтверждающие существование изменений Her2/neu-статуса опухолевой ткани РМЖ при метастазировании [36–43]. Среди рассмотренных работ наибольшая

частота изменений Her2/neu-статуса опухолевой ткани при метастазировании была обнаружена P. Regitnig и соавт., она составляла 0,24 (95% ДИ 0,07–0,5) [44]. Доля изменений статуса Her2/neu при метастазировании РМЖ приведена в метаанализе G. Aurilio и соавт., объединившем материал 2987 случаев из 31 исследования, и составляет 0,08 (95% ДИ 0,06–0,10) [1].

В отличие от определения статусов РЭ и РП, основанного на результатах иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, при исследовании расхождений Her2/neu-статусов первичной опухоли и метастазов в ряде случаев использовали также метод гибридизации *in situ*, позволяющий оценить амплификацию гена ErbB2, кодирующего белок Her2/neu [45–47].

Гетерогенность маркера пролиферации Ki67 в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. Исследования гетерогенности экспрессии маркера пролиферации Ki67 начали публиковать позже, чем аналогичные исследования гетерогенности экспрессии РЭ, РП и Her2/neu, что связано с более поздним вхождением оценки пролиферативного статуса по уровню экспрессии Ki67 в «золотой стандарт» диагностики РМЖ. Пороговое значение доли Ki67-положительных опухолевых клеток, разделяющее случаи РМЖ с высоким и низким уровнями пролиферации, изменялось с течением времени. В настоящее время рекомендованным для диагностики считают пороговое значение 20% окрашенных опухолевых клеток, однако обсуждают вопрос о введении двух пороговых значений, предусматривающих случаи с низким (окрашено $\leq 10\%$ опухолевых клеток), промежуточным (окрашено от 10 до 30% опухолевых клеток) и высоким (окрашено $\geq 30\%$ опухолевых клеток) уровнем пролиферативной активности РМЖ [48, 49]. При этом рекомендованным для диагностики остаётся пороговое значение 20% окрашенных опухолевых клеток.

Самое раннее найденное исследование, посвящённое изменению пролиферативного статуса опухоли при метастазировании, было проведено в 2002 г. F. Vixant и соавт., наблюдавшими достоверное повышение уровня экспрессии Ki67 в ткани метастазов (29,8±12,2%) в сравнении с тканью первичной опухоли (21,8±9,8%) [50]. Более поздние исследования подтверждают существование определённой группы случаев, в которых Ki67-статус опухолевой ткани изменяется с частотой от 4,4 до 38,8% [51, 52].

В рассмотренных работах не было обнаружено достоверных различий частоты случаев с высоким пролиферативным статусом

ткани метастаза при низком пролиферативном статусе ткани первичной опухоли и частоты случаев с обратным изменением Ki67-статуса при метастазировании. При этом в ряде работ, посвящённых изучению изменений уровня экспрессии Ki67 в ткани РМЖ при метастазировании, обнаружено достоверное повышение пролиферативной активности ткани метастазов в сравнении с тканью первичной опухоли [31, 50, 53].

Различные подходы к изучению иммунофенотипической гетерогенности РМЖ при регионарном метастазировании. Высокая предиктивная ценность иммуногистохимического исследования уровня экспрессии РЭ, РП, онкобелка Her2/neu и маркера пролиферации Ki67 в ткани РМЖ неразрывно связана с последующей оценкой статуса каждого из этих маркеров. Последующее принятие терапевтических решений основано именно на информации о положительном или отрицательном статусе каждого из клеточных рецепторов и высоком или низком пролиферативном статусе опухоли, определяемом с помощью иммуногистохимического окрашивания среза ткани антителами к Ki67.

В связи с выраженной клинической направленностью большинства опубликованных исследований основной интерес для их авторов представлял феномен различия статусов биомаркеров в ткани первичной и метастатической опухолей при РМЖ, а также влияние изменений рецепторного и пролиферативного статусов при метастазировании на выбор тактики лечения и прогностические показатели [54, 55]. Изменения уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 при метастазировании РМЖ, отражающие биологические закономерности опухолевого прогрессирования, в доступной литературе освещены недостаточно широко.

В работе A. Falck и соавт. (2013) приведены данные об отсутствии значимых различий уровней экспрессии РЭ и Ki67 и понижении уровня экспрессии РП при сравнении этих биомаркеров в ткани регионарных метастазов и первичной опухоли при РМЖ [56]. При этом не найдено работ, содержащих комплексное методически единообразное описание и анализ взаимосвязей между изменениями уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67, а также о связанных с этими изменениями механизмах канцерогенеза.

Имуногистохимическое исследование опухолевой ткани при РМЖ служит суррогатным методом определения молекулярно-генетического подтипа, поскольку различные сочетания положительных и отрицательных статусов РЭ,

РП, Her2/neu и высокого и низкого Ki67-статуса достоверно соответствуют истинным молекулярно-генетическим подтипам РМЖ, определяемым при помощи мультигенных сигнатур [48, 57].

Фенотипическая гетерогенность РМЖ, проявляющаяся в изменении суррогатного подтипа опухоли при метастазировании, была описана в нескольких публикациях. Частота изменений молекулярно-биологического подтипа, приведённая в этих работах, составляла от 11 до 32% среди исследованных случаев РМЖ с регионарными метастазами [58]. Статистическая достоверность различий (тест МакНемара–Боекера на асимметрию) направлений изменений подтипа опухоли при регионарном метастазировании была обнаружена для ткани первичной опухоли, относящейся к люминальному А подтипу РМЖ (прогностически самый благоприятный подтип). В тех случаях этой подгруппы, когда изменения подтипа происходили, метастатическая ткань имела признаки более агрессивных молекулярных подтипов. При исследовании случаев РМЖ с любым молекулярным подтипом первичной опухоли направленность изменений подтипа при метастазировании не была статистически подтверждена [56].

Причины и клиническое значение гетерогенности первичной и метастатической опухолей при РМЖ. По мнению ряда исследователей, опухолевая гетерогенность и различия клонов клеток в настоящее время являются наиболее вероятными объяснениями недостаточной эффективности противоопухолевой терапии при РМЖ [59, 60]. Однако подобную позицию нельзя считать общепринятой, поскольку ряд авторов связывают наблюдаемые различия не с биологическими феноменами, а с техническими ошибками или ограничениями методов. В литературе описано четыре группы возможных причин несоответствия рецепторного и пролиферативного статуса ткани метастазов и первичной опухоли при РМЖ.

1. *Ошибки или ограничения методов на преаналитическом и аналитическом этапах исследования гистологического материала.* После взятия образца ткани РМЖ во время операции или при трепан-биопсии результаты последующего иммуногистохимического исследования могут оказаться ложными вследствие холодной ишемии, недостаточной или избыточной фиксации, использования фиксаторов, не рекомендованных производителем иммуногистохимических реагентов, термической обработки для ускорения фиксации, нарушения рекомендованных объёмов и сроков замены фиксатора.

Также к ложным результатам иммуногистохимического исследования опухолевой ткани могут вести неоптимальное выполнение протокола окрашивания, использование некачественных реагентов и ошибок в настройке техники. Различия условий обработки материала первичной опухоли и регионарных метастазов, таким образом, могут вести к наблюдаемым различиям уровней экспрессии исследуемых биомаркёров.

На аналитическом этапе к несовпадению результатов иммуногистохимического исследования ткани первичной и метастатической опухолей могут вести недостаточная стандартизация методов оценки результатов окрашивания или невыполнение рекомендаций по оценке результатов окрашивания [61].

2. *Предшествующая метастазированию поликлональность опухоли.* В ряде случаев уровень экспрессии биомаркёров, который оценивают при иммуногистохимическом исследовании РМЖ, неодинаков в различных участках первичной опухоли. В тех случаях, когда материал первичной опухоли забирают при помощи трепан-биопсии, его объём ограничен, и в срез могут не попасть клетки, совпадающие по иммунофенотипу с клетками метастазов.

Также возможно метастазирование клеток, представляющих клон с иными свойствами, чем те клоны, к которым относится большинство клеток первичной опухоли и которые формируют её иммунофенотип. В таком случае в результате размножения клеток метастаза уровень экспрессии биомаркёров в его ткани будет иным по сравнению с тканью первичной опухоли [39, 62].

3. *Эволюция клеток в процессе развития опухоли.* Изменение генетического профиля клеток РМЖ происходит за счёт мутационных и других изменений экспрессии отдельных генов. Изменение иммунофенотипа в таких случаях связано с приобретением клеткой способности образовывать метастазы [39].

4. *Клональная селекция опухолевых клеток под давлением терапии.* Гормональная терапия, действие которой направлено на опухолевые клетки, экспрессирующие рецепторы к половым стероидным гормонам, приводит к подавлению развития соответствующих клонов и не действует на те опухолевые клоны, в развитии которых не задействованы сигнальные пути, связанные с РЭ и РП. Опухолевые клоны, на которые не действует гормональная терапия, получают преимущество в развитии и обеспечивают появление метастазов. Таргетная анти-Her2/neu терапия аналогичным образом

подавляет клоны Her2/neu-позитивных клеток, предоставляя преимущество клонам с отрицательным Her2/neu-статусом опухолевых клеток, которые участвуют в метастазировании [61].

Несовпадение рецепторного и пролиферативного статусов первичной опухоли и метастазов при РМЖ, как показано в ряде исследований, имеет прогностическую и предиктивную значимость. В ряде работ показано ухудшение прогноза в случаях с изменением статуса РЭ, РП или Her2/neu в опухолевых клетках при метастазировании независимо от направления изменений [63] или при появлении РЭ-, РП- или Her2/neu-негативных метастазов при позитивной первичной опухоли [52, 64]. Кроме того, в доступной литературе есть данные об отсутствии влияния расхождения статусов ключевых биомаркёров в ткани первичной и метастатической опухолей при РМЖ на прогноз заболевания [65].

Заключение. Недостаточный объём и противоречивость данных о существовании, причинах и биологических механизмах изменений рецепторного и пролиферативного статусов при метастазировании рака, отсутствие единого взгляда среди экспертов на клиническую значимость этого феномена не позволяют включить обязательную комплексную оценку уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 в ткани метастазов в клинические рекомендации [66–69]. Однако в последнее время иммуногистохимическое исследование статуса ключевых биомаркёров в метастатической ткани РМЖ начинает входить в клинические рекомендации в качестве дополнительного исследования [70] или обязательного исследования только Her2/neu-статуса [71]. В 2020 г. поднят вопрос о введении сравнительного исследования первичной опухоли и метастаза при выявлении метастатических лимфатических узлов в клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов [72].

Таким образом, среди исследователей не существует единого мнения о механизмах опухолевой гетерогенности и закономерностях изменения уровней экспрессии рецепторного аппарата клеток РМЖ при метастазировании. В большинстве работ не подвергают сомнению феномен различий статусов и уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 в ткани первичной и метастатической опухолей [73]. При этом в части работ не было обнаружено преимущественного направления изменений статусов и уровней экспрессии различных компонентов рецепторного аппарата клеток РМЖ при регионарном метастазировании, тогда как

результаты тех работ, авторы которых описали закономерности таких изменений, противоречивы. Отсутствие единой точки зрения в этом вопросе свидетельствует о необходимости продолжения исследований на данную тему.

Несмотря на обширные сведения о внутриклеточных механизмах, связанных с метастазированием опухолей, крайне скудным остаётся объём фактического материала, описывающего участие различных компонентов рецепторного аппарата клеток в метастазировании РМЖ.

При реализации в опухолевых клетках сигнальных путей, связанных с РЭ, РП и Her2/neu, происходит взаимное влияние этих молекул. При этом закономерности их взаимодействия при метастазировании РМЖ остаются неизученными.

Участие авторов. К.В.К. — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ источников, написание текста; С.В.С. — редактирование текста, руководство работой.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G., Adamoli L., Munzone E., Scandivasci A., De Vita F., Goldhirsch A., Nole F. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur. J. Cancer*. 2014; 50 (2): 277–289. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004.
2. Конышев К.В., Сазонов С.В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркёров в регионарных метастазах рака молочной железы. *Архив патол.* 2020; 82 (4): 19–26. [Konyshov K.V., Sazonov S.V. Changes in expression of immunohistochemical markers in regional breast cancer metastases. *Arkhiv patologii*. 2020; 82 (4): 19–26. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20208204119.
3. Ерофеева Л.М., Мнихович М.В. Сравнительная характеристика лимфоидной инфильтрации при инвазивном раке молочной железы разных молекулярно-биологических подтипов. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2021; 171 (1): 80–85. [Erofeeva L.M., Mnikhovich M.V. Related characteristic of lymphoid infiltration in invasive cancer of breast of the different molecular-biological subtypes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2021; 171 (1): 80–85. (In Russ.)] DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-80-85.
4. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р., Эрзиева А.Г., Лучинин В.В., Анистратов С.В., Шилов А.В. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке молочной железы. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2017; 6 (1): 63–68. [Mnikhovich M.V., Midiber K.Yu., Gallyamova A.R., Erzieva A.G., Luchinin V.V., Anistratov S.V., Shilov A.V. Immunohistochemical evaluation of cadherin-catenin complex

expression in breast cancer. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2017; 6 (1): 63–68. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68.

5. Алексеенко И.В., Кузьмич А.И., Плешкан В.В., Тюлькина Д.В., Зиновьева М.В., Костина М.Б., Свердлов Е.Д. Причина раковых мутаций: поправимая плохая жизнь или неизбежные стохастические ошибки репликации? *Молекулярн. биол.* 2016; 50 (6): 906–921. [Alexeenko I.V., Kuzmich A.I., Pleshkan V.V., Tyulkinina D.V., Zinovyeva M.V., Kostina M.B., Sverdlov E.D. The cause of cancer mutations: improvable bad life or inevitable stochastic replication errors? *Molecular biology*. 2016; 50 (6): 799–811. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S0026893316060030.

6. Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73.

7. Сагакянц А.Б., Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Карнаухов Н.С., Кузнецова М.А., Ващенко Л.Н., Петриашвили И.Р., Лысенко Е.П. Экспрессия маркеров опухолевых стволовых клеток в региональных и дистантных метастазах рака молочной железы. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2020; (4): 128. [Sagakyants A.B., Ulyanova E.P., Shulgina O.G., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Karnaukhov N.S., Kuznetsova M.A., Vaschenko L.N., Petriashvili I.R., Lysenko E.P. Expression of tumor stem cell markers in regional and distant breast cancer metastases. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; (4): 128. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30045.

8. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патол.* 2018; 80 (6): 62–67. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Arkhiv patologii*. 2018; 80 (6): 62–67. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20188006162.

9. Конышев К.В., Сазонов С.В. HER2-позитивные подтипы первичной опухоли при раке молочной железы часто имеют гетерогенные метастазы, тогда как трижды негативный подтип опухоли остаётся стабильным при метастазировании. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2020; 17 (4): 285–289. [Konyshev K.V., Sazonov S.V. Her2-positive subtypes of the primary tumor in breast cancer often have heterogeneous metastases, whereas the triple-negative subtype of the tumor remains stable when metastasized. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2020; 17 (4): 285–289. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-285-289.

10. Konyshev K.V., Sazonov S.V., Kazantseva N.V. Changes of the luminal A subtype of breast cancer in local metastasis. *Virchows Archiv*. 2020; 477 (Suppl. 1): S226. DOI: 10.1007/s00428-020-02938-x.

11. Конышев К.В., Сазонов С.В. Исследование Her2/neu-статуса клеток рака молочной железы при регионарном метастазировании в случаях с неопределённым (2+) уровнем экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2018; 15 (1): 48–54. [Konyshev K.V., Sazonov S.V. Study of her2/neu status of locoregionally metastasizing breast cancer cells in the cases with equivocal (2+) level of her2/neu oncoprotein expression in primary tumor tissue. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2018; 15 (1): 48–54. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-48-54.

12. Konyshev K.V., Sazonov S.V. Changes of oestrogen receptor, progesterone receptor and Her2/neu statuses

of local metastases compared with primary tumour in breast cancer. *Virchows Archiv*. 2019; 475 (Suppl. 1): S84. DOI: 10.1007/s00428-019-02631-8.

13. Sazonov S.V., Konyshev K.V. Relationship of Her2/neu and oestrogen receptor changes in local metastases compared with primary tumour in breast cancer patients with equivocal (2+) Her2/neu expression level in primary tumour. *Virchows Archiv*. 2019; 475 (Suppl. 1): S91. DOI: 10.1007/s00428-019-02631-8.

14. Колядина И.В., Поддубная И.В., Van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Bastiaannet E., Dekker-Ensink N.G. Иммунологическая гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое, популяционное и прогностическое значение (опыт международного сотрудничества). *Соврем. онкол.* 2015; 17 (1): 30–38. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Bastiaannet E., Dekker-Ensink N.G. Immunological heterogeneity of stage I breast cancer: biological, population-based and prognostic value (international cooperation experience). *Sovremennaya onkologiya*. 2015; 17 (1): 30–38. (In Russ.)]

15. Carlsson J., Nordgren H., Sjöström J., Wester K., Villman K., Bengtsson N.O., Ostenstad B., Lundqvist H., Blomqvist C. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Brit. J. Cancer*. 2004; 90 (12): 2344–2348. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601881.

16. Cui X., Schiff R., Arpino G., Osborne C.K., Lee A.V. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7721–7735. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.004.

17. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Уровень экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли и регионарных метастазов при раке молочной железы. *Уральский мед. ж.* 2015; (7): 51–55. [Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Ki67 level in primary tumor and locoregional metastases of breast cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 130 (7): 51–55. (In Russ.)]

18. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2015; (2): 4–6. [Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Change of estrogen receptor expression in breast cancer cells in locoregional metastases. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2015; (2): 4–6. (In Russ.)]

19. Pectasides D., Gaglia A., Arapantoni-Dadioti P., Bobota A., Valavanis C., Kostopoulou V., Mylonakis N., Karabelis A., Pectasides M., Economopoulos T. HER-2/neu status of primary breast cancer and corresponding metastatic sites in patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab-based therapy. *Anticancer Res*. 2006; 26 (1B): 647–653. PMID: 16739334.

20. Rosen P.P., Menendez-Botet C.J., Urban J.A., Fracchia A., Schwartz M.K. Estrogen receptor protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer*. 1977; 39 (5): 2194–2200. DOI: 10.1002/1097-0142(197705)39:5<2194::AID-CN-CR2820390537>3.0.CO;2-Y.

21. Liedtke C., Broglio K., Moulder S., Hsu L., Kau S.W., Symmans W.F., Albarran C., Meric-Bernstam F., Woodward W., Theriault R.L., Kiesel L., Hortobagyi G.N., Pusztai L., Gonzalez-Angulo A.M. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (12): 1953–1958. DOI: 10.1093/annonc/mdp263.

22. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (6): 1254–1261. DOI: 10.1093/annonc/mdp427.
23. Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (1): 92–98. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9844.
24. Hoefnagel L.D.C., van de Vijver M.J., van Slooten H.-J., Wesseling P., Wesseling J., Westenend P.J., Bart J., Seldenrijk C.A., Nagtegaal I.D., Oudejans J., van der Valk P., van der Groep P., de Vries E.G.E., van der Wall E., van Diest P.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R75. DOI: 10.1186/bcr2645.
25. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P., Anderson E., Skene A., Dewar J.A., Purdie C.A. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R92. DOI: 10.1186/bcr2771.
26. Гатауллин И.Г., Хасанова А.И., Хусайнова Г.Н., Петров С.В., Хасанов Р.Ш. Обоснование выбора оптимальной схемы лечения больных метастатическим раком молочной железы. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2010; (9): 55–58. [Gataullin I.G., Khasanov A.I., Khusainova G.N., Petrov S.V., Khasanov R.Sh. Rationale for optimal treatment of patients with metastatic breast cancer. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2010; (9): 55–58. (In Russ.)]
27. Van Agthoven T., Timmermans M., Dorssers L.C.J., Henzen-Logmans S.C. Expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in primary and metastatic breast cancer. *Intern. J. Cancer.* 1995; 63 (6): 790–793. DOI: 10.1002/ijc.2910630607.
28. Amir E., Ooi W.S., Simmons C., Kahn H., Christakis M., Popovic S., Kalina M., Chesney A., Singh G., Clemons M. Discordance between receptor status in primary and metastatic breast cancer: An exploratory study of bone and bone marrow biopsies. *Clin. Oncol.* 2008; 20 (10): 763–768. DOI: 10.1016/j.clon.2008.08.005.
29. Holdaway I.M., Bowditch J.V. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. *Cancer.* 1983; 52 (3): 479–485. DOI: 10.1002/1097-0142(19830801)52:3<479::AID-CNCR2820520317>3.0.CO;2-O.
30. Hammond M.E.H., Hayes D.F., Dowsett M., Allred D.C., Hagerty K.L., Badve S., Fitzgibbons P.L., Francis G., Goldstein N.S., Hayes M., Hicks D.G., Lester S., Love R., Mangu P.B., McShane L., Miller K., Osborne C.K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J.N., Sweep F.G.C., Taube S., Torlakovic E.E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R.B., Wittliff J.L., Wolff A.C. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (6): 907–1101. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6529.
31. Nishimura R., Osako T., Okumura Y., Tashima R., Toyozumi Y., Arima N. Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer: Discordance rates and prognosis. *World J. Surg. Oncol.* 2011; 9: 131. DOI: 10.1186/1477-7819-9-131.
32. Bogina G., Bortesi L., Marconi M., Venturini M., Lunardi G., Coati F., Massocco A., Manfrin E., Pegoraro C., Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: Clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch.* 2011; 459 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s00428-011-1097-7.
33. Idirisinghe P.K., Thike A.A., Cheok P.Y., Tse G.M.-K., Lui P.C.-W., Fook-Chong S., Wong N.S., Tan P.H. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer: pathologic correlations and clinical significance. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133 (3): 416–429. DOI: 10.1309/AJCPJ57FLLJRXXKPV.
34. Sari E., Guler G., Hayran M., Gullu I., Altundag K., Ozisik Y. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med. Oncol.* 2011; 28 (1): 57–63. DOI: 10.1007/s12032-010-9418-2.
35. Lacroix H., Iglehart J.D., Skinner M.A., Kraus M.H. Overexpression of erbB-2 or EGF receptor proteins present in early stage mammary carcinoma is detected simultaneously in matched primary tumors and regional metastases. *Oncogene.* 1989; 4 (2): 145–151. PMID: 2564657.
36. Tapia C., Savic S., Wagner U., Schönegg R., Novotny H., Grilli B., Herzog M., Barascud A.D., Zlobec I., Caithomas G., Terracciano L., Feichter G., Bubendorf L. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res.* 2007; 9 (3): R31. DOI: 10.1186/bcr1676.
37. Vincent-Salomon A., Pierga J.-Y., Couturier J., D'Enghien C.D., Nos C., Sigal-Zafrani B., Lae M., Fréneaux P., Diéras V., Thiéry J.-P., Sastre-Garau X. HER2 status of bone marrow micrometastasis and their corresponding primary tumours in a pilot study of 27 cases: A possible tool for anti-HER2 therapy management? *British J. Cancer.* 2007; 96 (4): 654–659. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603584.
38. Cho E.Y., Han J.J., Choi Y.-L., Kim K.-M., Oh Y.L. Comparison of Her-2, EGFR and cyclin D1 in primary breast cancer and paired metastatic lymph nodes: An immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *J. Korean Med. Sci.* 2008; 23 (6): 1053–1061. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.6.1053.
39. Pusztai L., Viale G., Kelly C.M., Hudis C.A. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist.* 2010; 15 (11): 1164–1168. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0059.
40. Aoyama K., Kamio T., Nishikawa T., Kameoka S. A comparison of HER2/neu gene amplification and its protein overexpression between primary breast cancer and metastatic lymph nodes. *Japanese J. Clin. Oncol.* 2010; 40 (7): 613–619. DOI: 10.1093/jjco/hyq019.
41. Bozzetti C., Negri F.V., Lagrasta C.A., Crafa P., Bassano C., Tamagnini I., Gardini G., Nizzoli R., Leonardi F., Gasparro D., Camisa R., Cavalli S., Capelli S., Silini E.M., Ardizzoni A. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *British J. Cancer.* 2011; 104 (9): 1372–1376. DOI: 10.1038/bjc.2011.121.
42. Chang H.J., Han S.-W., Oh D.-Y., Im S.-A., Jeon Y.K., Park I.A., Han W., Noh D.-Y., Bang Y.-J., Kim T.-Y. Discordant human epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor status in primary and metastatic breast cancer and response to trastuzumab. *Japanese J. Clin. Oncol.* 2011; 41 (5): 593–599. DOI: 10.1093/jjco/hyr020.
43. Fabi A., Di Benedetto A., Metro G., Perracchio L., Nisticò C., Di Filippo F., Ercolani C., Ferretti G., Meluc-

- ci E., Buglioni S., Sperduti I., Papaldo P., Cognetti F., Mottolese M. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: Significance and impact on patient care. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (7): 2055–2064. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920.
44. Regitnig P., Schippinger W., Lindbauer M., Samonigg H., Lax S.F. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J. Pathol.* 2004; 203 (4): 918–926. DOI: 10.1002/path.1592.
45. Xiang J., Pan X., Xu J., Fu X., Wu D., Zhang Y., Shen L., Wei Q. Human epidermal growth factor receptor 2 protein expression between primary breast cancer and paired asynchronous local-regional recurrences. *Experim. Therap. Med.* 2011; 2 (6): 1187–1191. DOI: 10.3892/etm.2011.335.
46. Xiao C., Gong Y., Han E.Y., Gonzalez-Angulo A.M., Sneige N. Stability of HER2-positive status in breast carcinoma: A comparison between primary and paired metastatic tumors with regard to the possible impact of intervening trastuzumab treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (7): 1547–1553. DOI: 10.1093/annonc/mdq623.
47. Zurrada S., Montagna E., Naninato P., Colleoni M., Goldhirsch A. Receptor status (ER, PgR and HER2) discordance between primary tumor and locoregional recurrence in breast cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (2): 479–480. DOI: 10.1093/annonc/mdq688.
48. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (9): 2206–2223. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
49. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnani M., Piccart-Gebhart M. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (8): 1533–1546. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
50. Buxant F., Anaf V., Simon P., Fayt I., Noël J.C. Ki-67 immunostaining activity is higher in positive axillary lymph nodes than in the primary breast tumor. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 75 (1): 1–3. DOI: 10.1023/A:1016504129183.
51. D'Andrea M.R., Limiti M.R., Bari M., Zambenedetti P., Montagutti A., Ricci F., Pappagallo G.L., Sartori D., Vinante O., Mingazzini P.L. Correlation between genetic and biological aspects in primary non-metastatic breast cancers and corresponding synchronous axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 101 (3): 279–284. DOI: 10.1007/s10549-006-9300-2.
52. Ibrahim T., Farolfi A., Scarpi E., Mercatali L. Hormonal receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki67 discordance between primary breast cancer and paired metastases: Clinical impact. *Oncology.* 2013; 84 (3): 150–157. DOI: 10.1159/000345795.
53. Paksoy S.E., Tasdelen I., Balaban A.S., Ozkaya G., Tolunay S. A comparison of Ki67 proliferative index in primary tumor and axillary metastatic lymph nodes with length of survival in patients with breast cancer. *Bratislavské lekárske listy.* 2013; 114 (11): 645–649. DOI: 10.4149/bl_2013_138.
54. Rossi S., Basso M., Strippoli A., Dadduzio V., Cerchiaro E., Barile R., D'Argento E., Cassano A., Schinzari G., Barone C. Hormone receptor status and HER2 expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. *Clin. Breast Cancer.* 2015; 15 (5): 307–312. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.03.010.
55. Raica M., Cîmpean A.M., Ceausu R.A., Fulga V., Nica C., Rudico L., Saptefrati L. Hormone receptors and HER2 expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: Do we need both? *Anti-cancer Res.* 2014; 34 (3): 1435–1440. PMID: 24596391.
56. Falck A.K., Bendahl P.O., Chebil G., Olsson H., Fernö M., Rydén L. Biomarker expression and St Gallen molecular subtype classification in primary tumours, synchronous lymph node metastases and asynchronous relapses in primary breast cancer patients with 10 years' follow-up. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 140 (1): 93–104. DOI: 10.1007/s10549-013-2617-8.
57. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Данилова Т.В. Подтипы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; (3–4): 13–19. [Pak D.D., Rasskazova E.A., Danilova T.V. Subtypes of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy.* 2012; (3–4): 13–19. (In Russ.)]
58. Falck A.-K., Fernö M., Bendahl P.-O., Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases — aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: Results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer.* 2013; 13: 558. DOI: 10.1186/1471-2407-13-558.
59. Ufen M.-P., Kohne C.H., Wischneswky M., Wolters R., Novopashenny I., Fischer J., Constantinidou M., Possinger K., Regierer A.C. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Ann. Oncol.* 2013; 25 (1): 95–100. DOI: 10.1093/annonc/mdt429.
60. Aurilio G., Monfardini L., Rizzo S., Sciandivasci A., Preda L., Bagnardi V., Disalvatore D., Pruneri G., Munzone E., Della Vigna P., Renne G., Bellomi M., Curigliano G., Goldhirsch A., Nolè F. Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncologica.* 2013; 52: 1649–1656. DOI: 10.3109/0284186X.2012.754990.
61. Khasraw M., Brogi E., Seidman A.D. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? *Curr. Oncol. Rep.* 2011; 13 (1): 17–25. DOI: 10.1007/s11912-010-0137-9.
62. Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73.
63. Niikura N., Liu J., Hayashi N., Mittendorf E.A., Gong Y., Palla S.L., Tokuda Y., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Ueno N.T. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (6): 593–599. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.8889.
64. Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F., Ficarra G., Bettelli S., Dominici M., Conte P.F., Guarneri V. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: A single-institution analysis. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (1): 101–108. DOI: 10.1093/annonc/mds248.
65. Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C., Oldfield M., Dranitsaris G., Tomlinson G., Laupacis A., Tannock I.F., Clemons M. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (6): 587–592. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5232.
66. Петров С.В. Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии. *Уральский мед. ж.* 2014; (8): 5–9. [Petrov S.V. The capabilities and limitations of immunohistochemical ana-

lysis in clinical oncology. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (8): 5–9. (In Russ.)]

67. Ieni A., Barresi V., Caltabiano R., Cascone A.M., Del Sordo R., Cabibi D., Zeppa P., Lanzafame S., Sidoni A., Franco V., Tuccari G. Discordance rate of HER2 status in primary breast carcinomas versus synchronous axillary lymph node metastases: A multicenter retrospective investigation. *Onco Targets Ther.* 2014; 7: 1267–1272. DOI: 10.2147/OTT.S65294.

68. Kaufman P.A., Bloom K.J., Burris H., Gralow J.R., Mayer M., Pegram M., Rugo H.S., Swain S.M., Yardley D.A., Chau M., Lalla D., Yoo B., Brammer M.G., Vogel C.L. Assessing the discordance rate between local and central HER2 testing in women with locally determined HER2-negative breast cancer. *Cancer.* 2014; 120 (17): 2657–2664. DOI: 10.1002/cncr.28710.

69. Sighoko D., Liu J., Hou N., Gustafson P., Huo D. Discordance in hormone receptor status among primary, metastatic, and second primary breast cancers: biological difference or misclassification? *Oncologist.* 2014; 19 (6): 592–601. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0427.

70. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl. 7): VIII1–VIII9. DOI: 10.1093/annonc/mds232.

71. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (2): 241–256. DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.

72. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021. М.: АБВ-пресс. 2020; 23–28. [“Zolotoy standart” diagnostiki i lecheniya raka molochnoy zhelezy 2021. (Golden standard of breast cancer diagnostics and treatment 2021.) М.: ABV-press. 2020; 23–28. (In Russ.)]

73. Кобышев К.В., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Изменение рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Екатеринбург: Редакция журнала «Вестник Уральской медицинской академической науки». 2019; 88–92. [Kobyshev K.V., Sazonov S.V., Leont'ev S.L. *Izmenenie retseptornogo apparata kletok kartsinomy molochnoy zhelezy pri regionarnom metastazirovaniy.* (Changes in the receptor apparatus of breast carcinoma cells during regional metastasis.) Yekaterinburg: Redaktsiya zhurnala “Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki”. 2019; 88–92. (In Russ.)]

Результаты государственной демографической политики в сфере реабилитации, медико-социальной экспертизы, социального страхования, труда и занятости пострадавших на производстве

Михаил Александрович Севастьянов^{1*}, Игорь Александрович Божков²,
Оксана Николаевна Владимирова¹, Андрей Владимирович Диделев³,
Марина Владимировна Горяйнова¹

¹Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов,
г. Санкт-Петербург, Россия;

²Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия;

³Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области,
г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Исследовать показатели производственного травматизма и профессиональной заболеваемости в Российской Федерации и эффективность мероприятий по профессиональной реабилитации пострадавших на производстве в контексте реализации государственных программ, направленных на повышение качества трудовых ресурсов и уровня занятости.

Методы. Проведён анализ статистических показателей о численности работающих, застрахованных и пострадавших на производстве в период с 2007 по 2018 г. и результатов мероприятий по реабилитации пострадавших за 2014–2019 гг., с использованием данных Росстата, отчётной формы №7-собес и открытых данных фонда социального страхования. В ходе анализа использовали методы описательной статистики.

Результаты. Запланированный Правительством РФ к 2020 г. уровень занятости инвалидов на уровне 40% в отношении пострадавших на производстве не достигнут. При этом около 80% пострадавших имели слабо и умеренно выраженные нарушения функций, около 50% находились в трудоспособном возрасте. На этом фоне трудоустройство на уровне от 0,2 до 6,6% в год свидетельствует о недостаточной эффективности профессиональной реабилитации. В большинстве стран Евросоюза, где коэффициент возврата пострадавших к труду превышает 90%, работодатель и страховщик совместно участвуют в профессиональной реабилитации пострадавших, применяя и финансируя все необходимые организационные и реабилитационные меры. В РФ меры по производственной адаптации, сопровождению занятости и созданию специальных рабочих мест не подлежат возмещению за счёт страховых средств, финансируются только образовательные мероприятия. Работодатель, причинивший вред здоровью пострадавшего, экономически не заинтересован в восстановлении его профессионального статуса. Авторами предложено внести изменения, обеспечивающие финансирование всего комплекса мероприятий по профессиональной реабилитации и экономическую заинтересованность работодателей в восстановлении профессионального статуса пострадавших, в нормативные акты РФ.

Вывод. Несмотря на благоприятные тенденции снижения показателей производственного травматизма и профессиональной заболеваемости на предприятиях РФ за последние 12 лет, количество пострадавших на производстве со стойкой утратой профессиональной трудоспособности, остаётся высоким, а эффективность их профессиональной реабилитации — низкой, что требует расширения перечня мероприятий по профессиональной реабилитации, финансируемых за счёт средств фонда социального страхования, и обеспечения экономической заинтересованности работодателей в восстановлении профессионального статуса пострадавших на производстве.

Ключевые слова: социальное страхование, пострадавший на производстве, профессиональная реабилитация, несчастный случай на производстве, профессиональное заболевание.

Для цитирования: Севастьянов М.А., Божков И.А., Владимирова О.Н., Диделев А.В., Горьяйнова М.В. Результаты государственной демографической политики в сфере реабилитации, медико-социальной экспертизы, социального страхования, труда и занятости пострадавших на производстве. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 726–735. DOI: 10.17816/KMJ2021-726.

The results of the state population policy in the field of rehabilitation, medical and social expertise, social insurance, labor and employment of work-injured people

M.A. Sevastianov¹, I.A. Bozhkov², O.N. Vladimirova¹, A.V. Didelev³, M.V. Goryainova¹

¹Institute of advanced education of medical experts, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Moscow Region, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the indicators of industrial injuries and occupational morbidity in the Russian Federation and the effectiveness of measures for the professional rehabilitation of injured workers in the context of the implementation of state programs aimed at enhancing the labor force and employment.

Methods. The analysis of statistical indicators on the number of workers, insured and injured at work from 2007 to 2018 and the results of measures for victim rehabilitation between 2014 and 2019, using data from Rosstat, reporting form No. 7 — social security and open data of the social insurance fund. Descriptive statistics were used in the analysis.

Results. The level of employment of disabled people planned by the Government of the Russian Federation by 2020 at the level of 40% in relation to people who are injured at work has not been achieved. At the same time, about 80% of the injured person had mild and moderate dysfunctions, about 50% were of working age. Against this background, employment at the level of 0.2 to 6.6% per year indicates the insufficient effectiveness of vocational rehabilitation. In most EU countries, where the return to work rate for work-injured people exceeds 90%, the employer and the insurer jointly participate in the professional rehabilitation of the injured, applying and financing all the necessary organizational and rehabilitation measures. In the Russian Federation, measures for occupational adaptation, maintenance of employment and the creation of special jobs are not subject to reimbursement from insurance funds, only educational events are financed. An employer who has caused harm to the health of work-injured is not economically interested in restoring his professional status. The authors encouraged to amend the regulations of the Russian Federation to ensure financing of the entire range of measures for vocational rehabilitation and the economic interest of employers in restoring the occupational status of work-injured people.

Conclusion. Despite the favorable decreasing trend of industrial injuries and occupational morbidity at the enterprises of the Russian Federation over the past 12 years, the number of industrial injuries with permanent disability remains high, and the effectiveness of their vocational rehabilitation is low, which requires an expansion of the list of measures for vocational rehabilitation financed from the social insurance fund and ensuring the economic interest of employers in restoring the professional status of work-injured people.

Keywords: social insurance, injured at work, vocational rehabilitation, industrial accident, occupational disease.

For citation: Sevastianov M.A., Bozhkov I.A., Vladimirova O.N., Didelev A.V., Goryainova M.V. The results of the state population policy in the field of rehabilitation, medical and social expertise, social insurance, labor and employment of work-injured people. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (5): 726–735. DOI: 10.17816/KMJ2021-726.

Актуальность. Неблагоприятную демографическую ситуацию в Российской Федерации на современном этапе констатируют не только в целом ряде научных работ [1–3], но и в официальных документах, таких как «Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года», утверждённая Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. №1351.

Особое беспокойство вызывает состояние здоровья трудоспособного населения, оказывающее существенное влияние на качество трудовых ресурсов, производительность труда и экономическое развитие [4]. Негативное влияние произ-

водственного травматизма и профессиональной заболеваемости на уровень инвалидизации и смертности трудоспособного населения отмечено в ряде работ [1, 5]. На низкую эффективность реабилитации пострадавших на производстве указано в работах не только специалистов по медицине труда, но и специалистов по медико-социальной экспертизе [6–8]. При этом вопросы профессиональной реабилитации пострадавших на производстве в доступной нам литературе освещены недостаточно полно.

Несмотря на ежегодно констатируемый Росстатом низкий уровень выполнения реко-

мендаций по профессиональной реабилитации, системные предложения по пересмотру подходов к сохранению и поддержанию профессионального статуса пострадавших на производстве на протяжении всей трудовой деятельности в доступной литературе отсутствуют. Подготовка данных предложений особенно актуальна в свете реализуемых в России мероприятий по преодолению негативных тенденций развития человеческого потенциала и повышению численности населения, занятого в экономике.

Цель работы — исследовать показатели производственного травматизма и профессиональной заболеваемости на предприятиях Российской Федерации и эффективность мероприятий по профессиональной реабилитации пострадавших на производстве в контексте реализации государственных программ и проектов, направленных на улучшение демографической ситуации, повышение качества трудовых ресурсов и уровня занятости.

Материал и методы исследования. Исследование проводили в два этапа.

На первом этапе выполнено обсервационное аналитическое исследование — сравнительный анализ статистических показателей Росстата по данным Российских статистических ежегодников (см. табл. 5.4, 5.5, 5.39, 5.40 и 5.41) [9] и Фонда социального страхования Российской Федерации по данным портала открытых данных [10] о численности населения, работающих, застрахованных и пострадавших на производстве в период с 2007 по 2018 г.

На втором этапе были проанализированы данные о профессиональной реабилитации пострадавших в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний с использованием данных отчётной формы №7-собес, представленных на сайте Росстата [11] за 2014–2019 гг., и данных Фонда социального страхования РФ о произведённых расходах на финансирование предупредительных мер по сокращению производственного травматизма и профессиональных заболеваний работников, медицинскую, социальную и профессиональную реабилитацию пострадавших в результате несчастных случаев на производстве и профзаболеваний за 2014–2019 гг. [10].

В ходе анализа использовали методы описательной статистики. Оценка стандартной ошибки, стандартного отклонения и уровня надёжности средних величин, а также анализ динамических рядов выполнены при помощи стандартного «Пакета анализа» для Microsoft Excel.

Темп прироста рассчитывали по формуле:

$$\Delta t = (Y1 \times 100\% / Y0) - 100\%,$$

где $Y0$ — уровень показателя в предыдущем году; $Y1$ — уровень показателя в последующем году.

Для показателей темпов прироста были рассчитаны средние арифметические значения за 12 лет.

Для оценки достоверности различий средних значений использовали парный двухвыборочный t -тест, расчёт также производили при помощи стандартного «Пакета анализа» для Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. В период с 2007 по 2019 г. в соответствии с «Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2020 года», утверждённой Правительством Российской Федерации в 2008 г. (далее — Концепция), был предпринят ряд мер в медико-социальной сфере, а также в сфере труда и занятости, направленных на стабилизацию демографической обстановки в обществе, повышение уровня занятости различных групп населения, в том числе инвалидов. Реализация дополнительных мероприятий в сфере занятости населения предусматривалась следующими нормативными актами:

– Постановление Правительства РФ от 31.12.2008 №1089 «О дополнительных мероприятиях, направленных на снижение напряжённости на рынке труда субъектов Российской Федерации»;

– Распоряжение Правительства РФ от 25.12.2012 №2524-р «Об утверждении Стратегии долгосрочного развития пенсионной системы Российской Федерации»;

– Распоряжение Правительства РФ от 15.10.2012 №1921-р «О комплексе мер, направленных на повышение эффективности реализации мероприятий по содействию трудоустройству инвалидов и на обеспечение доступности профессионального образования»;

– Распоряжение Правительства РФ от 30.11.2010 №2136-р «Об утверждении Концепции устойчивого развития сельских территорий Российской Федерации на период до 2020 года»;

– Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 №298 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации „Содействие занятости населения“».

На фоне реализации данных программ численность населения в Российской Федерации по данным Росстата [12] увеличивалась существенно: с 142,9 млн человек в 2007 г. до 146,9 млн человек в 2018 г. Средний темп при-

Таблица 1. Соотношение численности населения Российской Федерации и среднегодовой численности занятых в экономике

Год	Численность населения на 1 января, тыс. чел. [12]	Темп прироста, %	Среднегодовая численность занятых в экономике (по видам экономической деятельности), тыс. человек [9]	Темп прироста, %	Доля занятых в экономике, %
2007	142 862,7	—	68 019	—	47,6
2008	142 747,5	-0,08	68 474	0,67	48,0
2009	142 737,2	-0,01	67 343	-1,65	47,2
2010	142 833,5	0,07	67 493	0,22	47,3
2011	142 865,4	0,02	67 644	0,22	47,3
2012	143 056,4	0,13	67 968	0,48	47,5
2013	143 347,1	0,20	67 901	-0,10	47,4
2014	143 666,9	0,22	67 813	-0,13	47,2
2015	146 267,3	1,81	68 389	0,85	46,8
2016	146 544,7	0,19	72 065	5,38	49,2
2017	146 804,4	0,18	71 843	-0,31	48,9
2018	146 880,4	0,05	71 562	-0,39	48,7
Средние значения	—	0,25	—	0,48	—

**Рис. 1.** Численность застрахованных от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний в 2007–2018 гг.

роста составил 0,25% в год, стандартная ошибка — 0,16%, стандартное отклонение — 0,53%, уровень надёжности (95%) — 0,35.

Пропорционально росла и численность занятых в экономике: с 68,0 млн человек в 2007 г. до 72,1 млн в 2018 г. Средний темп прироста последнего показателя за 12 лет составил 0,48% в год, стандартная ошибка — 0,53%, стандартное отклонение — 1,76%, уровень надёжности (95%) — 1,18 (табл. 1). Различия средних темпов прироста общей численности населения и численности населения, занятого в экономике, статистически недостоверны ($t = -0,42$, при $t_{критич} = 1,81$).

Таким образом, несмотря на реализацию целого ряда государственных программ и си-

стемных мероприятий, добиться опережающего роста среднегодовой численности занятых в экономике граждан по сравнению с ростом численности населения за анализируемый период не удалось.

По данным Росстата [12], количество регистрируемых несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний ежегодно снижается. На этом фоне, по данным Фонда социального страхования [10], ежегодно среди занятых в экономике, снижается численность застрахованных от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний (рис. 1). Средний ежегодный темп прироста отрицательный и составляет 2%, стандартная

Таблица 2. Динамика расходов на мероприятия по охране труда и снижение производственного травматизма и профессиональной заболеваемости в Российской Федерации

Год	Численность пострадавших от несчастных случаев на производстве с утратой трудоспособности на 1 рабочий день и более и со смертельным исходом, тыс. человек [12]	Численность лиц с впервые установленным профессиональным заболеванием (отравлением) [12]	Израсходовано средств на мероприятия по охране труда в расчёте на 1 работающего, руб. [12]	Финансовое обеспечение предупредительных мер по сокращению производственного травматизма и профессиональных заболеваний работников [10]	
				Профинансировано предприятий	Объём финансирования, тыс. руб.
2007	66,1	7501	4725,5	18 985	3168,2
2008	58,3	7265	5505,9	19 896	3798,4
2009	46,1	8081	6493,1	19 407	4298,8
2010	47,7	7671	6724,2	24 642	4623,6
2011	43,6	7836	7966,2	27 628	5419,6
2012	40,4	6696	8758,1	27 658	6332,5
2013	35,6	6993	8881,3	29 397	7647,6
2014	31,3	6718	9615,5	36 101	8862,8
2015	28,2	6334	10 930,4	44 502	9527,4
2016	26,7	5520	11 479,8	45 112	10 104,4
2017	25,4	3614	12 964,7	45 614	10 578,6
2018	23,6	3323	14 246,4	47 530	10 979,4

ошибка — 0,71, стандартное отклонение — 2,37, уровень надёжности (95%) — 1,59. Доля застрахованных за 12 лет упала с 93,2 до 70,7%, что с большой долей вероятности подтверждает рост «серой» занятости без уплаты работодателями страховых взносов в Фонд социального страхования РФ.

В свою очередь это приводит к снижению регистрации несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний и ограничению возможности использования средств социального страхования для лечения и реабилитации наёмных работников в случае получения ими производственной травмы или профессионального заболевания.

Ежегодное снижение количества несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний в определённой мере обусловлено улучшением условий труда работников на фоне ежегодного роста расходов на охрану труда в расчёте на 1 работающего (табл. 2). Также растут и расходы Фонда социального страхования РФ на финансирование предупредительных мер по сокращению производственного травматизма.

Один из целевых ориентиров Концепции — достижение занятости инвалидов в Российской Федерации на уровне 40% общего числа инвалидов к 2020 г., что не достигнуто. Рассма-

тривая в совокупности систему реабилитации пострадавших на производстве и результаты их трудоустройства, можно говорить о необходимости её совершенствования.

Ежегодно впервые освидетельствуются в связи с утратой профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний от 8,6 до 13,8 тыс. человек, что составляет около 30% численности всех пострадавших в результате производственных инцидентов в данном году, а от 116 до 133 тыс. человек — переосвидетельствуются на предмет установления степени утраты профессиональной трудоспособности в процентах и разработки программы реабилитации пострадавшего на производстве.

В большинстве случаев (более 60% при первом и более 50% при повторном освидетельствовании) у пострадавших на производстве выявляют незначительные функциональные нарушения со степенью утраты профессиональной трудоспособности от 10 до 30%, что не становится основанием для установления группы инвалидности (табл. 3) и обуславливает их высокий реабилитационный потенциал и принципиальную возможность рационального трудоустройства.

Материальные и финансовые ресурсы для реабилитации пострадавших на производстве

Таблица 3. Результаты освидетельствования и переосвидетельствования пострадавших на производстве за 2014–2019 гг. в Российской Федерации

Год	Первичное освидетельствование		Повторное освидетельствование	
	Установлено от 10 до 30% УПП, абс.	Доля общего числа освидетельствованных, %	Установлено от 10 до 30% УПП, абс.	Доля общего числа освидетельствованных, %
2014	9173	66,3	60 339	50,6
2015	9411	73,3	59 004	49,5
2016	9072	77,0	61 137	53,0
2017	8404	78,2	62 827	55,2
2018	8155	88,1	60 661	56,2
2019	7503	86,9	61 252	57,0

Примечание: УПП — утрата профессиональной трудоспособности.

достаточны, поскольку данный вид страхования не является дефицитным. Расходы на реабилитацию ежегодно растут, несмотря на снижение общего количества получателей, что отражает кратный рост расходов на одного застрахованного в год (табл. 4).

В настоящее время в большинстве региональных отделений Фонда социального страхования созданы службы реабилитационного менеджмента. Одно из их основных направлений их деятельности — координирование деятельности всех необходимых медицинских и иных организаций на этапах реабилитационного процесса. Оперативно-координационное управление направлено на максимально возможную реабилитацию пострадавших с учётом имеющихся временных, информационных, кадровых, материальных и финансовых ресурсов.

Анализ результатов исполнения программ реабилитации за 2014–2019 гг. показал, что результаты реабилитации держатся на стабильно высоком уровне (табл. 5). Положительные результаты медицинской реабилитации в течение 6 лет зарегистрированы более чем в 60% случаев [среднее значение 62,44%, стандартная ошибка 0,52%, стандартное отклонение 1,36%, уровень надёжности (95%) 1,26], среднегодовой темп прироста составляет 0,04% [стандартная ошибка 1,54%, стандартное отклонение 3,76%, уровень надёжности (95%) 3,95].

При этом необходимо отметить, что данные результаты обеспечиваются за счёт частичного восстановления и частичной компенсации нарушенных функций, поскольку доля лиц, полностью восстановивших или компенсировавших нарушенные функции, ежегодно снижается. Средний темп прироста доли пострадавших, у которых по результатам очередного освидетельствования произошли восстановление нарушенных функций или полная компен-

Таблица 4. Динамика изменения численности пострадавших на производстве — получателей страховых выплат и расходов на реабилитационные мероприятия за 12 лет (2007–2018)

Год	Количество получателей, абс. [10]	Расходы на реабилитацию, тыс. руб. [10]	Средняя сумма на 1 пострадавшего в год, тыс. руб.
2007	552 018	3 282 503,2	5,95
2008	536 746	4 148 450,3	7,73
2009	527 379	5 082 220,2	9,64
2010	518 574	5 447 179,2	10,50
2011	511 908	5 957 504,2	11,64
2012	504 102	6 696 966,0	13,28
2013	495 643	7 309 515,8	14,75
2014	489 151	7 921 303,4	16,19
2015	477 947	8 740 472,9	18,29
2016	470 313	9 605 876,0	20,42
2017	465 507	9 823 177,6	21,10
2018	453 321	10 607 743,1	23,40

сация нарушенных функций, — отрицательный и составляет соответственно $-5,25\%$ ($m=3,01\%$, $\sigma=7,38\%$, 95% доверительный интервал 7,75) и $-9,29\%$ ($m=11,08\%$, $\sigma=27,15\%$, 95% доверительный интервал 28,49).

Один из целевых ориентиров Концепции — достижение занятости инвалидов в Российской Федерации на уровне 40% общего числа инвалидов к 2020 г. В отношении пострадавших на производстве данного показателя не достигли, что подтверждается информацией Росстата (табл. 6).

Если ежегодно потребность в мероприятиях по профессиональной реабилитации устанавливается более чем в 70 тыс. случаев, то реализация данных мероприятий не превышает 25%,

Таблица 5. Показатели медицинской реабилитации пострадавших на производстве за 2014–2019 гг. в Российской Федерации

Показатели реабилитации [11]	Календарный год					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Выдано заключений о выполнении ПРП, шт., из них:	111 520	108 950	108 878	106 629	97 174	98 046
с положительными результатами реабилитации	70 991	67 367	69 514	64 043	60 133	62 327
Доля выданных заключений, %	63,66	61,83	63,85	60,06	61,88	63,57
Достигнута полная компенсация утраченных функций, абс.	6037	5037	5093	4722	4495	3989
Доля выданных заключений, %	5,41	4,62	4,68	4,43	4,63	4,07
Достигнута частичная компенсация утраченных функций, абс.	44 985	43 933	45 332	42 764	40 198	41 849
Доля выданных заключений, %	40,34	40,32	41,64	40,11	41,37	42,68
Достигнуто полное восстановление функций, абс.	3043	1274	1121	1282	1369	1230
Доля выданных заключений, %	2,73	1,17	1,03	1,20	1,41	1,25
Достигнуто частичное восстановление функций, абс.	15 538	19 732	17 695	15 484	16 057	17 029
Доля выданных заключений, %	13,93	18,11	16,25	14,52	16,52	17,37

Примечание: ПРП — программа реабилитации пострадавшего в результате несчастного случая на производстве и профессионального заболевания.

Таблица 6. Показатели профессиональной реабилитации пострадавших на производстве за 2014–2019 гг. в Российской Федерации

Показатели реабилитации [11]	Календарный год					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Установлена потребность в мероприятиях по профессиональной реабилитации, абс.	77 573	90 414	82 985	77 897	72 394	72 973
Рекомендовано трудоустройство в обычных условиях производства, абс.	55 439	66 477	62 832	58 095	53 929	54 269
Получена профессия (специальность), в том числе новая, абс.	0	31	1	2	3438	3090
Повышена квалификация, абс.	1096	883	785	625	504	411
Повышен уровень профессионального образования, абс.	266	87	90	80	70	73
Подобрано подходящее рабочее место, абс.	8802	7876	8478	7848	6716	6690
Создано специальных рабочих мест, абс.	2547	83	87	75	35	33
Созданы необходимые условия для профессиональной деятельности пострадавшего, абс.		392	24	178	2078	873
Подобрано подходящее рабочее место, абс.	7921	1505	280	200	4965	5565
Выполнено рекомендаций по профессиональной реабилитации, всего, абс.	18 085	10 857	9745	9008	17 806	16 735
Показатель наглядности, %	23,31	12,01	11,74	11,56	24,60	22,93

а доля фактически трудоустроенных ещё меньше и колеблется на уровне от 0,2 до 6,6%. Количество специальных рабочих мест, ежегодно создаваемых в Российской Федерации для пострадавших на производстве, за весь период наблюдения не превышало 100.

Основным исполнителем мероприятий по профессиональной реабилитации (за исключением мероприятий по профессиональному обучению и получению дополнительного профессионального образования) пострадавших на производстве и инвалидов является служба занятости. Каких-либо специальных программ по профессиональной реабилитации пострадавших на производстве служба занятости не реализует, данная категория не выделена в отдельную группу в нормативных документах, регулирующих деятельность службы (Постановление Правительства РФ от 30.06.2004 №324 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по труду и занятости», Постановление Правительства РФ от 07.09.2012 №891 «О порядке регистрации граждан в целях поиска подходящей работы, регистрации безработных граждан и требованиях к подбору подходящей работы» и т.д.), то есть гарантированный источник финансирования мероприятий по профессиональной реабилитации пострадавших на производстве отсутствует, отсюда и не самые лучшие показатели. Таким образом, рассматривая в совокупности систему реабилитации пострадавших на производстве и результаты их трудоустройства, можно говорить о необходимости её совершенствования.

Анализ зарубежного опыта показывает, что в большинстве стран Евросоюза, в частности в Германии, модель социального страхования от несчастных случаев на производстве, которую пытается перенять Россия, роль страхователя (Фонда социального страхования) и причинителя вреда (работодателя, с работником которого произошёл несчастный случай на производстве или у которого развилось профессиональное заболевание) в профессиональной реабилитации достаточно высока [13]. За пострадавшим на производстве сохраняется рабочее место, причинитель вреда по рекомендации страхователя реализует необходимый комплекс мер по профессиональной реабилитации и производственной адаптации, при необходимости финансирует создание специального рабочего места и так далее, что позволяет восстановить трудоспособность и профессиональный статус более чем у 90% пострадавших [14, 15].

В рамках мероприятий по медицинской, социальной и профессиональной реабилитации

пострадавших от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний на профессиональное обучение и получение дополнительного профессионального образования за последние 6 лет из средств Фонда социального страхования РФ ежегодно расходуется не более 0,04% всего объёма средств, расходуемых на реализацию различных реабилитационных мероприятий. Финансирование каких-либо видов профессиональной реабилитации страховщиком не предусмотрено.

Для расширения перечня мероприятий с гарантированным источником финансирования, при наличии в программе реабилитации пострадавшего в результате несчастного случая на производстве и профессионального заболевания соответствующих рекомендаций, целесообразно рассмотреть вопрос о возмещении работодателю затрат на оборудование (оснащение) специального рабочего места для пострадавшего на производстве и расходов на персональное сопровождение в процессе производственной адаптации за счёт средств Фонда социального страхования. Это потребует внесения изменений в статью 8 Федерального закона от 24.07.1998 №125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», позволяющих расширить перечень мер по профессиональной реабилитации, предоставляемых в рамках страхового возмещения.

В качестве механизма, позволяющего заинтересовать причинителя вреда в профессиональной реабилитации застрахованных, можно предложить использование существующих правил установления скидок и надбавок к страховому тарифу, утверждённых Постановлением Правительства РФ от 30.05.2012 №524 «Об утверждении Правил установления страхователям скидок и надбавок к страховым тарифам на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», после внесения в них некоторых корректировок.

Одни из основных показателей, влияющих на размер устанавливаемой страхователю надбавки, в соответствии с действующей методикой расчёта скидок и надбавок к страховым тарифам на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, утверждённой приказом Минтруда России от 01.08.2012 №39н, следующие:

– суммы выплаченных пособий по временной нетрудоспособности, произведённые страхователем;

– суммы страховых выплат и оплаты дополнительных расходов на медицинскую, социальную и профессиональную реабилитацию, произведённые территориальным органом страховщика в связи со страховыми случаями, произошедшими у страхователя;

– количество страховых случаев у страхователя на 1 тыс. работающих.

Чем данные показатели выше, тем выше размер надбавки, поэтому возможность исключения из расчёта надбавки страховых случаев и расходов по ним при трудоустройстве пострадавшего на данном предприятии позволит заинтересовать причинителя вреда экономически и повысить уровень трудоустройства пострадавших, особенно с незначительными и умеренными нарушениями функций.

ВЫВОД

Несмотря на благоприятные тенденции снижения показателей производственного травматизма и профессиональной заболеваемости на предприятиях Российской Федерации за последние 12 лет, количество людей со стойкой утратой профессиональной трудоспособности, пострадавших на производстве, остаётся высоким, а эффективность их профессиональной реабилитации — низкой, что требует расширения перечня мероприятий по профессиональной реабилитации, финансируемых за счёт средств Фонда социального страхования РФ, и обеспечения экономической заинтересованности работодателей в восстановлении профессионального статуса пострадавших на производстве.

Участие авторов. И.А.Б. — руководитель работы; М.А.С. и М.В.Г. — разработка идеи и программы исследования, сбор и анализ результатов; О.Н.В. и А.В.Д. — разработка идеи исследования, оформление результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации. *Мед. труда и экол. человека*. 2015; (3): 7–13. [Porova A.Yu. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Occupational health and human ecology*. 2015; (3): 7–13. (In Russ.)]
2. Владимирова О.Н., Башкирёва А.С., Коробов М.В., Хорькова О.В., Ломоносова О.В. Инвалидность как медико-социальный индикатор состояния здоровья и старения населения в Российской Федерации.

Успехи геронтол. 2017; (3): 398–402. [Vladimirova O.N., Bashkireva A.S., Korobov M.V., Khorkova O.V., Lomonosova O.V. Disability as a medical and social indicator of health status and aging among russian population. *Uspekhi gerontologii*. 2017; (3): 398–402. (In Russ.)]

3. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Мед. труда и промышл. экол.* 2015; (9): 4–10. [Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Russian Federation implementation of who global efforts plan on workers health care. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (9): 4–10. (In Russ.)]

4. Измеров Н.Ф. Современные проблемы медицины труда в России. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (2): 5–12. [Izmerov N.F. Modern problems of occupational medicine in Russia. *Occupational medicine and human ecology*. 2015; (2): 5–12. (In Russ.)]

5. Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю. Производственный травматизм как проблема социально-трудовых отношений в России. *Пробл. прогнозирования*. 2012; (3): 103–116. [Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu. Occupational injuries as a problem of social and labor relations in Russia. *Studies on russian economic development*. 2012; (3): 282–292.] DOI: 10.1134/S1075700712030094.

6. Сытин Л.В., Жестикова М.Г. Проблемы инвалидности и реабилитации инвалидов от трудового увечья в Кузбассе. *Политравма*. 2014; (3): 83–87. [Sytin L.V., Zhestikova M.G. The problems of disability and rehabilitation of disabled people after labour injury in Kuzbass. *Politravma*. 2014; (3): 83–87. (In Russ.)]

7. Кузнецов В.П., Свищев А.В. Оценка эффективности комплексной реабилитации пострадавших на производстве. *Соврем. науч. исслед. и разработки*. 2016; (7): 417–419. [Kuznetsov V.P., Svishchev A.V. Evaluation of the effectiveness of comprehensive rehabilitation of injured workers. *Modern research and development*. 2016; (7): 417–419. (In Russ.)]

8. Кароль Е.В., Хандрикова Я.Н., Якимова Е.А. Анализ результатов медико-социальной экспертизы граждан, пострадавших на производстве, в г. Санкт-Петербурге за период 2013–2015 гг. *Медико-социал. пробл. инвалидности*. 2016; (3): 96–101. [Karol E.V., Khandrikova Ya.N., Yakimova E.A. Analysis of results of medical-social expertise of the citizens suffered in the result of an industrial accident in the city of Saint-Petersburg for a period 2013–2015 years. *Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti*. 2016; (3): 96–101. (In Russ.)]

9. *Российский статистический ежегодник*. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994?print=1> (дата обращения: 15.02.2021). [*Russian statistical yearbook*. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994?print=1> (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]

10. *Портал открытых данных Фонда социального страхования Российской Федерации*. <https://fss.ru/ru/statistics/254806.shtml> (дата обращения: 15.02.2021). [*Portal of open data of the Social Insurance Fund of the Russian Federation*. <https://fss.ru/ru/statistics/254806.shtml> (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]

11. Отчёт Росстата «Положение инвалидов». <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (дата обращения: 15.02.2021). [Rosstat report “Situation of disabled people”. <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (access date: 15.02.2021).

12. Отчёт Росстата «Условия труда». https://rosstat.gov.ru/working_conditions?print=1 (дата обращения: 15.02.2021). [Rosstat report “Working conditions”. https://rosstat.gov.ru/working_conditions?print=1

rosstat.gov.ru/working_conditions?print=1 (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]

13. Колесниченко О.В. Зарубежный опыт применения специальных систем возмещения вреда, причинённого здоровью в результате несчастных случаев на производстве, и профессиональных заболеваний (на примере Германии и Великобритании) и перспективы его заимствования в российских условиях. *Право и политика*. 2020; (8): 18–32. [Kolesnichenko O.V. Foreign experience of application of special systems of restitution for damages to health as a result of work accidents and occupational diseases (on the example of Germany and Great Britain) and prospects of borrowing it by Russia. *Pravo*

i politika. 2020; (8): 18–32. (In Russ.)] DOI: 10.7256/2454-0706.2020.8.33119.

14. Anema J.R., Schellart A.J.M., Cassidy J.D., Loisel P., Veerman T.J., van der Beek A.J. Can cross country differences in return-to-work after chronic occupational back pain be explained? An exploratory analysis on disability policies in a six country cohort study. *J. Occupational Rehabilitation*. 2009; 19: 419–426. DOI: 10.1007/s10926-009-9202-3.

15. Bazzini G., Panigazzil M., Prestifilippo E., Capodaglio E.M., Candura S.M., Scafa F., Nuccio C., Cortese G., Matarrese M.R., Miccio A. Role of occupational rehabilitation therapy in returning to work: experimental experience. *G. Ital. Med. Lav. Ergon*. 2014; 36 (4): 282–291. PMID: 25558723.

Этнос как модель формирования сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в эпидемиологических исследованиях

Татьяна Александровна Мулерова*, Михаил Юрьевич Огарков,
Дарья Павловна Цыганкова, Яна Владимировна Казачек,
Ольга Михайловна Поликутина, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

Реферат

Цель. Оценить коренную малочисленную популяцию шорцев с позиций этнической индивидуальности развития сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска при проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории.

Методы. В исследовании в два временных периода приняло участие коренное и некоренное население Горной Шории. Первый период (с 1998 по 2002 г.) — 1215 человек (550 шорцев и 665 представителей некоренной национальности). Второй период (с 2013 по 2017 г.) — 1409 человек (901 и 508 соответственно). Изучена распространённость факторов сердечно-сосудистого риска, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Во втором периоде исследования определены частоты генотипов генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (с.803T>C, rs699), *AGTRI* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (с.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) и их ассоциации с артериальной гипертензией. Получены данные об органных поражениях среди пациентов с повышенным артериальным давлением (гипертрофия миокарда левого желудочка, утолщение комплекса «интима-медиа» каротидных артерий, уровень альбумина).

Результаты. Первый период исследования показал, что шорцы отличались от пришлого населения крайне низкой распространённостью нарушений липидного обмена, ожирения и почти полным отсутствием сахарного диабета, при этом отмечена высокая частота курения и злоупотребления алкоголем. Второй период исследования продемонстрировал существенные различия между этническими когортами по «генетическому паспорту» в сторону более благоприятного профиля у представителей коренной национальности. Однако при манифестации артериальной гипертензии у шорцев отмечено более тяжёлое течение заболевания в виде большей частоты органных поражений. Кроме этого, изменялся «портрет» пациента с ишемической болезнью сердца в зависимости от места проживания в городской или сельской местности. Эпидемиологические исследования способствуют получению новых знаний среди групп населения, различающихся по этническому происхождению, особенностям образа жизни и способам ведения хозяйства, регионам проживания, особенностям полиморфизма кандидатных генов. Это даёт ценный материал для индивидуализации профилактики и лечения заболеваний.

Вывод. Этническая принадлежность вносит свои коррективы в профиль пациента; понимание этнической специфики позволяет разрабатывать адресные профилактические меры, тем самым сохраняя здоровье населения.

Ключевые слова: этнос, эпидемиологические исследования, факторы сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, полиморфизм генов-кандидатов.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Цыганкова Д.П., Казачек Я.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Этнос как модель формирования сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в эпидемиологических исследованиях. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 736–746. DOI: 10.17816/KMJ2021-736.

Ethnicity as a model for the development of cardiovascular diseases and their risk factors in epidemiological studies

T.A. Mulerova, M.Yu. Ogarkov, D.P. Tsygankova, Ya.V. Kazachek, O.M. Polikutina, O.L. Barbarash
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To assess the indigenous small population of the Shor people in terms of the ethnic-specific development of cardiovascular diseases and their risk factors during the epidemiological studies in the Mountain Shoria.

Methods. The study was carried included the indigenous and non-indigenous population of the Mountain Shoria during two different time periods: the first period (1998–2002) — 1215 people (550 indigenous Shors and 665 non-indigenous people) and the second period (2013–2017) — 1409 people (901 and 508, respectively). The prevalence of cardiovascular risk factors, arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (CHD) was studied. In the second period of the study, the genotype frequencies of the genes *ACE* (I/D, r 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) and their associations with arterial hypertension were identified. There was data on organ damage obtained among patients with high blood pressure (left ventricular myocardial hypertrophy, carotid arteries intima-media complex thickening, albumin level).

Results. The first period of the studies showed that the Shors differed from the incoming population in an extremely low prevalence of lipid metabolism disorders, obesity, and an almost complete absence of diabetes mellitus. At the same time, there was a high prevalence of tobacco smoking and alcohol consumption. The second period of the studies demonstrated significant differences between different ethnic cohorts according to the “genetic passport” towards a more favorable profile among the indigenous people. However, the Shor people with arterial hypertension had a more severe course of hypertensive disease, defined as frequent organ damage. In addition, the “profile” of a patient with coronary heart disease differed depending on the place of residence, in urban or rural. Epidemiological studies contribute to the acquisition of new knowledge about different ethnic groups, their lifestyles and agricultural practices, regions of residence, and the features of candidate gene polymorphism. This provides valuable material for individualizing the prevention and treatment of diseases.

Conclusion. Ethnicity makes adjustments to the patient's profile; understanding the ethnic specificity allows developing targeted preventive measures, thereby preserving the people's health.

Keywords: ethnic group, epidemiological studies, cardiovascular risk factors, target organ damage, polymorphism of candidate genes.

For citation: Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Tsygankova D.P., Kazachek Ya.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Ethnicity as a model for the development of cardiovascular diseases and their risk factors in epidemiological studies. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 736–746. DOI: 10.17816/KMJ2021-736.

Актуальность. В конце XX — начале XXI веков выявление и коррекция болезней системы кровообращения вышли на качественно новый уровень. Однако сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать первое место среди причин смертности в мире [1]. Ведущую роль в развитии и прогрессировании ССЗ отводят факторам риска (ФР). Один из основных ФР развития сердечно-сосудистых осложнений — артериальная гипертензия (АГ), занимающая лидирующие позиции по вкладу в смертность и инвалидизацию населения России, опережая другие ФР [2].

В настоящее время объективную информацию в изучении причин ССЗ позволяют получить эпидемиологические исследования. Обследование на уровне популяционных групп открывает реальную картину распространённости болезней и их ФР, позволяет установить очевидные аспекты влияния социальных

и природных условий, а главное выявить причинно-следственные связи в развитии и проявлении заболеваний. С помощью эпидемиологических исследований можно получить важнейшие сведения, направленные в дальнейшем на улучшение здоровья населения. А поскольку современная медицина, прежде всего, пациент-ориентированная, и её главная задача — увеличение продолжительности жизни и улучшение её качества, эпидемиологические исследования вносят значительный вклад в её решение.

Индивидуализация подходов к предсказанию появления осложнений со стороны болезни системы кровообращения в реальной клинической практике не представляется возможной без учёта специфических особенностей конкретного пациента, в том числе связанных с этнической принадлежностью [3]. Этнос во многом определяет поведенческие

стереотипы и пищевые предпочтения. Многие из малочисленных этнических групп часто веками находятся в специфических условиях климата, воздушной среды и географической широты [4].

В связи с этим можно предположить, что в различных этнических группах традиционные ФР ССЗ могут иметь разное распространение и, как следствие, значение в профилактике заболеваний. Исходя из этого, можно достаточно убедительно сказать, что этнос — модель формирования ССЗ и их ФР в эпидемиологических исследованиях.

Шорцы, телеуты и калмаки считаются наиболее многочисленными популяциями среди малых коренных народов Кемеровской области. Самым представительным этносом среди малых народов здесь стали шорцы, которые относятся к монголоидной расе южно-сибирского типа, а традиционный уклад их жизни — охота, сбор ягод, грибов и растений. Ещё в XVII веке появились отдельные шорские этнографические группы, а уже в советский период сформировался единый шорский этнос со своей национальной и культурной спецификой. На сегодняшний день в Российской Федерации численность данного тюркоязычного народа составила около 14 тыс., а в Кемеровской области — около 10,5 тыс. человек.

Следует отметить, что уровень сердечно-сосудистого риска в различных этнических группах, как правило, различается. Более того, в литературе достаточно информации о том, что общеизвестные параметры не позволяют составить в полном объёме представление о больном, так как проявления ФР в значительной степени зависят от времени их влияния, интенсивности их воздействия и генетических характеристик человека [5, 6]. Генетические предпосылки, обеспечивающие неодинаковую восприимчивость респондентов к воздействию ФР и специфику заболеваемости, также универсальны для людей определённых национальностей. Кроме этого, частота наличия генетических факторов при том или ином заболевании системы кровообращения находится в тесной связи с конкретными характеристиками популяции и этноса, которые определяют распределение аллельного полиморфизма генов и различия между расами [5]. Оценить генетическую предрасположенность к ССЗ можно задолго до появления клинической картины и симптомов заболевания, что способствует своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий и переносу сроков его манифестации.

Цель исследования — оценить коренную малочисленную популяцию шорцев с позиций этнической индивидуальности развития ССЗ и их ФР при проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории.

Материал и методы исследования. В Горной Шории, расположенной на юге Кемеровской области, проведено клинико-эпидемиологическое одноцентровое одномоментное сравнительное исследование с 15-летним временным интервалом. Сплошным методом было включено коренное (шорцы) и некоренное (95% из них русские) взрослое население. Исследование проходило в два временных периода. Первый период (с 1998 по 2002 г.) — обследование сельских жителей, всего 1215 человек (550 шорцев и 665 представителей некоренной национальности). Второй период (с 2013 по 2017 г.) — обследование сельских и городских жителей, всего 1409 человек (901 — шорцы, 508 — некоренные жители).

Включённые в исследование национальные группы по полу и возрасту были сопоставимы. В обеих этнических когортах доля обследованного мужского и женского населения статистически значимо не различалась и составила 31,5% мужчин-шорцев и 30,1% мужчин некоренной национальности ($p=0,585$); 68,5% женщин-шорцев и 69,9% женщин некоренной национальности ($p=0,585$). Каждый участник, приглашённый на обследование, подписывал информированное согласие и получал свой номер в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово; протокол №10 от 10.06.2015).

Всем включённым в исследование проводили клинический осмотр с оценкой анамнеза, жалоб и объективного статуса. Измеряли артериальное давление (АД) и антропометрические показатели (рост, масса тела и окружность талии). Во время первого периода исследования оценку АД проводили согласно рекомендациям ВОЗ¹/МОГ² (1999), во время второго периода — по методике ВОЗ/РМОАГ³ (2010). В обоих периодах критерием диагностики АГ считали уровень систолического АД 140 мм рт.ст. и выше, диастолического АД — 90 мм рт.ст. и выше, и/или приём антигипертензивных препаратов, критерием ожирения — индекс массы тела 30,0 кг/м²

¹ ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

² МОГ — Международное общество по гипертензии.

³ РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии.

и выше. В 1998–2002 гг. абдоминальное ожирение диагностировали по индексу талия-бедро (у мужчин свыше 0,90, у женщин свыше 0,85), в 2013–2017 гг. — по окружности талии (у мужчин 102 см и выше, у женщин 88 см и выше). Основные составляющие метаболического синдрома трактовали по критериям ВОЗ (1999) и Международной федерации диабета (2005).

У всех включённых в исследование оценивали потребление алкоголя по частоте, объёму и типу потребляемых алкогольных напитков. Люди, принимающие более 12 г этанола в сутки для женщин и 24 г этанола в сутки для мужчин, отнесены в группу злоупотребляющих алкоголем. Курящими считали людей, выкуривающих хотя бы одну сигарету в сутки.

Утром натощак у всех обследованных забирали кровь для проведения дальнейших биохимических исследований. После центрифугирования крови сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре.

В первом периоде из лабораторных анализов определяли показатели липидограммы (содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов), глюкозы плазмы натощак и после нагрузки и полиморфизм гена аполипопротеина Е.

Во втором периоде, помимо того что было проведено и в первом периоде, оценивали азотистые шлаки, цистатин С, альбумин мочи и полиморфизм генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a). В режиме реального времени по технологии TaqMan тестировали указанные полиморфизмы с помощью полимеразной цепной реакции. Для оценки функций почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). При уровне скорости клубочковой фильтрации, стандартизованной к площади поверхности тела, ниже 90 мл/мин/1,73 м² диагностировали почечную дисфункцию.

На электрокардиографе SCHILLER А6 АТ-6 в 1998–2002 гг. исследования записывали электрокардиограмму (ЭКГ). На электрокардиографе SCHILLER CARDIOVIT АТ-2 в 2013–2017 гг. ЭКГ регистрировали в 12 отведениях, со скоростью движения ленты 25 мм/с. С помощью Миннесотского кода осуществляли анализ ЭКГ всех участников исследования.

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) выставляли при наличии у респондента одно-

го из трёх эпидемиологических критериев: «определённая» и «возможная» ИБС по Миннесотскому коду, ИБС по опроснику Rose и перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе.

Во втором периоде всем пациентам, кроме записи ЭКГ, проводили эхокардиографию и цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Оценивали индекс массы миокарда левого желудочка и толщину комплекса «интима-медиа» стенки каротидных артерий. Согласно рекомендациям РМОАГ (2013), критериями гипертрофии миокарда левого желудочка считали индекс массы миокарда левого желудочка >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин; утолщением комплекса «интима-медиа» — размер стенки сосуда ≥0,9 мм и/или наличие бляшки.

Обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Используя критерий Колмогорова–Смирнова, проверяли нормальность распределения выборки. С помощью описательной статистики представляли количественные переменные в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD), качественные переменные были сведены в таблицах сопряжённости. При сравнении количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок (параметрический) и критерий Манна–Уитни (непараметрический), при сравнении качественных — χ^2 Пирсона.

Применяя многофакторный анализ, устанавливали ассоциации полиморфизма кандидатных генов с АГ. Для устранения возможного модифицирующего влияния вводили переменные «возраст» и «пол». Оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) в пяти моделях наследования (кододоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты. Первый период эпидемиологического исследования в Горной Шории продемонстрировал у коренного населения распространённость АГ на уровне 47,4% (53,6% у женщин и 40,6% у мужчин), выше, чем по России на тот период по данным С.А. Шальной (2006) [6] — 40,1% (41,1% среди женщин и 39,2% среди мужчин). ИБС встречалась в данной популяции в 6,2% случаев (5,2% среди женщин и 7,3% среди мужчин), в то время как в Российской Федерации — в 13,5% (среди женщин 13,0% и среди мужчин 14,3%) [7].

Исследование, проведённое 15 лет назад, показало, что шорцы отличались от пришлого населения меньшей частотой различных нарушений липидного обмена (среди женщин 10,6% против 24,5%, среди мужчин 3,2% против 5,5%), ожирения (среди женщин 13,3% против 44,4%, среди мужчин 3,4% против 5,3%), в том числе абдоминального типа (среди женщин 14,3% против 54,5%, среди мужчин 4,4% против 9,5%) и почти полным отсутствием сахарного диабета (среди женщин 0,5% против 6,5%, среди мужчин 0,3% против 5,8%). При этом отмечена высокая частота курения и злоупотребления алкоголем.

В период 1998–2002 гг. у коренных жителей определены частоты генотипов гена аполипопротеина Е. Установлено, что наиболее распространённым был генотип E3/E3, который обнаружен более чем у половины обследованных. Аллель ApoE2 в составе разных генотипов (ApoE2/4, ApoE2/3) встречался у 15% шорцев. Аллель ApoE4 в составе разных генотипов (ApoE2/4, ApoE3/4 и ApoE4/4) зарегистрирован у 34,6%. Уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и индекса атерогенности оказались выше у носителей генотипа ApoE4/4 по сравнению с ApoE3/3 (7,84 ммоль/л против 4,71 ммоль/л; 5,89 ммоль/л против 2,76 ммоль/л и 5,62 против 2,47 соответственно), что соответствует данным литературы в отношении влияния указанного генотипа на риск развития атеросклероза.

В последние десятилетия условия проживания населения Горной Шории претерпели значительные изменения. Шорцы отказались от национальных привычек в питании, способов добычи продуктов, уменьшили физическую активность, что отразилось на состоянии здоровья со стороны органов системы кровообращения. В связи с этим нами были изучены изменения частоты выявления и выраженности факторов сердечно-сосудистого риска у представителей коренного и некоренного этноса в динамике.

За анализируемый период (с 1998–2002 гг. по 2013–2017 гг.) у жителей Горной Шории произошли неблагоприятные изменения в частоте выявления основных ФР, выразившиеся в изменении показателей индекса массы тела, ухудшении метаболических показателей обмена. У женщин коренной национальности за 15 лет продемонстрировали негативную динамику показатели липидного метаболизма и индекса массы тела. Как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах уровень гликемии натощак и индекс окружность талия/бедро претерпели изменения в сторону увеличения.

У представителей некоренной национальности за анализируемый временной период произошли схожие неблагоприятные изменения, у женщин в большей степени, чем у мужчин. Метаболический синдром в 2013–2017 гг. был установлен в 40,2% случаев: среди мужчин — 12,4% у шорцев и 47,8% у представителей некоренного этноса ($p=0,0001$); среди женщин соответственно — 36,8 и 60,7% ($p=0,0001$).

В обеих этнических когортах наиболее частым проявлением метаболического синдрома стали следующие сочетания:

а) абдоминальное ожирение, АГ, патология углеводного обмена;

б) абдоминальное ожирение, патология углеводного обмена, АГ, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности.

У населения данного региона зарегистрирована высокая частота курения: среди женщин — в 27,7% случаев у коренного этноса и в 31,3% случаев у некоренного этноса ($p=0,625$); среди мужчин соответственно — в 46,1 и 50,7% случаев ($p=0,435$). При этом доля курящих среди женщин в обеих национальных группах за анализируемый временной период увеличились до 44,3% у шорцев и 39,5% у жительниц некоренной национальности.

Второй период эпидемиологического исследования в Горной Шории продемонстрировал сопоставимую частоту АГ среди шорцев и представителей некоренного этноса: 40,7 и 45,3% ($p=0,098$). Однако среди мужчин повышенное АД встречалось реже у коренных жителей (34,9%) по сравнению с некоренными (44,4%, $p=0,049$). Доля людей с различными модифицируемыми ФР была меньше среди шорцев, чем среди представителей некоренной национальности (табл. 1).

Аналогичная закономерность просматривалась и в отношении почечной дисфункции, которая встречалась реже у шорцев: 13,7% против 34,6% ($p=0,0001$). У данной категории пациентов альбуминурия была выявлена у 15,9% представителей коренной и 32,5% обследованных некоренной национальности ($p=0,0001$), цистатин С — у 86,7 и 81,2% ($p=0,182$) соответственно.

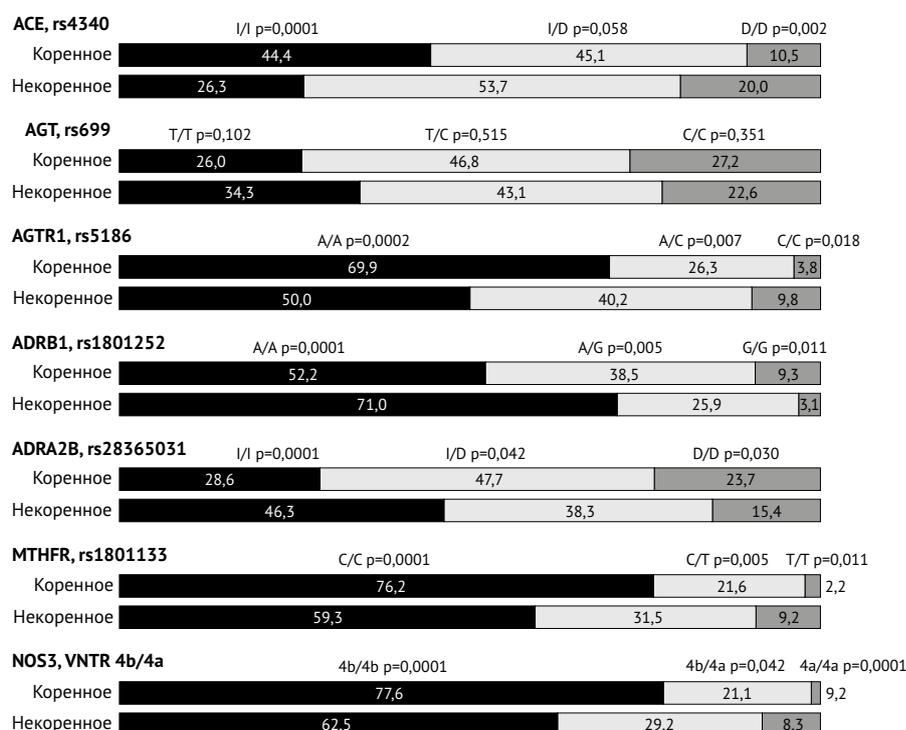
Следует подчеркнуть достаточно важный момент второго этапа исследования: обнаружены существенные различия между этническими когортами по «генетическому паспорту» (рис. 1).

Известные в литературе как минорные, или прогностически неблагоприятные, генотипы в группе шорцев встречались реже. Так, частоты мутантных генотипов D/D rs4340 гена *ACE*, C/C rs5186 гена *AGTRI*, T/T rs1801133 гена

Таблица 1. Распространённость факторов сердечно-сосудистого риска у населения Горной Шории с учётом этнической принадлежности (второй период исследования)

Факторы риска	Коренное население			Некоренное население			P
	Количество обследованных	Частота факторов риска		Количество обследованных	Частота факторов риска		
		n	%		n	%	
Мужской пол	901	284	31,5	508	153	30,1	0,585
Возраст (≥ 55 лет у мужчин)	284	99	34,9	153	67	43,8	0,067
Возраст (≥ 65 лет у женщин)	617	82	13,3	355	60	16,9	0,125
Семейный анамнез ранних ССЗ	901	295	32,7	508	215	42,3	0,0003
Курение	901	296	32,9	508	166	32,7	0,946
ГХС	767	473	61,7	423	290	68,6	0,018
\uparrow ХС-ЛНП	629	316	50,2	343	207	60,4	0,003
\downarrow ХС-ЛВП	625	154	24,6	340	135	39,7	0,0001
ГТГ	768	202	26,3	424	188	44,3	0,0001
ДЛП	768	561	73,1	424	352	83,0	0,0001
\uparrow Глюкоза плазмы натощак	652	97	14,9	375	65	17,3	0,299
НТГ	652	27	4,1	375	24	6,4	0,109
Ожирение	901	162	18,0	508	195	38,4	0,0001
Абдоминальное ожирение	901	238	26,4	508	217	42,7	0,0001

Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГХС — гиперхолестеринемия; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ГТГ — гипертриглицеридемия; ДЛП — дислипидемия; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

**Рис. 1.** Частоты генотипов генов-кандидатов артериальной гипертензии у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности

MTHFR, 4a/4a VNTR гена *NOS3* и A/A rs1801252 гена *ADRB1* оказались ниже у представителей коренной национальности в сравнении с некоренными.

Носительство генотипа C/C гена *AGTR1* определяло высокий риск развития АГ по рецессивному типу наследования как у шорцев (ОШ 10,02; 95% ДИ 1,08–93,36; $p=0,017$), так и у некоренных жителей (ОШ 26,77; 95% ДИ 2,14–334,52; $p=0,001$). Генотип D/D гена *ACE* ассоциировался с повышенным АД только в когорте коренного этноса (ОШ 4,39; 95% ДИ 1,78–10,83; $p=0,003$). Однако, несмотря на то обстоятельство, что у шорцев ФР демонстрировали меньшую экспрессию, а «генетический паспорт» был представлен более благоприятным спектром, поражение органов-мишеней при наличии АГ было у них более выраженным, чем в некоренной популяции. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка и атеросклероза сонных артерий оказалась выше среди шорцев (50,1 и 73,6%) по сравнению с жителями некоренной национальности (41,7%, $p=0,045$ и 65,3%, $p=0,047$). Обусловлен этот установленный факт, по всей вероятности, срывом метаболических и адаптационных механизмов, сложившихся веками на уровне генотипа популяции, при манифестации заболевания.

Образ жизни представителей малых этнических групп при переезде из села в городскую местность подвергается существенным изменениям. В связи с этим у коренных жителей, проживающих в городах, следует ожидать более выраженного влияния факторов сердечно-сосудистого риска, чем у сельского населения.

В нашем исследовании в когорте шорцев доля людей с ожирением и абдоминальным его типом оказалась выше среди горожан, чем среди сельских жителей: 19,3% против 13,6% ($p=0,018$) и 41,1% против 29,3% ($p=0,0001$) соответственно. У мужчин АГ чаще встречалась в городе по сравнению сельчанами: 44,2% против 30,4% ($p=0,008$). Отмечены различия в распространённости ИБС: у людей, проживающих в городе, данное заболевание выявлено в 12,6% случаев, в сельской местности — в 8,0% ($p=0,048$). При этом в зависимости от места проживания менялся «портрет» пациента с ИБС (табл. 2).

Городские жители оказались младше по возрасту ($63,7\pm 11,9$ года против $72,5\pm 10,5$ года, $p=0,002$), с большим индексом массы тела ($27,4\pm 5,9$ кг/м² против $23,5\pm 2,8$ кг/м², $p=0,0005$) и окружностью талии ($90,9\pm 12,9$ см против $78,0\pm 10,4$ см, $p=0,0001$), более высокими цифрами диастолического АД ($91,7\pm 9,9$ мм рт.ст.

против $85,6\pm 10,2$ мм рт.ст., $p=0,013$), чаще с гипертриглицеридемией (34,4% против 13,9%, $p=0,047$). Однако у сельчан с ИБС можно было выделить свои особенности: более высокий уровень общего холестерина и большая распространённость сахарного диабета.

Обсуждение. В последние годы вектор развития медицины движется по переходу к модели «4П-медицины» (превентивная, предиктивная, персонифицированная, партнёрская), с персонификацией подходов к оценке риска развития заболеваний и реализацией индивидуализированных программ коррекции [3, 8]. Учёт этнической принадлежности позволяет быстро реализовать данную модель и спрогнозировать вероятность развития определённого заболевания у конкретного человека. Эпидемиологические, популяционные исследования способствуют своевременной и эффективной коррекции ФР для снижения инвалидизации и смертности от ССЗ [3, 4].

Эпидемиологические исследования в Горной Шории, проведённые в разные временные периоды, продемонстрировали более низкую частоту факторов сердечно-сосудистого риска в коренной популяции шорцев по сравнению с популяцией некоренного происхождения.

Многие авторы, занимающиеся изучением этнических групп, показали аналогичные результаты [9–12]. Доля людей с нарушениями липидного обмена и ожирением у коренных жителей Крайнего Севера оказалась ниже, чем у пришлых [9]. Схожие результаты получены при обследовании долганов [10] и респондентов чувашской национальности [11]. Среди хантов не было отмечено ни одного случая ожирения [12].

Распространённость основного ФР — АГ в когорте шорцев оказалась ниже за счёт мужчин. Подобные данные собраны среди коренного и некоренного населения Кыргызстана [13]. Аналогичную информацию продемонстрировало исследование Ю.А. Петровой и соавт. (2016), которое показало, что распространённость данного заболевания среди малочисленных коренных народов Севера значительно ниже, чем в популяции пришлого населения [14]. Оценка частоты метаболического синдрома в Якутии показала более низкую частоту в коренной популяции (43,0%) по сравнению с некоренной (59,7%, $p=0,002$), как и в настоящем исследовании в Горной Шории [15].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований с привлечением молекулярно-генетических методов доказали, что в специфике генетических полиморфизмов важнейшее значение приобретает этническая при-

Таблица 2. Характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца среди коренного населения Горной Шории в зависимости от места проживания

Фактор риска	Городская популяция	Сельская популяция	p
Возраст, годы, M±SD	63,7±11,9	72,5±10,5	0,002
Мужской пол, n (%)	12 (36,4)	9 (24,3)	0,273
Женский пол, n (%)	21 (63,6)	28 (75,7)	0,273
Курение, n (%)	11 (33,3)	8 (21,6)	0,271
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,4±5,9	23,5±2,8	0,0005
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	10 (30,3)	2 (5,4)	0,006
ОТ, см, M±SD	90,9±12,9	78,0±10,4	0,0001
ОТ ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	21 (63,6)	7 (18,9)	0,0001
САД, мм рт.ст., M±SD	158,5±24,6	168,8±30,4	0,126
ДАД, мм рт.ст., M±SD	91,7±9,9	85,6±10,2	0,013
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (90,9)	35 (94,6)	0,550
Уровень глюкозы, ммоль/л, M±SD	5,6±1,6	6,2±1,5	0,211
Нарушение гликемии натощак, n (%)	3 (11,5)	1 (3,2)	0,221
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	0,187
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (15,4)	13 (41,9)	0,029
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,6±0,9	6,2±1,2	0,047
ОХС >5,0 ммоль/л, n (%)	24 (75,0)	30 (83,3)	0,398
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,7±0,9	3,3±0,8	0,271
ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л, n (%)	20 (69,0)	9 (69,2)	0,986
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,4±0,3	1,6±0,4	0,243
ХС-ЛВП <1,2 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	7 (24,1)	2 (15,4)	0,523
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,7±1,4	1,5±0,7	0,550
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	11 (34,4)	5 (13,9)	0,047

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

надлежность человека. В Горной Шории нами показана уникальность «генетического аппарата» у шорского населения. Генетическая гетерогенность различных национальных когорт демонстрируется результатами отечественных и зарубежных популяционно-генетических исследований. До сих пор не установлен оптимальный набор однонуклеотидных полиморфизмов, ответственных за проявление того или иного фенотипического признака. При этом точечные полиморфизмы генов, связанные с экспрессией белка, участвующего в патогенезе ССЗ, могут считаться возможными маркерами появления заболевания и, как отмечают многие авторы, имеют популяционные и расовые различия.

Генетический полиморфизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы широко изучают для определения предрасположен-

ности к АГ. В той или иной популяции ассоциативная связь указанных генов-кандидатов с повышением АД остаётся спорной. Так, в настоящем исследовании с АГ в когорте шорцев ассоциировались мутантные аллели D и C соответствующих генов *ACE* и *AGTRI*, в когорте некоренного населения — только аллель C гена *AGTRI*. Положительная связь генотипа D/D гена *ACE* установлена для китайцев, индийцев, пакистанцев, африканцев [16–19]; что касается генотипа C/C гена *AGTRI* — только для населения Китая и Северной Индии [20, 21].

В популяции шорцев ген *AGT* не повышал риск развития АГ, тогда как в популяциях Саудовской Аравии и Индии подтвердил свою роль в возникновении данного заболевания [22, 23]. Ассоциативной связи АГ с генами *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR*, *e-NOS* в обеих национальных группах Горной Шории не выявлено.

Однако К. Xia и соавт. (2017) [24] на китайской популяции и P. Ramu и соавт. (2009) [25] на когорте индийцев продемонстрировали ассоциацию аллеля А гена *ADRBI* с АГ. S.M. Ghogomu и соавт. (2016) [26] и Z. Tang и соавт. (2017) [27] доказали, что минорный генотип Т/Т гена *MTHFR* может быть важным генетическим предиктором повышенного АД у коренного населения Камеруна; D.C. Souza-Costa и соавт. (2011) [28] установили, что мутантный генотип 4a/4a гена *e-NOS* повышал восприимчивость к АГ.

В Горной Шории нами показаны существенные различия между представителями коренного и некоренного этноса, а также между проживающими в городе и селе в отношении профиля сердечно-сосудистого риска и заболеваемости. С одной стороны, в городах, как правило, хуже экологическая ситуация, но выше экономические и социальные возможности, доступность медицинской помощи. С другой стороны, в селе выше физическая активность, меньше употребление в пищу гастрономических продуктов, содержащих соль и жиры, но ниже доступность медицинской помощи, причём это касается как неотложных ситуаций, так и плановой помощи и возможностей консультации квалифицированных специалистов [29]. Шорцы в городе демонстрировали бóльшую распространённость ФР, включая основной — АГ.

Глобальное исследование PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) продемонстрировало схожие данные: в сельской местности в целом профиль ФР благоприятнее, частота сердечно-сосудистых событий и летальность при их развитии ниже, чем у горожан [29, 30]. Аналогичные результаты получены в Казахстане: в городской популяции повышенное АД встречалось в 39,3% случаев, в сельской — в 32,2% случаев [31]. Иные тенденции показало эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ проведённое в нашей стране в 2012–2013 гг.: распространённость АГ была выше у сельских жителей, чем у городских, как среди мужчин (51,8% против 47,5%), так и среди женщин (42,9% против 40,2%); ожирение также чаще встречалось у сельчан (33,7% против 29,4%) [29].

Эпидемиологические исследования способствуют получению новых знаний среди групп населения, различающихся по этническому происхождению, особенностям образа жизни и способам ведения хозяйства, регионам проживания, особенностям полиморфизма кандидатных генов. Понимание этнической специфики позволяет разрабатывать адресные профилактические меры, тем самым сохраняя здоровье населения.

Этническая принадлежность вносит свои коррективы в профиль пациента. Результаты настоящего исследования доказали, что изменения привычного уклада жизни в популяциях изолированного типа приводят к неблагоприятным изменениям со стороны как ФР, так и самих болезней системы кровообращения. За анализируемый период увеличилась частота нарушений липидного и углеводного обмена, выросла доля людей с АГ и ИБС, несмотря на то обстоятельство, что коренная малочисленная популяция шорцев характеризовалась более благоприятным профилем полиморфизма генов-кандидатов. Аллели С и D в гомозиготном состоянии соответствующих генов-кандидатов *AGTRI* и *ACE* определяли высокую вероятность развития АГ в когорте шорцев (ОШ 10,02 и ОШ 4,39), гомозиготный генотип С/С гена *AGTRI* — у представителей некоренной национальности (ОШ 26,77).

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологические исследования способствуют получению новых знаний среди групп населения, различающихся по этническому происхождению, особенностям образа жизни и способам ведения хозяйства, регионам проживания, особенностям полиморфизма кандидатных генов. Это даёт ценный материал для индивидуализации профилактики и лечения заболеваний.

2. Проведённое исследование позволило выявить в коренной малочисленной популяции Горной Шории рост распространённости ишемической болезни сердца с 1998–2001 гг. по 2013–2017 гг., а также ряд существенных статистически значимых различий в частоте указанной патологии среди городского и сельского населения.

3. Этническая принадлежность вносит свои коррективы в профиль пациента. Понимание этнической специфики позволяет разрабатывать адресные профилактические меры, тем самым сохраняя здоровье населения.

4. Мониторинг артериальной гипертензии и факторов, определяющих высокий риск её развития, служит одной из лучших стратегий для проведения профилактических мер. Учёт маркёров предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы позволит оптимизировать медико-организационные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Участие авторов. Т.А.М. — сбор и обработка материалов исследования, написание текста, концепция и дизайн исследования; М.Ю.О. — концепция

и дизайн исследования; Д.П.Ц. — сбор материалов исследования, анализ полученных данных, написание текста; Я.В.К. — сбор и обработка материалов исследования, написание текста; О.М.П. — анализ полученных данных, написание текста; О.Л.Б. — концепция и дизайн исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (7): 39–83. [Shlyakhto E.V., Baranova E.I. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (7): 39–83. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.

2. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (10): 4130. [Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (10): 4130. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4130.

3. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2017; 16 (4): 93–99. [Brodskaia T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Bogdanov D.Yu. An issue of cardiovascular risk assessment depending on ethnicity and target organ damage. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (4): 93–99. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.

4. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространённости ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (4S): 15–21. [Mihalina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998–2001 and 2013–2017). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4S): 15–21. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21.

5. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Рос. кардиол. ж.* 2017; 150 (10): 133–139. [Markel A.L. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 150 (10): 133–139. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.

6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В.,

Деев А.Д. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. ж.* 2006; (4): 45–50. [Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology.* 2006; (4): 45–50. (In Russ.)]

7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Терап. архив.* 2011; (1): 7–12. [Shalnova S.A., Deev A.D. Coronary heart disease in Russia: incidence rate and treatment (according to epidemiological data). *Therapeutic archive.* 2011; (1): 7–12. (In Russ.)]

8. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personalization Med.* 2013; 10 (6): 565–576. DOI: 10.2217/pme.13.57.

9. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Новаковская Н.А. Распространённость метаболического синдрома и его компонентов у женщин в различных этнических группах. *Ожирение и метаболизм.* 2011; (2): 48–51. [Suplotova L.A., Smetanina S.A., Novakovskaya N.A. The prevalence of metabolic syndrome and its components in women from different ethnic groups. *Ozhirenie i metabolizm.* 2011; (2): 48–51. (In Russ.)]

10. Уварова Т.Е., Бурцева Т.Е., Софронова С.И., Ефремова С.Д., Гольдерова А.С. Липидный профиль крови и особенности нарушений липидного обмена у коренных малочисленных народов Севера Якутии. *Дальневосточный мед. ж.* 2012; (3): 85–88. [Uvarova T.E., Burtseva T.E., Sofronova S.I., Efremova C.D., Golderova A.S. The blood lipid profile and the lipid metabolism disorders to indigenous people of the Yakutia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2012; (3): 85–88. (In Russ.)]

11. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Марков Д.С. Возрастно-половые и этнические особенности распространённости ожирения в чувашской республике. *Вестн. Чувашского ун-та.* 2012; (3): 436–440. [Markova T.N., Kichigin V.A., Markov D.S. Age and sexual and ethnic features of prevalence of obesity in the Chuvash Republic. *Vestnik chuvashskogo universiteta.* 2012; (3): 436–440. (In Russ.)]

12. Корчина Т.Я. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Северного Региона. *Науч. мед. вестн. Югры.* 2013; (1): 22–26. [Korchina T.Ya. Assessment of risk factors for the development of cardiovascular diseases in residents of the Northern Region. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry.* 2013; (1): 22–26. (In Russ.)]

13. Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н., Алтымышева А.Т., Суворова Е.И., Романова Т.А., Худяков М.Б., Шальнова С.А., Джумагулова А.С. Распространённость артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования «Интерэпид»). *Кардиоваск. терап. и профил.* 2013; 12 (6): 4–8. [Polupanov A.G., Kontsevaya A.V., Khalmatov A.N., Altymysheva A.T., Suvorova E.I., Romanova T.A., Khudyakov M.B., Shalnova S.A., Dzhumagulova A.S. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the international study Interepid. *Cardiovascular Therapy and Prevention.*

2013; 12 (6): 4–8. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2013-6-4-8.

14. Петрова Ю.А., Шоломов И.Ф., Исаев Я.В., Медведева И.В. Распространённость артериальной гипертензии по данным диспансеризации населения Крайнего Севера. *Евразийский кардиол. ж.* 2016; (3): 148. [Petrova Yu.A., Sholomov I.F., Isaev Ya.V., Medvedeva I.V. Prevalence of arterial hypertension according to the clinical examination of the population of the Far North. *Evrasiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2016; (3): 148. (In Russ.)]

15. Созонова К.К., Татарина О.В., Макаренкова К.В., Симонова Г.И. Липидный профиль крови при метаболической синдроме у коренных и некоренных жителей Якутии 60 лет и старше. *Атеросклероз.* 2013; 9 (3–4): 19–23. [Sozonova K.K., Tatarinova O.V., Makarenkova K.V., Simonova G.I. Lipids blood profile under conditions of metabolic syndrome at aboriginal and non-aboriginal inhabitants of Yakutia aged 60 years and over. *Ateroskleroz.* 2013; 9 (3–4): 19–23. (In Russ.)]

16. Sun F., He N., Zhang K., Wu N., Zhao J., Qiu C. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018; 40 (1): 32–38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.

17. Rana G., Yadav S., Joshi S., Saraswathy K.N. Association of DD genotype of angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension among a North Indian population. *J. Community Genet.* 2018; 9 (1): 51–55. DOI: 10.1007/s12687-017-0321-9.

18. Hussain M., Awan F.R., Gujjar A., Hafeez S., Islam M. A case control association study of ACE gene polymorphism (I/D) with hypertension in Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018; 40 (2): 186–191. DOI: 10.1080/10641963.2017.1356842.

19. Tchelougou D., Kologo J.K., Karou S.D., Yameogo V.N., Bisseye C., Djigma F.W., Ouermi D., Compaore T.R., Assih M., Pietra V., Zabsonre P., Simpoire J. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. *Int. J. Hypertens.* 2015; 2015: 979631. DOI: 10.1155/2015/979631.

20. Qian X., Guo D., Zhou H., Qiu J., Wang J., Shen C., Guo Z., Xu Y., Dong C. Interactions between PPARG and AGTR1 gene polymorphisms on the risk of hypertension in Chinese Han population. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2018; 22 (2): 90–97. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0141.

21. Sudhir C., Rajiv N., Vishnubhatla S., Bhatia J., Saluja D., Srivastava K. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: A case-control study. *PLoS ONE.* 2014; 9 (7): e101502. DOI: 10.1371/journal.pone.0101502.

22. Al-Najai M., Muiya P., Tahir A.I., Elhawari S., Gueco D., Andres E., Mazhar N., Altassan N., Alshahid M., Dzimiri N. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: 17. DOI: 10.1186/1471-2261-13-17.

23. Purkait P., Halder K., Thakur S., Roy A.G., Raychaudhuri P., Bhattacharya S., Sarkar B.N., Naidu J.M. Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population. *Clin. Hypertens.* 2017; 23: 12. DOI: 10.1186/s40885-017-0069-x.

24. Xia K., Ding R., Zhang Z., Li W., Shang X., Yang X., Wang L., Zhang Q. The association of eight potentially functional polymorphisms in five adrenergic receptor-encoding genes with myocardial infarction risk in Han Chinese. *Gene.* 2017; 624: 43–49. DOI: 10.1016/j.gene.2017.04.045.

25. Ramu P., Rajan S., Shewade D.G., Swaminathan R.P., Dutta T.K., Balachander J., Adithan C. Genetic variants of beta(1)-adrenoceptor gene polymorphisms (Ser49Gly and Arg389Gly) and essential hypertension in a south Indian Tamil population. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009; 36 (5–6): 576–582. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05117.x.

26. Ghogomu S.M., Ngolle N.E., Moulion R.N., Asa B.F. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (1): gmr.15017462. DOI: 10.4238/gmr.15017462.

27. Tang Z., Xiao L., Wang J.Q., Zhang T. Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med.* 2017; 108 (2): 103–107. DOI: 10.23736/S0026-4806.16.04951-X.

28. Souza-Costa D.C., Belo V.A., Silva P.S., Sertorio J.T., Metzger I.F., Lanna C.M., Machado M.A., Tanus-Santos J.E. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2011; 35 (3): 387–392. DOI: 10.1038/ijo.2010.146.

29. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Каширин А.К. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей сельской местности по данным эпидемиологических исследований: обзор литературы. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2016; 15 (6): 66–71. [Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Kashirin A.K. Cardiovascular risk factors among inhabitants of rural areas by the epidemiological data: review article. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016; 15 (6): 66–71. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2016-6-66-71.

30. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L., Bo J., Lou Q., Lu F., Liu T., Yu L., Zhang S., Mony P., Swaminathan S., Mohan V., Gupta R., Kumar R., Vijayakumar K., Lear S., Anand S., Wielgosz A., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., Yusuf K., Ismail N., Iqbal R., Rahman O., Rosengren A., Yusufali A., Kelishadi R., Kruger A., Puoane T., Szuba A., Chifamba J., Oguz A., McQueen M., McKee M., Dagenais G. (PURE Investigators) Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (9): 818–127. DOI: 10.1056/NEJMoa1311890.

31. Turgunova L., Laryushina E., Amirkhanova D., Alina A., Bayesheva T. Prevalence of modifiable risk factors of chronic non infection diseases among urban and rural residents of region. *Georgian Med. News.* 2016; (252): 32–36. PMID: 27119832.

Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме и обмороки — всегда ли есть взаимосвязь?

Юлиана Сергеевна Мишанина^{1*}, Владимир Николаевич Ослопов¹,
Юрий Эмильевич Терегулов¹, Юлия Владимировна Ослопова²,
Елена Владимировна Хазова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Статья на клиническом примере привлекает внимание врачей к проблеме удлиненного интервала QT и связанной с ней проблеме возникновения обмороков (синкопе). Синкопе — составная часть синдрома удлиненного интервала QT , и обмороки бывают предвестниками внезапной сердечной смерти. Однако синкопе у пациента с удлиненным интервалом QT может иметь патогенез, не связанный с аномалиями ионных каналов сердца. Иными словами, у такого пациента может быть второе заболевание в виде синтропии по отношению к удлиненному интервалу QT , в определенной мере имитирующее проявления долгого QT . В приведенной истории заболевания пациентки С. 33 лет показана сложность дифференциальной диагностики причин синкопе, решающим звеном в которой, помимо клинической картины, оказался малоизвестный широкой врачебной практике так называемый тилт-тест, а также и трудоёмкость постановки окончательного диагноза генетического типа 2 удлиненного интервала QT , для определения которого потребовалось молекулярно-генетическое исследование — полноэкзомное секвенирование. У пациентки С. синкопе оказались вазовагальной природы и не были связаны с удлиненным интервалом QT , однако угроза внезапной сердечной смерти есть, и в статье обозначены терапевтические и иные мероприятия по снижению этого риска.

Ключевые слова: удлиненный интервал QT , синкопе, тилт-тест, полноэкзомное секвенирование.

Для цитирования: Мишанина Ю.С., Ослопов В.Н., Терегулов Ю.Э., Ослопова Ю.В., Хазова Е.В. Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме и обмороки — всегда ли есть взаимосвязь? *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 747–750. DOI: 10.17816/KMJ2021-747.

Prolonged QT interval on electrocardiogram and fainting — is there always a relationship?

Yu.S. Mishanina¹, V.N. Oslopov¹, Yu.E. Teregulov¹, Yu.V. Oslopova², E.V. Khazova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Using a clinical example, the article draws the attention of doctors to the problem of the prolonged QT interval (“long QT ”) and the related problem of fainting (syncope). Syncope is a component of long QT syndrome, and syncope is a precursor of sudden cardiac death. However, syncope in a patient with long QT syndrome may have pathogenesis that is completely unrelated to abnormalities of cardiac ion channels. In other words, such a patient may have a second disease as a syntropy relates to prolonged QT interval, to an extent mimicking long QT syndrome. The presented medical history of a 33-year-old patient S. shows the complexity of differential diagnosis of the causes of syncope. The crucial part in the diagnosis, in addition to the clinical picture, was the so-called “tilt test”, little-known to general medical practice, as well as the laboriousness of making a final diagnosis of the long QT Syndrome type 2, which required a molecular genetic study — whole-exome sequencing. Patient S. had vasovagal syncope that not associated with long QT syndrome, but she has a risk of sudden cardiac death, and the article identifies therapeutic and other measures to reduce this risk.

Keywords: long QT , syncope, tilt test, whole-exome sequencing

For citation: Mishanina Yu.S., Osloпов V.N., Teregulov Yu.E., Osloпова Yu.V., Khazova E.V. Prolonged QT interval on electrocardiogram and fainting — is there always a relationship? *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 747–750. DOI: 10.17816/KMJ2021-747.

К настоящему времени доказана генетическая природа наследственного синдрома удлинённого интервала QT (LQT), а также есть чёткие критерии диагностики [1]. К характерным признакам на электрокардиограмме (ЭКГ) относят удлинение интервала QT и пароксизмы желудочковой тахикардии [2]. Клинические проявления синдрома LQT типичны и характеризуются повторяющимися приступами потери сознания вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии, преимущественно типа «torsades de pointes».

Высокая частота случаев внезапной сердечной смерти в поражённых семьях выдвинула синдром LQT на одну из лидирующих позиций патологических состояний, определённых как оптимальные модели по изучению внезапной сердечной смерти [3]. Развитие типичных клинических проявлений наследственного синдрома LQT ассоциируют с различными генами, которых в настоящее время определено не менее 12 [4,5]. В одном из генов обнаружена мутация, белковые продукты которой — трансмембранные ион-селективные каналы и мембранные компоненты. Изменения сопровождаются потерей функций калиевых каналов с задержкой реполяризации (LQT1, LQT2, LQT5, LQT6, LQT7) либо усилением функций натриевых (LQT3) или кальциевых (LQT8) каналов, приводящими к задержке токов реполяризации.

Актуальность проблемы синдрома LQT обусловлена недостаточной информированностью педиатров, терапевтов, невропатологов и даже кардиологов об этом синдроме, что нередко может приводить к врачебным ошибкам. Схожесть клинических проявлений синдрома LQT с классическими эпилептическими приступами часто способствует гипердиагностике эпилепсии [3], что нередко может приводить к внезапной сердечной смерти пациентов с синдромом LQT, состояние которых интерпретировано неверно, несмотря на регулярное посещение специалистов.

LQT на ЭКГ может быть врождённым и приобретённым. Его опасность для жизни пациента заключается в том, что возникает особая форма желудочковой тахикардии (проявляющаяся обмороками, в ряде случаев переходящая в фибрилляцию желудочков и смерть пациента). В то же время пациент с LQT может иметь обмороки, не связанные с электрической

патологией сердца, а обусловленные различной, в первую очередь неврологической патологией.

Приводим историю заболевания пациентки С. 33 лет, у которой при наличии врождённого LQT с 15 лет стали возникать синкопе, природе которых удалось установить лишь при длительном клиническом и инструментальном исследовании.

Пациентка с 14 лет находилась на учёте у кардиолога в связи с LQT на ЭКГ. В первый раз она потеряла сознание в 15 лет после длительного пребывания на солнце. Следующий эпизод синкопе произошёл в возрасте 32 лет (в 2018 г.) в душном автобусе. В третий раз она потеряла сознание в возрасте 33 лет (в 2019 г.) при смене положения тела, ощутив потемнение в глазах, звон в ушах, сильную головную боль. Со слов мужа, её лицо потемнело, руки были согнуты в локтях. Без сознания была около 1,5–2,0 мин. Очнувшись, чувствовала себя хорошо, провала памяти не было. Во время всех трёх синкопе было непроизвольное мочеиспускание.

Эпилепсия после проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ) сна длительностью 2 ч была исключена. После ЭЭГ при вставании проявились признаки предсинкопе — звон в ушах, потемнение в глазах, головная боль. Она потеряла сознание в четвёртый раз.

Диагноз при выписке: «Синдром вегетативной дисфункции, астеноневротический синдром с неоднократными синкопами. Синдром удлинённого интервала QT. Синкопы неуточнённого генеза».

В пятый раз синкопе развилось 02.12.2019 при принятии вертикального положения, появились звон и шум в ушах, сильно закружилась голова. Без сознания она была 1 мин, после чего в течение 10 мин не могла понять, что с ней случилось.

Семейный анамнез и наследственность. Мать умерла в 48 лет во сне (предположительно от внезапной сердечной смерти). У матери были артериальная гипертензия и эпизоды потери сознания, возникающие в положении лёжа, в состоянии покоя, длительностью 5 мин, восстанавливались самостоятельно, родственники делали ей искусственное дыхание. Её ЭКГ недоступна. У старшей сестры (36 лет) и её детей данные ЭКГ без патологии.

Объективное обследование. Общее состояние удовлетворительное. Нормостеник. Рост

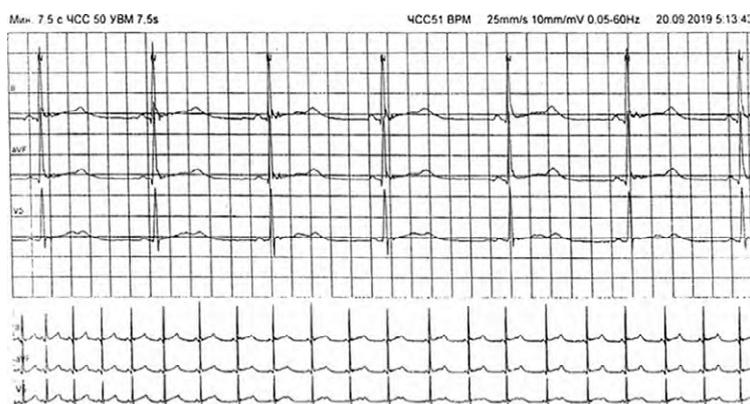


Рис. 1. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы пациентки С. Альтернация зубца Т

163 см, масса тела 55 кг, индекс массы тела 20,7 кг/м². Кожа розового цвета. Сердце — тоны ясные. Пульс 85 в минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. Артериальное давление 108/90 мм рт.ст.

Биохимическое исследование крови от 14.12.2019: калий 4,34 ммоль/л, натрий 134,6 ммоль/л, хлориды 104,0 ммоль/л, магний 0,85 ммоль/л, кальций ионизированный 1,25 ммоль/л, тиреотропный гормон, трийодтиронин и тироксин в норме.

Данные в отношении интервала QT в динамике: скорректированный интервал QT (QT_c) 517 мс (2.12.2019), 520 мс (3.12.2019), 496 мс (5.12.2019), при холтеровском мониторировании ЭКГ QT_c 583 мс, QT_c на фоне приёма β -адреноблокатора (БАБ) (метопролола сукцината 25 мг) 483 мс. В связи с тем, что у пациентки С. артериальное давление 90/60 мм рт.ст., дозу БАБ увеличивали постепенно.

При холтеровском мониторировании ЭКГ от 19.09.2019 длительностью 22 ч 29 мин ритм синусовый, максимальная частота сердечных сокращений 166 в минуту, $QT=289$ мс, минимальная частота сердечных сокращений 50 в минуту, $PQ=131$ мс, $QT=558$ мс. Эктопическая активность не зарегистрирована. На всём протяжении исследования зарегистрирована альтернация зубца Т. Паттерн ранней реполяризации желудочков. Показатели variability сердечного ритма в норме (рис. 1).

На видео-ЭЭГ-мониторинге от 15.09.2019 на протяжении 2 ч в состоянии активного и пассивного бодрствования, сна и с проведением функциональных проб эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов в ходе исследования не зарегистрировано. На электроэнцефалограмме от 20.09.2019 очаговые и пароксизмальные изменения не зарегистрированы. По данным рентге-

новской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга от 18.09.2019 — без патологии. Визуализация экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий головного мозга от 18.09.2019 — без патологии.

Тилт-тест от 19.12.2019 с пассивным ортостазом не индуцировал синкопальное состояние. 24.12.2019 при повторном тилт-тесте с пассивным ортостазом по итальянскому протоколу на 2-й минуте после ингаляции нитроглицерина (0,4 мг) развилась вазовагальная пресинкопа смешанного типа в виде головокружения, потемнения в глазах, снижения частоты сердечных сокращений с 135 до 41 в минуту, снижение систолического артериального давления до 85 мм рт.ст. и диастолического до 0,3 мм рт.ст.

Таким образом, у пациентки С. установлена сочетанная патология: синдром LQT, но без нарушений сердечного ритма, и вазовагальный синдром, проявляющийся обморочными состояниями (синкопе).

Важнейшим этапом обследования пациентки С. было генетическое исследование. Проанализированы потенциально имеющие отношение к заболеванию пациентки С. гены на предмет влияния на структуру и функцию белка в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [6]. По результатам полноэкзомного секвенирования была выявлена уникальная дупликация в гетерозиготном состоянии в гене KCNH2 ENS T0W00262186.5:c.2676_2680dup, ведущая к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона NSP00000262186.5:p.Arg894ProfsTer82. Мутации, ведущие к гаплонедостаточности белка HERG в результате преждевременных стоп-кодонов в мРНК *kcnh2* — типичный и хорошо известный механизм развития синдрома LQT типа 2.

Пациентке С. были предложены следующие рекомендации.

1. Ограничение физических и эмоциональных нагрузок.

2. Препараты, удлиняющие продолжительность интервала QT_c , не показаны в течение всей жизни.

3. Мониторинг уровня калия (1 раз в 6 мес или немедленно при появлении ощутимых сердцебиений, обмороков), рекомендовано дополнительно к постоянной терапии БАБ рассмотреть вопрос о назначении KCl *per os* или спиронолактона.

4. Консультация кардиохирурга-аритмолога для определения возможности и времени имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

5. Каскадный семейный скрининг родственников 1-й и 2-й степени родства.

При повторных осмотрах пациентка С. сообщает, что чувствует себя удовлетворительно. Обмороки больше не возникали. Она контролирует процесс вставания — сначала обязательно садится, лишь затем встаёт. Принимает БАБ (метопролола сукцинат), начиная с дозы 12,5 мг, увеличивая каждую неделю на 12,5 мг. В настоящее время принимает 162,5 мг в сутки, предполагая довести дозу до 200 мг в сутки. С приёмом БАБ связывает нарушение сна — трудность засыпания и пробуждения среди ночи. Артериальное давление на фоне БАБ 90/60 мм рт.ст., частота пульса около 70 в минуту. На фоне приёма БАБ продолжительность удлинённого QT_c не сокращается и остаётся около 544 мс (известно, что после эффективного лечения БАБ QT_c остаётся удлинённым, но у «ответчиков» снижается дисперсия QT_c).

Таким образом, обследование пациентов с LQT и обмороками должно быть комплексным, его алгоритм должен включать методы исследования, позволяющие распознавать природу обмороков, не связанных с LQT. Необходимо проведение генетического исследования — полного геномного секвенирования для определения типа LQT. Это позволит определить рекомендации по изменению образа жизни и лекарственной терапии заболевания. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволит предотвращать внезапную сердечную смерть пациента.

Участие авторов. Участие авторов одинаковое.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Синдром удлинённого интервала QT » (утв. Минздравом России). М. 2016. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-interval-q-t-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 05.04.2021). [Clinical guidelines “Long QT interval syndrome” (approved by the Ministry of Health of Russia). М. 2016. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-interval-q-t-utv-minzdravom-rossii/> (access date: 05.04.2021). (In Russ.)]
2. Клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» (утв. Минздравом России). М. 2020. https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4961518/ (дата обращения: 29.06.2021). [Clinical guidelines “Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death” (approved by the Russian Ministry of Health). М. 2020. https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4961518/ (access date: 29.06.2021). (In Russ.)]
3. Школьникова М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлинённого интервала QT , факторы риска синкопе и внезапной смерти. *Вестн. аритмол.* 2002; (26): 35–42. [Shkol'nikova M.A., Chuprova S.N. Clinical and genetic polymorphism of hereditary syndrome of long QT interval, risk factors for syncope and sudden death. *Vestnik aritmologii.* 2002; (26): 35–42. (In Russ.)]
4. El-Sherif N., Turitto G., Boutjdir M. Congenital long QT syndrome and torsade de pointes. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22 (6): e12481. DOI: 10.1111/anec.12481.
5. Mazzanti A., Maragna R., Vacanti G., Monteforte N., Bloise R., Marino M., Braghieri L., Gambelli P., Memmi M., Pagan E., Morini M., Malovini A., Ortiz M., Sacilotto L., Bellazzi R., Monserrat L., Napolitano C., Bagnardi V., Priori S.G. Interplay between genetic substrate, QT_c duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (15): 1663–1671. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.078.
6. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

Осложнённый деструктивный аппендицит: поиск оптимального метода лечения

Игорь Сергеевич Малков¹, Турал Асад оглы Мамедов¹,
Мансур Исхакович Шакиров², Вячеслав Анатольевич Филиппов^{1*}

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия;

²Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Анализ существующей практики хирургического лечения острого деструктивного аппендицита, осложнённого тифлитом и периаппендикулярным абсцессом.

Методы. Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 84 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет с острым деструктивным аппендицитом, находившихся на лечении в отделении хирургии №2 Городской клинической больницы №7 г. Казани с 2016 по 2021 г. По методу завершения хирургического вмешательства были выделены две группы больных, сходных по возрасту, длительности заболевания и морфологическим изменениям в червеобразном отростке (аппендиксе). У 54 пациентов группы сравнения оперативное вмешательство завершали марлево-перчаточным дренированием ложа червеобразного отростка. У 30 пациентов основной группы культю червеобразного отростка с прилегающей кишечной стенкой закрывали пластиной тахокомба. После этого подключали вак-систему с использованием аппарата Vivano и расходных материалов фирмы Hartman (Германия). Оценка статистической значимости различий между показателями выполнена с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Проведённый анализ используемых методик операции показал, что в основной группе раневые послеоперационные осложнения встречались в 3 раза реже, чем в группе сравнения, и составили 23,3% ($p=0,03$), образование инфильтратов брюшной полости в основной группе произошло у 6,7% пациентов, что в 2 раза меньше, чем в группе сравнения ($p=0,02$). Сроки госпитализации в основной группе были в 1,8 раза меньше по отношению к группе сравнения ($p=0,02$).

Вывод. Использование лигатурного метода аппендэктомии в сочетании с пластическим закрытием культи червеобразного отростка тахокомбом и технологии локальной вакуум-ассистированной лапаростомии у больных с деструктивным аппендицитом, осложнённым периаппендикулярным абсцессом, способствует уменьшению раневых послеоперационных осложнений в 3 раза и позволяет сократить сроки госпитализации у данной группы больных в 1,8 раза.

Ключевые слова: острый аппендицит, тифлит, периаппендикулярный абсцесс, вакуумная система, аппарат Vivano, вакуумная терапия.

Для цитирования: Малков И.С., Мамедов Т.А., Шакиров М.И., Филиппов В.А. Осложнённый деструктивный аппендицит: поиск оптимального метода лечения. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 751–756. DOI: 10.17816/KMJ2021-751.

Complicated destructive appendicitis: finding the optimal treatment method

I.S. Malkov¹, T.A. Mamedov¹, M.I. Shakirov², V.A. Filippov¹

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To analyze the current practice for the surgical treatment of destructive acute appendicitis complicated by typhlitis and periappendicular abscess.

Methods. This study analyzed the treatment outcomes in 84 patients with acute destructive appendicitis aged 18

to 79 years who were treated in the Department of Surgery No. 2 of the City Clinical Hospital No. 7 of Kazan between 2016 and 2021 years. According to the method for completion of surgical intervention, patients were divided into 2 groups, similar in age, duration of the disease and morphological changes in the appendix. In the comparison group, 54 patients had the surgical intervention completed by gauze-glove drainage of the appendix bed. In 30 patients of the main group, the appendix stump and the adjacent intestinal wall was covered with a Tachocomb plate. Then the VAC system with the Vivano device and supplies from “Hartmann Group” (Germany) was connected. The statistical significance of the differences between the indicators was assessed by using the Student's t-test.

Results. The analysis of the surgical techniques used showed that in the main group, postoperative wound complications decreased by 3 times (23.3% of patients, $p=0.04$), intra-abdominal fluid collections decreased by 2 times (6.7% of patients, $p=0.02$), the hospital lengths of stay decreased by 1.8 times ($p=0.02$) compared with the comparison group.

Conclusion. The use of ligature appendectomy in combination with plastic closure of the appendix stump with a TachoComb and the technology of local vacuum-assisted laparostomy in patients with destructive appendicitis complicated by periappendicular abscess contributes to a 3-fold reduction in wound postoperative complications and reduces the hospital lengths of stay in this group of patients by 1.8 times.

Keywords: acute appendicitis, typhlitis, periappendicular abscess, vacuum system, Vivano device, vacuum therapy.

For citation: Malkov I.S., Mamedov T.A., Shakirov M.I., Filippov V.A. Complicated destructive appendicitis: finding the optimal treatment method. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (5): 751–756. DOI: 10.17816/KMJ2021-751.

Актуальность. Среди хирургических заболеваний, требующих неотложного оперативного лечения, острый аппендицит, безусловно, занимает лидирующее место. В России количество аппендэктомий за последние 17 лет сократилось в 1,8 раза. Это привело к уменьшению количества летальных исходов в 2 раза, однако показатель летальности не изменился (0,13%) и в значительной степени не отличается от такового в других странах, как и уровень заболеваемости [1].

Последние десятилетия были ознаменованы использованием в клинической практике разнообразных методов хирургического лечения острого осложнённого аппендицита — от мини-инвазивных (лапароскопическая аппендэктомия, дренирование аппендикулярных абсцессов под лучевым контролем) до открытых и достаточно травматичных (лапаростомии, многократные ревизии и санации брюшной полости при распространённом гнойном перитоните) [2, 3].

Техника аппендэктомии, её этапы и детали достаточно подробно изложены в соответствующих руководствах [2, 4, 5]. Однако общепринятый лигатурно-инвагинационный способ обработки культи червеобразного отростка (аппендикса) может быть неприемлем в условиях инфильтративно-деструктивных изменений в стенке слепой кишки и основания аппендикса, так как кисетный шов, наложенный на ригидные ткани, прорезывается при затягивании [6, 7]. Предложенные альтернативные варианты перитонизации культи аппендикса при выраженном тифлите варьируют в широких преде-

лах — от простых инвагинирующих узловых швов, укреплённых подшиванием большого сальника, до клиновидного иссечения стенки купола слепой кишки с основанием червеобразного отростка с последующим ушиванием дефекта [8]. С целью профилактики несостоятельности швов культи червеобразного отростка в условиях выраженной инфильтрации купола слепой кишки предложен клеевой способ обработки культи [9].

Учитывая сложности перитонизации культи червеобразного отростка, рекомендуют использовать лигатурный метод аппендэктомии, как менее травматичный при выраженных инфильтративных изменениях купола слепой кишки [5]. Лигатурная аппендэктомия находит место и в проекте национальных клинических рекомендаций «Острый аппендицит у взрослых» (2020) [10].

Таким образом, проделав большой путь в поисках рациональных способов аппендэктомии при осложнённых формах острого аппендицита, проблема не нашла своего окончательного решения и продолжает оставаться актуальной на сегодняшний день.

Дренирование брюшной полости при остром аппендиците, осложнённом периаппендикулярным абсцессом, считали аксиомой в хирургии. Однако в последнее десятилетие отношение хирургов к установлению дренажей стало меняться. Причина видится в недостатках, присущих всем дренажам, — низкая эффективность вследствие выпадения фибрина на их стенках и быстрого отграничения от свободной брюшной полости.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и длительности заболевания

Показатель	Группа сравнения, n=54	Основная группа, n=30	p
Средний возраст, годы	43,0±16,0	39,8±14,4	0,16
Длительность заболевания, дни	2,1±0,5	2,2±0,3	0,49

Популярный среди хирургов сигарный дренаж Пенроуза, пропитываясь гнойным экссудатом, на 3-и сутки теряет свои дренажные свойства и превращается в пробку, которая препятствует оттоку. Не решила проблему адекватного дренирования и методика активной аспирации с помощью современных многоканальных дренажей. Процесс выпадения фибрина, как реакция организма на инородное тело, также ограничивает активно функционирующий дренаж от окружающих тканей [11, 12].

Вакуумную терапию на современном этапе считают инновационным методом лечения ран различной этиологии, ускоряющим течение раневого процесса. Этот метод позволяет комбинировать преимущества открытого и закрытого способов ведения ран [11–16].

Цель нашего исследования — анализ существующей практики хирургического лечения острого деструктивного аппендицита, осложнённого тифлитом и периаппендикулярным абсцессом.

Материал и методы исследования. Проведён анализ историй болезней пациентов, прооперированных в Городской клинической больнице №7 (ГАУЗ ГКБ №7) г. Казани с 2016 по 2021 г. по поводу острого аппендицита, осложнённого тифлитом и периаппендикулярным абсцессом.

Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 84 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет с острым деструктивным аппендицитом, находившихся на лечении в отделении хирургии №2 ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани. Ввиду выраженной инфильтрации купола слепой кишки во всех случаях производили открытую лигатурную аппендэктомия. По методу завершения хирургического вмешательства были выделены две группы больных.

У 54 пациентов (вошедших в группу сравнения) оперативное вмешательство завершали марлево-перчаточным дренированием ложа червеобразного отростка, поскольку была высокая вероятность несостоятельности культи аппендикса и существовала необходимость отграничения гнойного процесса от свободной

Таблица 2. Распределение больных по характеру морфологических изменений в червеобразном отростке

Группа	Гангренозный аппендицит	Гангренозно-перфоративный аппендицит	Всего
Сравнения	41	13	54
Основная	22	8	30
Всего	63	21	84

брюшной полости. Дренаж Пенроуза выводили через операционную рану. Дополнительно дренировали малый таз через контрапертуру трубчатым дренажем.

Средний возраст в группе сравнения составил 43,0±16,0 года. Мужчин было 37 (68,5%), женщин — 17 (31,5%). Средний срок заболевания до поступления в стационар 2,1±0,5 дня.

У 30 пациентов (вошедших в основную группу) культи червеобразного отростка с прилегающей кишечной стенкой закрывали тахокомбом. После этого подключали вакуумную систему с использованием аппарата Vivano и расходных материалов фирмы Hartman [Германия; положительное решение о выдаче патента на изобретение №2020136618/14(067475)]. Средний возраст в основной группе составил 39,8±14,4 года. Мужчин было 16 (53,3%), женщин — 14 (46,7%). Средний срок заболевания до поступления в стационар составил 2,2±0,3 дня.

Распределение пациентов по возрасту и длительности заболевания представлено в табл. 1.

Достоверных различий между группами по возрасту и срокам заболевания выявлено не было (см. табл. 1).

Операционный материал подвергали гистологическому исследованию. По данным из историй болезни, гистологическое исследование удалённых отростков показало, что в группе сравнения у 41 (76%) пациента был гангренозный аппендицит, у 13 (24%) — гангренозно-перфоративный; в основной группе у 22 (73%) пациентов был гангренозный аппендицит, у 8 (27%) — гангренозно-перфоративный. Распределение больных по характеру морфологических изменений в червеобразном отростке представлено в табл. 2.

Различия в группах по морфологическим изменениям в червеобразном отростке не имели статистической значимости.

В нашей клинике применяли технические параметры вак-терапии, предложенные Ю.В. Аверьяновой и соавт. (2016), с небольшими изменениями: максимальное давление 120 мм рт.ст. (в среднем 80 мм рт.ст.) создавали в циклическом режиме — 5 мин рабо-

Таблица 3. Частота и характер послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнения	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=54)	p
Нагноение послеоперационной раны	7 (23,3%)	38 (70,4%)	0,03
Инфильтраты брюшной полости	2 (6,7%)	7 (13%)	0,02
Спаечная кишечная непроходимость	—	3 (5,5%)	—
Кишечные свищи	—	4 (7,4%)	—
Эвентрация	—	2(3,7%)	—
Итого	9 (30%)	54 (100%)	0,04

Таблица 4. Оценка течения послеоперационного периода в сравниваемых группах

Основные критерии	Сроки после операции, сут		p
	Основная группа	Группа сравнения	
Продолжительность болевого синдрома	2,8±0,6	4,9±0,7	0,04
Восстановление двигательной активности кишечника	2,3±0,5	3,6±0,4	0,03
Самостоятельный подъём больного с постели	1,5±0,4	6,2±0,5	0,01
Сроки госпитализации	8,6±1,8	15,3±2,1	0,02

ты, 2 мин перерыва [16]. Перевязки выполняли 1 раз в 5 дней под внутривенным обезболиванием. Средняя продолжительность вакуумной терапии составляла 7,5±1,1 сут.

Продолжительность и интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде оценивали с использованием визуально-аналоговой шкалы боли [17].

Оценка статистической значимости различий между показателями выполнена путём подсчёта средних арифметических величин (M), стандартной ошибки (m) и диапазона изменений (min–max). Для статистической обработки данных применён параметрический t-критерий Стьюдента как метод оценки различия показателей. Вычисление данного критерия выполнено при помощи пакета программ MS Statistica 10.0 и Microsoft Excel 5.0, версия для Windows.

Результаты и обсуждение. Появление грануляций и сокращение размера раны мы отметили, как и другие авторы, уже в первые 7 дней применения вакуумной терапии [16]. В группе сравнения появление грануляций и сокращение раны происходило в среднем на 3,2±1,1 дня позже. Осложнения фиксировали, как правило, на 4–5-е сутки после операции.

Проведённое сравнительное исследование используемых методик операции показало, что в основной группе раневые послеоперационные осложнения встречались в 3 раза реже и составили 23,3%, образование инфильтратов брюшной полости происходило в 2 раза реже, сроки госпитализации сократились в 1,8 раза. Разница была статистически достоверной. Частота и характер послеоперационных осложнений представлены в табл. 3.

Лечение пациентов группы сравнения сопровождалось в 4 случаях образованием в послеоперационном периоде внутренних неполных каловых свищей, открывающихся в рану, потребовавших длительного лечения (от 14 сут до 2,5 мес). В основной группе данного осложнения не было. Также в ней не зарегистрированы ранняя спаечная кишечная непроходимость и эвентрация.

В табл. 4 дана сравнительная характеристика реабилитации больных в раннем послеоперационном периоде в зависимости от метода лечения.

Как видно из табл. 4, разработанный метод качественно изменил проблему ранней послеоперационной реабилитации пациентов, что подтверждается клиническим примером.

Больной Ф. доставлен 10.02.2021 машиной скорой помощи в приёмно-диагностическое отделение ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани с клинической картиной острого аппендицита через 2 сут от начала заболевания. Оперирован через 1 ч с момента поступления под общей анестезией.

Первоначально планировали выполнить лапароскопическую аппендэктомию. При лапароскопии в правой подвздошной ямке обнаружено до 40 мл мутного серозного экссудата. Купол слепой кишки прикрыт большим салником с налётом фибрина, находится в плотном инфильтрате, из которого выделение червеобразного отростка сочли нецелесообразным. В данном случае присутствовал периаппендикулярный абсцесс II степени.

Косым разрезом в правой подвздошной области послойно вскрыта брюшная полость. При выделении произошло вскрытие периаппендикулярного абсцесса. Выделилось 50 мл жидкого

гноя, который аспирирован. В полости абсцесса находился гангренозно изменённый червеобразный отросток, в стенке которого было перфоративное отверстие диаметром 3 мм.

Сосуды брыжеечки лигированы и пересечены. На основание аппендикса наложена нерасщепляющаяся лигатура. Произведена аппендэктомия. Выполнена аппликация пластиной тахокомба культи аппендикса с захватом прилегающей стенкой слепой кишки на 2 см. Контроль гемостаза. Через операционную рану установлена локальная вакуум-ассистированная лапаростома.

В первые 4 сут после операции по вакуумной системе аспирировалось от 30 до 40 мл серозно-гнойного экссудата. Пациент самостоятельно встал через 1 сут после операции и стал себя обслуживать. На фоне антибактериальной терапии температура тела нормализовалась на 3-и сутки, лабораторные анализы — на 4-е сутки. На этих сроках отпала необходимость введения обезболивающих препаратов. На 7-е сутки произведён контроль газового состава брюшной полости. Концентрация метана находилась в пределах допустимых значений.

Под премедикацией произведено удаление вакуумной системы, наложены вторичные швы через все слои операционной раны до подкожной жировой клетчатки. Кожа ушита редкими швами. На 8-е сутки больной выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение хирурга.

ВЫВОДЫ

1. Использование лигатурного метода аппендэктомии в сочетании с пластическим закрытием культи червеобразного отростка тахокомбом и технологии локальной вакуум-ассистированной лапаростомии у пациентов с деструктивным аппендицитом, осложнённым периаппендикулярным абсцессом, по сравнению с классическим марлево-перчаточным дренированием ложа червеобразного отростка позволяет в 3 раза уменьшить раневые послеоперационные осложнения ($p=0,04$).

2. Использование технологии локальной вакуум-ассистированной лапаростомии позволяет сократить сроки госпитализации у пациентов с острым аппендицитом, осложнённым тифлитом и периаппендикулярным абсцессом, по сравнению с классическим марлево-перчаточным дренированием ложа червеобразного отростка в 1,8 раза ($p=0,02$).

3. Лечебная эффективность метода вакуумной терапии у пациентов с острым аппендицитом, осложнённым тифлитом и периаппендику-

лярным абсцессом, позволяет рекомендовать её при осложнённых формах острого аппендицита.

Участие авторов. И.С.М. — руководитель работы; Т.А.М. и М.И.Ш. проводили исследования; Т.А.М. и В.А.Ф. отвечали за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревিশвили А.Ш., Фёдоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2019; (3): 88–97. [Revishvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Olovyanniy V.E. Emergency surgery in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; (3): 88–97. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia201903188.

2. Кригер А.Г., Фёдоров А.В., Воскресенский П.К., Дронов А.Ф. *Острый аппендицит*. М.: Медпрактика-М. 2002; 244 с. [Kriger A.G., Fedorov A.V., Voskresenskij P.K., Dronov A.F. *Ostryj appendicit*. (Acute appendicitis.) М.: Medpraktika-M. 2002; 244 p. (In Russ.)]

3. Ярцев П.А., Ермолов А.С., Пахомова Г.В., Гуляев А.А., Левитский В.Д. Лапароскопия в диагностике и лечении острого аппендицита. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2010; (4): 21–25. [Iartsev P.A., Ermolov A.S., Pakhomova G.V., Guliaev A.A., Levitskiy V.D. Laparoscopy for the diagnostic and treatment of the acute appendicitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2010; (4): 21–25. (In Russ.)]

4. Колесов В.И. *Клиника и лечение острого аппендицита*. Л.: Медгиз. 1959; 290 с. [Kolesov V.I. *Klinika i lechenie ostrogo appendicita*. (Clinic and treatment of acute appendicitis.) L.: Medgiz. 1959; 290 p. (In Russ.)]

5. *Руководство по неотложной хирургии*. Под ред. В.С. Савельева. М.: Триада-Х. 2005; 640 с. [*Rukovodstvo po neotložnoj hirurgii*. (Emergency surgery manual.) Ed. by V.S. Savel'ev. М.: Triada-H. 2005; 640 p. (In Russ.)]

6. Коморовский Ю.Т. Перитонизация или экстреперитонизация «трудной» культи червеобразного отростка? *Клин. хир.* 1982; (4): 54–57. [Komorovskij Ju.T. Peritonization or extraperitonization of the “difficult” stump of the appendix? *Klinicheskaya khirurgiya* 1982; (4): 54–57. (In Russ.)]

7. Саидханов А.С., Каримов Г.З. Аппендэктомия при распространении воспалительной инфильтрации тканей на купол слепой кишки. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 1989; (10): 117–120. [Saidhanov A.S., Karimov G.Z. Appendectomy in the spread of inflammatory infiltration on the dome of the cecum. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1989; (10): 117–120. (In Russ.)]

8. Татти Я.Я., Ванюкова О.В. Перитонизация культи червеобразного отростка при воспалительной инфильтрации купола слепой кишки. *Вестн. хир.* 2001; 160 (3): 79–80. [Tatti Ja.Ja., Vanjukova O.V. Peritonization of the appendix stump during inflammatory infiltration of the caecum dome. *Vestn. hirurgii*. 2001; 160 (3): 79–80. (In Russ.)]

9. Гатауллин Н.Г., Плечев В.В., Нартайлаков М.А., Корнилаев П.Г. Шовно-клеевой способ обработки куль-

ти червеобразного отростка. *Клин. хир.* 1988; (4): 75–79. [Gataullin N.G., Plechev V.V., Nartajakov M.A., Kornilaev P.G. Suture-adhesive method of processing the stump of the appendix. *Klin. hir.* 1988; (4): 75–79. (In Russ.)]

10. *Острый аппендицит у взрослых.* Клинические рекомендации. 2020; 42 с. <http://xn---9sdbdeyx7bdduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/-ostriy-i-apendicit-u-vzroslyh-2020.html> (дата обращения: 02.03.2021). [*Acute appendicitis in adults.* Clinical recommendations. 2020; 42 p. <http://xn---9sdbdeyx7bdduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/-ostriy-i-apendicit-u-vzroslyh-2020.html> (access date: 02.03.2021). (In Russ.)]

11. Шуркалин Б.К., Фаллер А.П., Горский В.А. Хирургические аспекты лечения распространённого перитонита. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2007; (2): 24–28. [Shurkalin B.K., Faller A.P., Gorskiy V.A. Surgical aspects of the treatment of generalized peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2007; (2): 24–28. (In Russ.)]

12. Оболенский В.Н., Ермолов А.А., Аронов Л.С., Родоман Г.В., Серов Р.А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2012; (12): 50–55. [Obolenskiy V.N., Ermolov A.A., Aronov L.S., Rodoman G.V., Serov R.A. The application of topical negative pressure in the complex treatment of acute suppurative diseases of soft tissues. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2012; (12): 50–55. (In Russ.)]

13. D'Hondt M., D'Haeninck A., Dedrye L., Penninckx F., Aerts R. Can vacuum-assisted closure and in-

stillation therapy (VAC-Instill therapy) play a role in the treatment of the infected open abdomen? *Techniques in coloproctol.* 2011; 15 (1): 75–77. DOI: 10.1007/s10151-010-0662-4.

14. Barker D.E., Green J.M., Maxwell R.A., Smith P.W., Mejia V.A., Dart B.W., Burns R.P. Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular surgical patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204 (5): 784–792. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.039.

15. Vargo D. Negative pressure wound therapy in the prevention of wound infection in high risk abdominal wound closures. *Am. J. Surg.* 2012; 204 (6): 1021–1024. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.004.

16. Аверьянова Ю.В., Макаров С.П., Степанов А.Э., Разумовский А.Ю., Васильев К.Г. Возможности вакуум-терапии при лечении осложнённых ран передней брюшной стенки и кишечных свищей у детей. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2016; (2): 39–44. [Aver'yanova Yu.V., Makarov S.P., Stepanov A.E., Razumovsky A.Yu., Vasiliev K.G. Vacuum-therapy for complicated anterior abdominal wall wounds and intestinal fistulas in children. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016; (2): 39–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2016239-44.

17. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Аскеров Э.М., Беляк М.А., Пахомов М.А., Морозова А.Д., Шишкин Н.В. О возможности использования шкал боли в условиях стационара. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2020; (4): 147. [Morozov A.M., Sergeev A.N., Zhukov S.V., Askerov E.M., Belyak M.A., Pakhomov M.A., Morozova A.D., Shishkin N.V. About the possibility of using scales of pain in the conditions of a hospital. *Modern problems of science and education.* 2020; (4): 147. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29862.

Регионарные лимфатические узлы и гематогенное метастазирование рака

Дмитрий Эдуардович Цыплаков*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Морфологическое изучение кровеносного микроциркуляторного русла регионарных к раковой опухоли лимфатических узлов как возможного пути дополнительного или альтернативного метастазирования. **Методы.** Были изучены лимфатические узлы 150 онкологических больных (всего 1263 узла), регионарные к раку различной локализации. Изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, пиронином по Браше, толудиновым синим и по пикро-Маллори. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных антител против пан-цитокератинов, CD31, коллагена IV типа, CD3, CD20 и CD68. При помощи морфометрической сетки определяли площадь метастазов в лимфатических узлах, в зависимости от величины которой были выделены четыре группы исследования. Кроме того, в каждой группе учитывали характер иммуноморфологических реакций лимфатических узлов.

Результаты. Установлено, что, кровеносное микроциркуляторное русло лимфатических узлов может вовлекаться в метастатический процесс наряду с лимфатическими путями. При этом происходят снижение функциональной активности сосудистых стенок и нарушение реологических свойств крови, что сопровождается отложением внутри- и внесосудистого фибрина. На гематогенное метастазирование во многом влияет состояние синусов лимфатических узлов, в которых обнаруживается кровь, а в ряде наблюдений — экспрессия CD31 (маркёра кровеносного эндотелия). Гематогенная диссеминация рака чаще начинается после появления метастазов в лимфатических узлах. При этом чем больше объём поражения лимфатических узлов, тем чаще клетки опухоли присутствуют в кровеносных сосудах. Кроме того, было выявлено изолированное поражение кровеносного микроциркуляторного русла с наличием клеток опухоли в экстранодальных сосудах при отсутствии метастазов в самом лимфатическом узле. Отмечено, что инвазия клеток опухоли в кровеносное микроциркуляторное русло зависела от характера иммуноморфологических реакций лимфатических узлов.

Вывод. Кровеносное микроциркуляторное русло регионарных лимфатических узлов может быть как дополнительным, так и альтернативным путём лимфогенного метастазирования рака; при этом сосудистая инвазия сопровождается нарушениями микроциркуляции и зависит от объёма метастазов и характера иммуноморфологических реакций лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак, регионарные лимфатические узлы, гематогенное метастазирование, морфологическое исследование.

Для цитирования: Цыплаков Д.Э. Регионарные лимфатические узлы и гематогенное метастазирование рака. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 757–764. DOI: 10.17816/KMJ2021-757.

Regional lymph nodes and hematogenous metastasis of cancer

D.E. Tsyplakov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. Morphological study of the microvasculature of regional lymph nodes in relation to the cancer of the lymph nodes as possible additional or alternative metastasis pathways.

Methods. The lymph nodes of 150 cancer patients (1263 nodes in total), regional to cancer of various localization, were studied. Histological sections staining with hematoxylin and eosin by Van-Gieson's method, pyronine by

Brachet's method, toluidine blue and picro-Mallory were prepared. An immunohistochemical study was performed using monoclonal antibodies to pan-cytokeratins, CD31, type IV collagen, CD3, CD20, and CD68. The area of metastases to the lymph nodes was determined by using a morphometric grid and used to identify the four study groups. In addition, the immunomorphological reactions of the lymph nodes were taken into account in each group.

Results. It was identified that the microvasculature of the lymph nodes can be involved in the metastatic process along with the lymphatic pathways. At the same time, there is a decrease in vascular wall function and violation of the rheological properties of blood, accompanied by the deposition of intra- and extravascular fibrin. Hematogenous metastasis is largely influenced by the state of lymph node sinuses, in which blood is found, and in some observations — by the expression of CD31 (a marker of blood endothelium). Hematogenous dissemination of cancer often begins after the appearance of lymph node metastases. The greater the anatomical extent of lymph node metastases, the more often tumor cells are present in the blood vessels. In addition, an isolated lesion of the microvasculature with the presence of tumor cells in the extranodal vessels without metastases in the lymph node itself was revealed. It was observed that the invasion of tumor cells into the microvasculature depended on the immunomorphological reactions of the lymph nodes.

Conclusion. The microvasculature of regional lymph nodes can be both an additional and an alternative lymphogenous metastasis pathway of cancer; at the same time, vascular invasion is accompanied by microcirculation disorders and depends on the volume of metastases and the immunomorphological reactions of the lymph nodes.

Keywords: cancer, regional lymph nodes, hematogenous metastasis, morphological examination.

For citation: Tsyplakov D.E. Regional lymph nodes and hematogenous metastasis of cancer. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 757–764. DOI: 10.17816/KMJ2021-757.

Состояние регионарных к раковой опухоли лимфатических узлов (ЛУ) служит важнейшим критерием при определении тактики хирургического вмешательства, в частности для определения объёма лимфодиссекции [1]. Кроме того, прогноз заболевания во многом определяется отсутствием или наличием метастазов, их размером и характером иммуноморфологических реакций ЛУ [2].

Лимфогенный путь метастазирования достаточно подробно изучен. Так, установлено [3], что опухолевые клетки попадают в ЛУ через приносящие лимфатические сосуды, затем проникают в краевой синус и оттуда распространяются по промежуточным синусам на корковое, а потом мозговое вещество. В дальнейшем метастазы появляются в эфферентных лимфатических сосудах и распространяются далее по лимфатической системе. В то же время, нельзя игнорировать наличие в ЛУ хорошо развитой системы кровеносного микроциркуляторного русла, которая может сообщаться с лимфатическими путями через краевой синус и интранодальные вены.

О тесной взаимосвязи лимфатической и кровеносной систем ЛУ свидетельствует тот факт, что в определённых условиях происходит сосудистая трансформация синусов с образованием анастомозирующих каналов, выстланных эндотелием, имеющим признаки, характерные для кровеносных сосудов [4]. Данное явление может наблюдаться и в ЛУ, регионарных к раковой опухоли. Кроме того, известно, что в ЛУ

при развитии рака возникают выраженные микроциркуляторные расстройства, нарастающие в процессе метастазирования [5]. Таким образом, нельзя исключить возможность гематогенного распространения опухоли из регионарных ЛУ.

Цель настоящего исследования — морфологическое изучение кровеносного микроциркуляторного русла регионарных к раковой опухоли ЛУ как возможного пути дополнительного или альтернативного метастазирования.

Были изучены ЛУ 150 онкологических больных (всего 1263 ЛУ), регионарные к раку желудка, лёгкого, молочной железы, толстой кишки и пищевода. Использовали как операционный материал, так и полученный из архива парафиновых блоков Казанского республиканского онкологического центра. В качестве контроля послужили ЛУ соответствующих локализаций 10 практически здоровых людей, погибших от случайных причин (судебно-медицинские вскрытия).

Свежий материал фиксировали в 10% нейтральном формалине по Лилли или жидкости Боуэна. Согласно общепринятой методике [6], после соответствующей проводки образцов, обезвоживания и заливки в парафин изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, пиронином по Браше и толуидиновым синим. Применяли модифицированную окраску пикро-Маллори на фибрин [7], позволяющую дифференцировать его на «молодой», «зрелый» и «старый». Иммуногистохимическое

Таблица 1. Характеристика первых антител

Антиген	Клон	Специфичность	Рабочее разведение	Фирма-производитель
Пан-цитокератины	AE1/AE3	Эпителиальные клетки	1:300	Lab Vision
CD31	9611	Эндотелий кровеносных сосудов	1:20	BioGenex
Коллаген IV	RHM-12 + CIV22	Базальные мембраны	1:150	Lab Vision
CD3	SP7	Т-лимфоциты	1:150	Lab Vision
CD20	L26	В-лимфоциты	1:250	Lab Vision
CD68	PGM1	Макрофаги	1:200	BioGenex

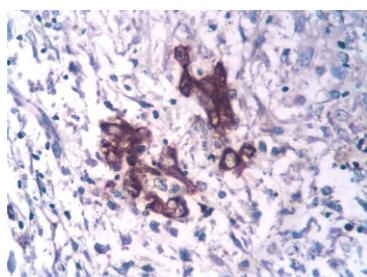


Рис. 1. Изолированные клетки опухоли и их кластеры. Реакция с моноклональными антителами против пан-цитокератинов. LSAB-метод с докраской гематоксилином. $\times 400$

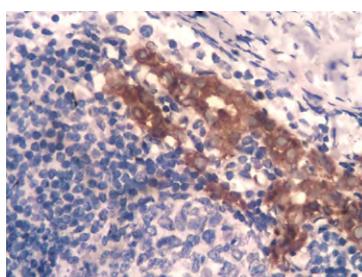


Рис. 2. Микрометастаз в субкапсулярном синусе. Реакция с моноклональными антителами против пан-цитокератинов. LSAB-метод с докраской гематоксилином. $\times 400$

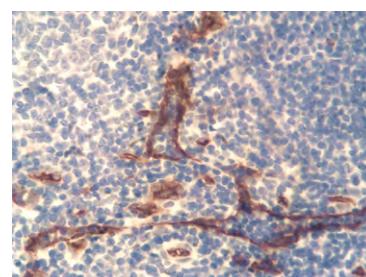


Рис. 3. Экспрессия CD31 в эндотелии кровеносных сосудов. LSAB-метод с докраской гематоксилином. $\times 400$

исследование [8] проводили с помощью набора моноклональных антител (МКАТ), характеристика которых представлена в табл. 1.

Связывание первых антител с клеточными и структурными элементами проводили при помощи стандартного биотин-стрептавидин-пероксидазного метода (DAKO: LSAB[®] + System-HRP, код K0690) с диаминобензидином в качестве хромогена и дополнительной окраской гематоксилином Майера. При помощи морфометрической сетки случайного шага [9] определяли площадь метастазов в ЛУ.

Для исследования были выделены следующие группы:

- 1) непоражённые ЛУ;
- 2) ЛУ с наличием изолированных клеток опухоли или их кластеров;
- 3) ЛУ с микрометастазами (менее 10% площади ЛУ);
- 4) ЛУ с метастазами различного объёма (более 10% площади ЛУ);
- 5) тотальное замещение ЛУ метастазами.

Кроме того, в каждой группе учитывали характер иммуноморфологических реакций ЛУ:

- 1) паракортикальная гиперплазия с высоким содержанием Т-клеток;
- 2) фолликулярная гиперплазия с высоким содержанием В-клеток и плазматизацией;

3) синусный гистиоцитоз с высоким содержанием макрофагов;

4) нестимулированный ЛУ без морфологических проявлений иммунного ответа.

В результате изготовления серийных срезов с реакцией МКАТ против пан-цитокератинов был выявлен 551 непоражённый ЛУ, 38 — с наличием изолированных клеток опухоли или их кластеров (рис. 1), 122 — с микрометастазами (рис. 2), 479 — с метастазами различного объёма и 73 ЛУ, полностью замещённых опухолевой тканью. В двух последних случаях метастазы хорошо определялись и без иммуногистохимического исследования. Сеть кровеносного микроциркуляторного русла ЛУ выявлялась по экспрессии МКАТ против CD31 в эндотелии и против коллагена IV типа в базальных мембранах сосудов (рис. 3).

Во всех наблюдениях в той или иной степени были выражены микроциркуляторные расстройства, прогрессировавшие в зависимости от степени метастатического поражения ЛУ. Сосуды были полнокровны, стенки их отёчны, зачастую с явлениями мукоидного набухания. Нарушалась нормальная структура эндотелиальной выстилки и базальных мембран, что определялось с помощью МКАТ против CD31 и коллагена IV типа. В 289 ЛУ (22,88% всех на-

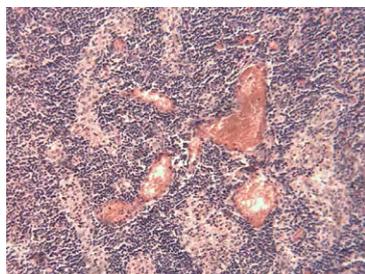


Рис. 4. Синусы, заполненные кровью. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

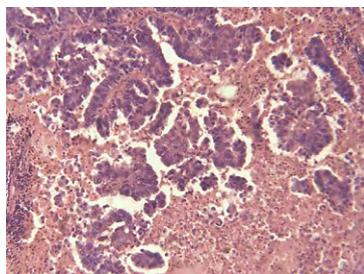


Рис. 5. Конгломераты опухолевых клеток среди эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

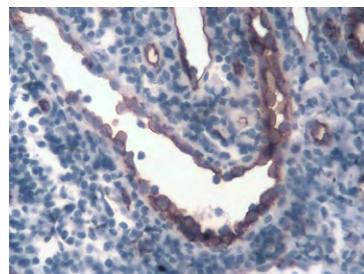


Рис. 6. Экспрессия CD31 в эндотелии синуса. LSAB-метод с докраской гематоксилином. $\times 400$

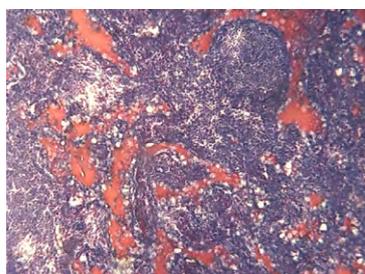


Рис. 7. Синусы, содержащие фибрин. Окраска по пикро-Маллори. $\times 200$

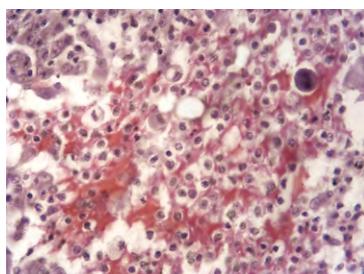


Рис. 8. Клетки опухоли и лимфатического узла в окружении внесосудистого фибрина. Окраска по пикро-Маллори. $\times 200$

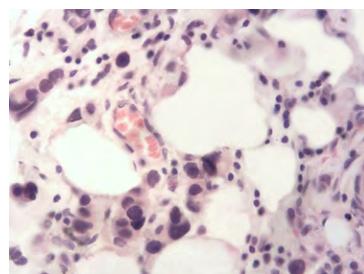


Рис. 9. Клетки опухоли в окружающей фиброзно-жировой клетчатке и экстранодальных кровеносных сосудах лимфатического узла, свободного от метастазов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

блюдений) синусы содержали кровь, что никогда не обнаруживалось в норме (рис. 4). Часто, особенно при наличии в ЛУ крупных метастазов, массы эритроцитов располагались в лимфоидной ткани вне сосудов или синусов. В участках таких кровоизлияний находились конгломераты опухолевых клеток (рис. 5). При этом в ряде случаев эндотелий синусов давал положительную реакцию с МКАТ против CD31 — эндотелиального маркера кровеносных сосудов (рис. 6).

Как в просвете кровеносных сосудов, так и за его пределами происходило отложение фибрина, объём которого увеличивался соответственно этапам метастазирования в ЛУ. Иногда, ещё до появления метастазов в ЛУ, фибрин обнаруживался в значительном количестве и в синусах (рис. 7). При наличии крупных метастазов и тотальном поражении ЛУ фибрин окружал клетки как опухоли, так и ЛУ, зачастую отграничивая их друг от друга (рис. 8).

Изучение метастатического поражения кровеносного микроциркуляторного русла выявило 2 (0,36%) случая наличия клеток опухоли в окружающей фиброзно-жировой клетчатке и экстранодальных сосудах ЛУ, свободных от метастазов (рис. 9, диаграмма 1). Гистологическая картина самого ЛУ при этом была без

морфологических проявлений иммунного ответа — паракортикальной и фолликулярной гиперплазии или синусного гистиоцитоза (диаграмма 2).

При наличии в ЛУ изолированных клеток опухоли эти клетки были выявлены в просвете интранодального кровеносного сосуда в одном наблюдении. ЛУ при этом также не имел признаков антигенной стимуляции.

При появлении микрометастазов в ЛУ поражение кровеносного микроциркуляторного русла определено в 4 (3,28%) случаях. Во всех наблюдениях это были интранодальные сосуды коркового вещества (рис. 10). Иммуноморфологическая картина в одном наблюдении соответствовала нестимулированному ЛУ, а в других трёх случаях имела место фолликулярная гиперплазия с высоким содержанием В-клеток и плазматизацией. Это несмотря на то, что в ЛУ без метастазов, с наличием изолированных клеток опухоли и их кластеров, а также микрометастазов в большинстве случаев наблюдались паракортикальная гиперплазия и синусный гистиоцитоз, и ни в одном наблюдении при такой картине ЛУ не было инвазии клеток опухоли в кровеносные сосуды.

Наличие метастазов различного объёма, занимающих площадь более 10% среза ЛУ, значительно увеличивало частоту вовлече-

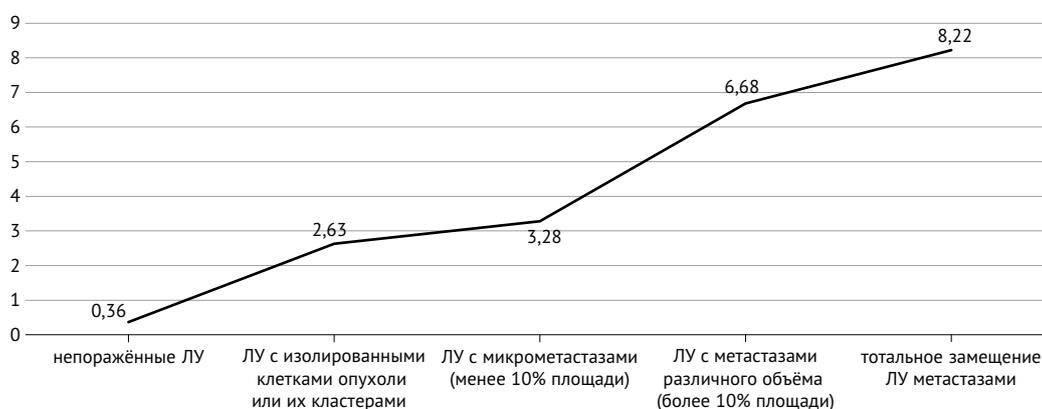


Диаграмма 1. Частота поражения кровеносного микроциркуляторного русла лимфатических узлов (ЛУ) на различных этапах метастазирования (%)



Диаграмма 2. Частота поражения кровеносного микроциркуляторного русла лимфатических узлов (ЛУ) в зависимости от характера иммуноморфологических реакций (%)

ния в метастатический процесс кровеносного микроциркуляторного русла. Так, в просвете сосудов, преимущественно интранодальных, опухолевые клетки обнаруживались в 32 (6,68%) из 479 ЛУ. Метастазы чаще всего проникали в вены коркового вещества из субкапсулярного синуса (рис. 11), реже в сосуды мозгового вещества из промежуточных синусов (рис. 12), что происходило на фоне углубления микроциркуляторных расстройств и сопровождалось отложением внутри- и внесосудистого фибрина.

Особо следует отметить тот факт, что в сети из фибрина часто находились опухолевые клетки в просвете кровеносных сосудов (рис. 13).

Оценка иммуноморфологических реакций ЛУ показала, что вовлечение в метастатический процесс кровеносного микроциркуляторного русла в половине всех наблюдений (50,00%) происходило при фолликулярной гиперплазии с высоким содержанием В-клеток и плазматизацией или при нестимулированном ЛУ (37,50%). Значительно реже имели место паракортикальная гиперплазия с высоким содержанием Т-клеток (3,13%) и синусный гистиоцитоз с высоким содержанием макрофагов (9,38%). Подобная морфологическая картина была характерна и

для всех ЛУ данной группы вне зависимости от вовлечения сосудов. При наличии метастазов чаще преобладали проявления гуморальных иммунных реакций. Так, гиперплазированные фолликулы с крупными реактивными центрами сохранялись даже в плотном окружении опухолевой ткани.

При тотальном замещении ЛУ метастазами кровеносные сосуды были поражены уже в 8,22% наблюдений (рис. 14). При этом их зачастую было трудно отличить от синусов, поскольку они не только содержали эритроциты, но в ряде случаев экспрессировали МКАТ против CD31.

Таким образом, как показали наши исследования, кровеносное микроциркуляторное русло ЛУ может быть вовлечено в метастатический процесс наряду с лимфатическими путями. Ранее было показано [10], что сосуды в ЛУ, регионарных к раковой опухоли, резко полнокровны, просвет их расширен, стенки отёчны, с низкой фосфатазной активностью и явлениями мукоидного набухания. Также нарушена структура ретикулиновых волокон и эластических мембран.

Наряду с этими изменениями, характеризующими снижение функциональной активности

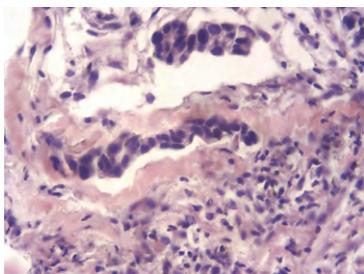


Рис. 10. Клетки опухоли в просвете интранодальных кровеносных сосудов лимфатического узла с микрометастазами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

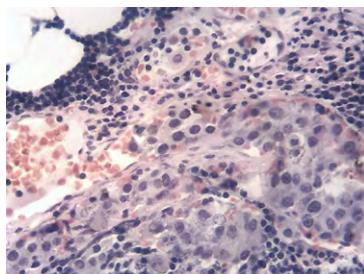


Рис. 11. Проникновение клеток опухоли в вены коркового вещества из субкапсулярного синуса. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

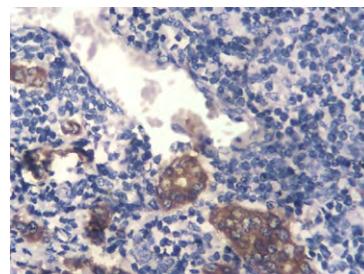


Рис. 12. Проникновение клеток опухоли в сосуды мозгового вещества из промежуточных синусов. Реакция с моноклональными антителами против пан-цитокератинов. LSAB-метод с докраской гематоксилином. $\times 400$

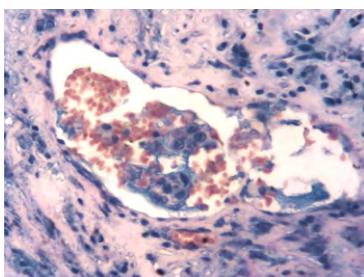


Рис. 13. Опухолевые клетки в просвете кровеносного сосуда, находящиеся в сети из фибрина. Окраска по пикро-Маллори. $\times 400$

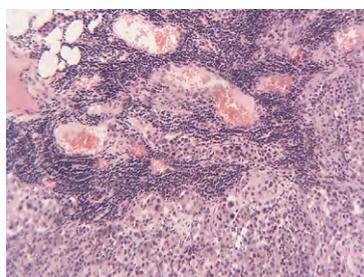


Рис. 14. Клетки опухоли в просвете синусов и кровеносных сосудов лимфатического узла, замещённого метастазами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

сосудистых стенок, происходит нарушение реологических свойств крови, намечается тенденция к внутрисосудистому свёртыванию, о чём свидетельствует отложение фибрина в просвете сосудов. Кроме того, массы фибрина располагаются и экстравакулярно в лимфоидной ткани.

Установлено [11], что эти процессы прогрессируют в зависимости от стадии заболевания, а фибрин способствует закреплению в ЛУ метастазов, обеспечивая консолидацию и питание клеток опухоли, а также предохраняя их от цитотоксического действия иммунокомпетентных клеток ЛУ. Однако в предыдущих исследованиях подобные микроциркуляторные расстройства не рассматривали в плане гематогенного метастазирования. Как нам удалось установить, описанные изменения кровеносного микроциркуляторного русла ЛУ сопровождаются появлением клеток опухоли в кровеносных сосудах.

На гематогенное метастазирование во многом влияет состояние синусов ЛУ. Как уже было указано, кровеносное микроциркуляторное русло ЛУ через интранодальные вены связано с субкапсулярным синусом. Кроме того, при развитии рака синусы могут подвергаться сосудистой трансформации и содержать мас-

сы эритроцитов. Т. Yin и соавт. [12] в результате исследования 1322 ЛУ при раке желудка в 809 случаях обнаружили синусы, содержащие кровь, которая отсутствовала в ЛУ здоровых людей. При этом синусы в ряде наблюдений экспрессировали CD31 — маркёр кровеносного эндотелия. В нашем исследовании мы также обнаружили наличие масс эритроцитов в синусах, хотя и в меньшем числе наблюдений (289 ЛУ из 1263). Установлена и сосудистая трансформация синусов с экспрессией МКАТ против CD31. Наличие клеток опухоли в кровеносных сосудах, как правило, сопровождалось подобными изменениями синусов. Мы полностью разделяем точку зрения Т. Yin и соавт., что лимфогенный и гематогенный пути метастазирования взаимосвязаны и неразрывны.

Особого обсуждения требует вопрос о возможности альтернативного гематогенного метастазирования через ЛУ. Согласно экспериментальным данным, здесь возможно два варианта:

1) опухолевые клетки, не задерживаясь в ЛУ, проникают в систему кровообращения и формируют отдалённые метастазы;

2) сначала метастаз формируется в ЛУ, а уже затем через экстранодальные вены происходит гематогенная диссеминация.

Большинство исследователей склоняются ко второму варианту. Так, A. Coste и соавт. [13] при изучении метастазирования рака молочной железы у мышей доказали, что ЛУ способны к гематогенной диссеминации раковых клеток в отдалённые участки. E.R. Pereira и соавт. [14] при изучении той же локализации рака у мышей обнаружили, что опухолевые клетки могут проникать в местные кровеносные сосуды внутри ЛУ, выходить из него, поступать в систему кровообращения, а затем колонизировать лёгкое. Механизм такого метастазирования обусловлен тем, что экстранодальные вены сообщаются с интранодальными через ветви, проникающие в капсулу ЛУ, а опухолевые клетки из краевого синуса попадают в эти сообщающиеся вены и далее гематогенно распространяются.

На основании проведённых исследований мы также считаем, что гематогенная диссеминация рака чаще начинается после появления метастазов в ЛУ. При этом чем больше объём поражения ЛУ, тем чаще клетки опухоли присутствуют в кровеносных сосудах. Так, при наличии в ЛУ единичных опухолевых клеток инвазия кровеносного микроциркуляторного русла произошла в 2,63% случаев, при наличии микрометастазов — в 3,28%, крупных метастазов — в 6,68%, при тотальном замещении ЛУ — в 8,22%.

В то же время нельзя исключать возможность проникновения клеток опухоли в систему кровообращения без их закрепления в ЛУ. Мы выявили изолированное поражение кровеносного микроциркуляторного русла с наличием клеток опухоли в экстранодальных сосудах при отсутствии метастазов в самом ЛУ только в 2 (0,36%) случаях. Однако этот факт нельзя игнорировать, особенно при исследовании сторожевого, или сигнального, ЛУ, от состояния которого зависит объём лимфодиссекции [15]. Так, полученные T. Kodama и соавт. [16] данные свидетельствуют о возможности гематогенного метастазирования из ЛУ на ранней стадии заболевания, когда не удаётся обнаружить клетки опухоли в ЛУ путём стандартной диагностической визуализации или аспирационной биопсии. Авторы делают вывод, что ложно оценённый как N0 ЛУ может быть источником гематогенного метастазирования.

Изучение характера иммуноморфологических реакций ЛУ показало, что инвазия клеток опухоли в кровеносное микроциркуляторное русло происходило либо при нестимулированном ЛУ (37,50%), либо при наличии фолликулярной гиперплазии с высоким содер-

жением В-клеток и плазматизацией (50,0%). Значительно реже имели место паракортикальная гиперплазия с высоким содержанием Т-клеток (3,13%) и синусный гистиоцитоз с высоким содержанием макрофагов (9,38%). Это обусловлено тем фактом, что Т-клеточная и макрофагальная реакции способны предотвращать или сдерживать процесс метастазирования, а высокая активность В-лимфоцитов с плазматизацией может ему способствовать за счёт блокирующего действия гуморальных антител на цитотоксичность клеток-эффекторов [17]. Таким образом, при оценке поражения кровеносного микроциркуляторного русла ЛУ необходимо оценивать и реакцию окружающей лимфоидной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Кровеносное микроциркуляторное русло регионарных лимфатических узлов может быть как дополнительным, так и альтернативным путём лимфогенного метастазирования рака.

2. Частота сосудистой инвазии возрастает с увеличением объёма метастазов в лимфатическом узле.

3. Появление клеток опухоли в кровеносных сосудах сопровождается нарушениями микроциркуляции и зависит от характера иммуноморфологических реакций лимфатического узла.

4. Наличие клеток опухоли в кровеносных сосудах возможно при их отсутствии в лимфатических сосудах и синусах лимфатического узла.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim H.J., Choi G.S. Clinical implications of lymph node metastasis in colorectal cancer: Current status and future perspectives. *Ann. Coloproctol.* 2019; 35 (3): 109–117. DOI: 10.3393/ac.2019.06.122019.

2. Бажанов А.Б., Цыплаков Д.Э. Состояние регионарных лимфатических узлов и прогноз при раке желудка. *Казанский мед. ж.* 2017; 98 (3): 328–333. [Bazhanov A.B., Tsyplakov D.E. State of regional lymph nodes and prognosis in stomach cancer. *Kazan Medical Journal.* 2017; 98 (3): 328–333. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-328.

3. Carr I. Lymphatic metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1983; 2 (3): 307–317. DOI: 10.1007/BF00048483.

4. Basha B.M., Hsi E.D. Immunohistochemical analysis of endothelial cells in vascular transformation of lymph node sinuses: Vascular or lymphatic differentiation? *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2019; 27 (6): 482–489. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000661.

5. Цыплаков Д.Э. Изменения микроциркуляторного русла регионарных лимфатических узлов в процес-

- се метастазирования рака. *Казанский мед. ж.* 1987; (1): 29–31. [Tsyplakov D.E. Changes in the microvasculature of regional lymph nodes in the process of cancer metastasis. *Kazan Medical Journal.* 1987; (1): 29–31. (In Russ.)]
6. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. *Микроскопическая техника*. М.: Медицина. 1996; 544 с. [Sarkisov D.S., Petrov Yu.L. *Mikroskopicheskaya tekhnika*. (Microscopic technique.) М.: Meditsina. 1996; 544 p. (In Russ.)]
7. Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. Методика для определения «возраста» фибрина при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. *Архив патол.* 1984; (8): 72–75. [Zerbino D.D., Lukasevich L.L. Method for determining the “age” of fibrin in the syndrome of disseminated intravascular blood coagulation. *Arkhiv patologii.* 1984; (8): 72–75. (In Russ.)]
8. Петров С.В., Райхлин Н.Т. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. Казань: DESIGNstudio «RED». 2012; 624 с. [Petrov S.V., Raykhlin N.T. *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka*. (Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors.) Kazan: DESIGNstudio “RED”. 2012; 624 p. (In Russ.)]
9. Стефанов С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство ускоренного измерения элементов морфогенеза. *Цитология*. 1974; (6): 785–787. [Stefanov S.B. Morphometric grid of random step as a means of accelerated measurement of morphogenetic elements. *Tsitologiya.* 1974; (6): 785–787. (In Russ.)]
10. Цыплаков Д.Э., Зиганшина Л.Е. Роль микроциркуляторных факторов в метастазировании рака. *Вопр. онкол.* 1988; (8): 932–936. [Tsyplakov D.E., Ziganshina L.E. The role of microcirculatory factors in cancer metastasis. *Voprosy onkologii.* 1988; (8): 932–936. (In Russ.)]
11. Цыплаков Д.Э., Петров С.В. Влияние кровеносного микроциркуляторного русла на клеточный иммунный ответ в лимфатических узлах, регионарных к раковой опухоли (иммуногистохимическое и ультраструктурное исследование). *Гематол. и трансфузиол.* 1995; (6): 3–7. [Tsyplakov D.E., Petrov S.V. Effect of the microvasculature on the cellular immune response in the lymph nodes regional to the cancer (immunohistochemical and ultrastructural study). *Gematologiya i transfuziologiya.* 1995; (6): 3–7. (In Russ.)]
12. Yin T., Ji X.L., Shen M.S. Relationship between lymph node sinuses with blood and lymphatic metastasis of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (1): 40–43. DOI: 10.3748/wjg.v9.i1.40.
13. Coste A., Karagiannis G.S., Wang Y., Xue E.A., Lin Y., Skobe M., Jones J.G., Oktay M.H., Condeelis J.S., Entenberg D. Hematogenous dissemination of breast cancer cells from lymph nodes is mediated by tumor microenvironment of metastasis doorways. *Front. Oncol.* 2020; 10: 571100. DOI: 10.3389/fonc.2020.571100.
14. Pereira E.R., Kedrin D., Seano G., Gautier O., Meijer E., Jones D., Chin S.M., Kitahara S., Bouta E.M., Chang J., Beech E., Jeong H.S., Carroll M.C., Taghian A.G., Padera T.P. Lymph node metastases can invade local blood vessels, exit the node, and colonize distant organs in mice. *Science.* 2018; 359 (6382): 1403–1407. DOI: 10.1126/science.aal3622.
15. Okur O., Sagiroglu J., Kir G., Bulut N., Alimoglu O. Diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in determining the axillary lymph node metastasis. *J. Can. Res. Ther.* 2020; 16 (6): 1265–1268. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1122_19.
16. Kodama T., Mori S., Nose M. Tumor cell invasion from the marginal sinus into extranodal veins during early-stage lymph node metastasis can be a starting point for hematogenous metastasis. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2018; 4: 56. DOI: 10.20517/2394-4722.2018.61.
17. Цыплаков Д.Э., Бажанов А.Б. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование регионарных лимфатических узлов при раке желудка. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (6): 971–978. [Tsyplakov D.E., Bazhanov A.B. Morphometric and immunohistochemical study of regional lymph nodes in gastric cancer. *Kazan Medical Journal.* 2015; 96 (6): 971–978. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-971.

Показатели перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы в оценке развития метаболических нарушений при алиментарно- конституциональном ожирении

Татьяна Владимировна Никишова^{1*}, Ирина Алексеевна Курникова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Оценить эффективность показателей перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы в ранней диагностике метаболических нарушений.

Методы. В исследование включены 269 женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением. Группу контроля составили 35 женщин. Обследование включало определение типа ожирения, процентного содержания жировой ткани, уровня гликемии и индекса инсулинорезистентности, биохимических маркеров липидов, гормонов (лептина и инсулина), малонового диальдегида и активности ферментов (пероксидазы и каталазы). Статистическую значимость различий устанавливали с помощью критерия инверсий. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, для сравнения двух переменных — диаграммы рассеяния (пакет программ Statistica 10.0).

Результаты. У пациенток с ожирением обнаружено статистически значимое повышение базального и стимулированного иммунореактивного инсулина по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Уровень стимулированного иммунореактивного инсулина, индекс НОМА-IR и уровень лептина в группе пациенток с андронидным типом экзогенно-конституционального ожирения был выше, чем в группе с гиноидным типом ожирения ($p < 0,01$). Связь малонового диальдегида с процентным содержанием жировой ткани в организме оказалась более значимой ($r = 0,412$; $p < 0,001$), чем связь с типом ожирения ($r = 0,257$; $p < 0,01$). Выявлены положительные корреляции малонового диальдегида с инсулином ($r = 0,35$; $p < 0,001$) и лептином ($r = 0,32$; $p < 0,001$). Также отмечена связь между значениями показателя малонового диальдегида и активностью ферментных систем. Активность перекисного окисления липидов была выше в группе пациенток с андронидным типом ожирения (малоновый диальдегид $> 3,3$ мкмоль/л) в сравнении с группой пациенток с гиноидным типом ожирения. В этой же группе отмечена более высокая активность ферментных систем.

Вывод. Повышение уровня малонового диальдегида и активности ферментных систем следует рассматривать как показатели высокой вероятности развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, малоновый диальдегид, пероксидаза, каталаза.

Для цитирования: Никишова Т.В., Курникова И.А. Показатели перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы в оценке развития метаболических нарушений при алиментарно-конституциональном ожирении. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 765–772. DOI: 10.17816/KMJ2021-765.

Indicators of lipid peroxidation and the activity of antioxidant system enzymes as predictors of the development of metabolic disorders in primary obesity

T.V. Nikishova¹, I.A. Kurnikova

Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia;

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the effectiveness of indicators of lipid peroxidation and the activity of antioxidant system enzymes in the early diagnosis of metabolic disorders.

Methods. The study included 269 women of fertile age with primary obesity. The control group consisted of 35 women. The clinical examination included identification of the type of obesity, whole-body fat percentage, the level of glycemia and the index of insulin resistance, biochemical markers of lipids, hormones (leptin and insulin), malondialdehyde and enzyme activity (peroxidase and catalase). The statistical significance of the differences was determined by using the inversion test. Spearman's rank correlation coefficient was used to assess the degree of relationship between quantitative characteristics, and scatter diagrams were used to compare two variables (Statistica software version 10.0).

Results. A statistically significant increase in basal and stimulated immunoreactive insulin was found in obese patients compared with the controls ($p < 0.01$). Stimulated immunoreactive insulin levels, insulin resistance score (HOMA-IR) and the level of leptin in the group of patients with android obesity was higher than in the group with gynoid obesity ($p < 0.01$). The relationship between the concentration of serum malondialdehyde and whole-body fat percentage was found to be more significant ($r=0.412$; $p < 0.001$) than the relationship with the type of obesity ($r=0.257$; $p < 0.01$). Positive correlations were found between serum malondialdehyde and insulin ($r=0.35$; $p < 0.001$) and leptin ($r=0.32$; $p < 0.001$) levels. The relationship between the concentration of serum malondialdehyde and the activity of enzyme systems was also noted. The activity of lipid peroxidation was higher in the group of patients with android obesity (malondialdehyde $> 3.3 \mu\text{mol/L}$) compared with the group of patients with gynoid obesity. In the same group, a higher activity of enzyme systems was noted.

Conclusion. An increase in the concentration of serum malondialdehyde and the activity of enzyme systems should be considered as indicators of a high risk of developing metabolic syndrome.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, lipid peroxidation, oxidative stress, malonic dialdehyde, peroxidase, catalase.

For citation: Nikishova T.V., Kurnikova I.A. Indicators of lipid peroxidation and the activity of antioxidant system enzymes as predictors of the development of metabolic disorders in primary obesity. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 765–772. DOI: 10.17816/KMJ2021-765.

Актуальность. Распространённость ожирения в XXI веке приобрела масштабы глобальной эпидемии: количество людей, страдающих этим полиэтиологическим заболеванием, стремительно растёт [1–3]. С ожирением и его осложнениями связана большая доля случаев инвалидизации и смертности населения развитых стран [3, 4]. У 80–85% диагностируют первичное алиментарно-конституциональное ожирение [2]. Риск развития осложнений при алиментарно-конституциональном ожирении зависит не только от степени ожирения (по индексу массы тела), но и от особенностей распределения жира в организме [3].

Ещё в 1947 г. J. Vague [5] описал два типа ожирения в соответствии с топографией жировой ткани: андройдный (мужской) и гиноидный (женский). Именно андройдное ожирение часто сочетается с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, подагрой, ановуляторным бесплодием и невынашиванием беременности [5–9]. Андройдный тип ожирения является основным звеном метаболического синдрома (МС) и считается «метаболически злокачественным», или «метаболически нездоровым фенотипом ожирения» [10–12].

Гиноидное ожирение менее опасно для здоровья женщин, особенно в начальной стадии,

так как выраженных нарушений углеводно-жирового обмена не происходит. Считают, что наличие жировой ткани, определяющей гиноидную фигуру у женщин, может предохранять от развития метаболических нарушений, хронических неинфекционных заболеваний и поддерживать репродуктивное здоровье [11–13]. Данный тип ожирения относится к «метаболически доброкачественному», или «метаболически здоровому фенотипу» (без выраженного МС) [11, 12, 14].

В основе патогенетических механизмов ожирения особое место занимает окислительный стресс, который может быть как следствием, так и пусковым механизмом ожирения [15, 16]. При длительном стрессе расход антиоксидантов превышает их биосинтез и вызывает деструкцию биомембран, в результате чего снижается действие антиоксидантной системы. Это приводит к накоплению недоокисленных продуктов и уменьшению функциональной активности биомембран [15]. Высокая концентрация свободных радикалов и окислительный стресс способствуют развитию дисфункции эндотелия при МС и, следовательно, апоптозу клеток сосудистого эндотелия [16, 17].

Первичная диагностика ожирения на стадии клинических проявлений не представляет

особых сложностей. Проблемой становится оценка степени риска дальнейшего развития заболевания в направлении МС. Нарушения, вызванные МС, длительно протекают бессимптомно, поэтому целесообразно как можно раньше выявлять факторы риска перехода ожирения с менее выраженными проявлениями («метаболически здоровым фенотипом») в ожирение с более выраженными проявлениями и быстро прогрессирующим течением («метаболически нездоровым фенотипом») и МС [9].

К особенностям течения заболевания при ожирении можно отнести раннюю манифестацию клинических симптомов (увеличение массы тела, соотношения «окружность талии/окружность бёдер» и т.д.) и более позднюю — лабораторных показателей. Повышения точности первичной диагностики достигают исследованием показателей уровня гормонов (инсулина, лептина и др.). Однако если исходить из положения об оксидативном стрессе как одном из этиологических факторов МС, поиск ранних маркёров оксидативного стресса у пациентов с ожирением — перспективное направление исследований.

Цель исследования — оценить эффективность использования показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ферментов антиоксидантной системы в ранней диагностике метаболических нарушений.

Материал и методы исследования. В проспективное когортное исследование включены 269 женщин (средний возраст $37,5 \pm 2,8$ года) с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО; индекс массы тела $32,4 \pm 0,9$ кг/м²), тип которого определяли на основе классификации по локализации жировой ткани в организме (верхний тип — андроидное, нижний тип — гиноидное, или гиповариальное).

С учётом антропометрической диагностики по величине отношения «окружность талии/окружность бёдер» выделено две группы пациенток: андройдный тип (ЭКО-АТ) — при соотношении «окружность талии/окружность бёдер» более 0,85 ($n=108$, средний возраст $36,5 \pm 4,8$ года) и гиноидный (ЭКО-ГТ) — при соотношении менее 0,85 ($n=161$, средний возраст $34,8 \pm 4,3$ года). Группу контроля составили 35 женщин с нормальной массой тела без признаков соматических заболеваний (средний возраст $33,9 \pm 4,5$ года). Группы были сопоставимы по возрастному критерию.

Исследование проведено в 2016–2019 гг. на базе Отделенческой клинической больницы станции Казань ОАО «Российские железные дороги» (Казань) и Центральной клиниче-

ской больницы гражданской авиации (Москва). Исследование одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии — филиала Российской медицинской академии последиplomного образования Минздрава России (протокол №2-09 от 08.09.2016).

В исследование не включали женщин с вторичными формами ожирения и осложнёнными соматическими заболеваниями (патологией сердечно-сосудистой системы с хронической сердечной недостаточностью, патологией органов дыхания с развитием дыхательной недостаточности и лёгочного сердца, патологией желудочно-кишечного тракта с эрозивными и язвенными процессами).

Помимо анамнестического и физикального обследования, всем пациенткам проводили общий анализ крови, анализ мочи и электрокардиографию. Процентное содержание жира в организме определяли методом импедансометрии на аппарате Omron BF-302 (Япония). На биохимическом анализаторе Ciba Corning Express Plus (США) исследовали показатели углеводного обмена и липидного спектра крови с определением базальной гликемии, триглицеридов, уровня общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности.

Иммунореактивный инсулин определяли натощак и через 2 ч после приёма декстрозы (глюкозы) иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Уровень лептина устанавливали иммуноферментным методом с использованием наборов Diagnostic System Laboratories и Phoenix Pharmaceuticals (США).

Инсулинорезистентность диагностировали по уровням базальной и постпрандиальной инсулинемии, индексу инсулинорезистентности (НОМА-IR — от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), основанному на определении концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови, взятой натощак.

Особое внимание уделяли показателям ПОЛ в сыворотке крови: первичным продуктам (диеновым конъюгатам) и вторичным продуктам [малоновому диальдегиду (МДА)] [18, 19]. Активность каталазы оценивали по количеству разложившейся под её влиянием перекиси водорода [20]; активность пероксидазы — методом фотометрической регистрации понижения концентрации индигокармина (на длине волны 610 нм) [21].

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Statistica 10.0. Распределение признака в выборке проводили по тесту Шапиро–Уилка. Практи-

Таблица 1. Основные показатели углеводно-жирового обмена ($M \pm SD$) у пациенток сравниваемых групп

Показатели	Группа ЭКО-АТ, n=108	Группа ЭКО-ГТ, n=161	Контроль, n=35	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Содержание жировой ткани, %	42,21±6,55	36,25±3,18	27,75±2,51	0,0001	0,0001	0,0001
ОТ/ОБ	1,02±0,41	0,76±0,26	0,72±0,29	0,0001	0,0001	0,420
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,77	4,87±0,39	4,70±0,46	0,0001	0,0001	0,025
Триглицериды, ммоль/л	2,01±0,74	1,54±0,28	1,12±0,12	0,0001	0,0001	0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	5,65±0,71	5,43±0,49	4,95±0,38	0,003	0,0001	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,18	1,44±0,14	1,67±0,21	0,0001	0,0001	0,0001
ЛПНП, ммоль/л	4,47±0,22	3,77±0,25	2,9±0,19	0,0001	0,0001	0,0001

Примечание: p_{1-2} — значимость различий показателей между группами с экзогенно-конституциональным ожирением андроида типа (ЭКО-АТ) и гиноидного типа (ЭКО-ГТ); p_{1-3} — значимость различий между группами ЭКО-АТ и контроля; p_{2-3} — значимость различий между группами ЭКО-ГТ и контроля; ОТ/ОБ — соотношение «окружность талии/окружность бёдер»; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Таблица 2. Основные показатели гормонального профиля ($M \pm SD$) у пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением

Показатели	Группа ЭКО-АТ, n=108	Группа ЭКО-ГТ, n=161	Контроль, n=35	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Иммунореактивный инсулин натощак, мкЕД/мл	25,2±9,8	27,3±8,4	8,4±1,5	0,061	0,0001	0,0001
Иммунореактивный инсулин через 2 ч, мкЕД/мл	47,8±9,6	39,3±6,3	17,5±2,6	0,0001	0,0001	0,0001
НОМА-IR, усл.ед.	8,8±1,7	5,3±1,4	1,8±0,7	0,0001	0,0001	0,0001
Лептин, нг/мл	75,45±25,7	65,93±19,4	27,3±7,2	0,0001	0,0001	0,0001

Примечание: p_{1-2} — значимость различий показателей между группами с экзогенно-конституциональным ожирением андроида типа (ЭКО-АТ) и гиноидного типа (ЭКО-ГТ); p_{1-3} — значимость различий между группами ЭКО-АТ и контроля; p_{2-3} — значимость различий между группами ЭКО-ГТ и контроля; ОТ/ОБ — соотношение «окружность талии/окружность бёдер»; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

чески во всех случаях при проверке данных они имели правильное распределение, поэтому их представляли в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение). Статистическую значимость различий устанавливали с помощью критерия инверсий. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения двух переменных использовали диаграммы рассеяния.

Результаты. Биохимическое исследование показало, что тип ожирения имеет связь с некоторыми параметрами углеводного и жирового обмена. Несмотря на то обстоятельство, что у женщин с ЭКО-АТ метаболические показатели не выходили за пределы референсных значений, они превышали аналогичные показатели в контрольной группе и в группе пациенток с ЭКО-ГТ: у них регистрировали более высокие значения уровня глюкозы и триглицеридов на фоне сниженного уровня липопротеидов вы-

сокой плотности и повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (табл. 1).

Для оценки прогноза дальнейшего развития метаболических нарушений и формирования инсулинорезистентности большое значение имеют уровни гормонов (инсулина натощак и постпрандиального инсулина) и индекс НОМА-IR. У пациенток с ожирением обнаружено статистически значимое повышение базального и стимулированного иммунореактивного инсулина по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). Уровень стимулированного иммунореактивного инсулина в группе пациенток с ЭКО-АТ был выше, чем в группе с ЭКО-ГТ ($p < 0,0001$). Индекс НОМА-IR и уровень лептина также оказались статистически значимо выше при андроида типе ожирения (табл. 2).

Исследование показателей ПОЛ позволило проследить связь между уровнем показателя МДА и типом ожирения (рис. 1), а также уровнем инсулина в плазме крови (рис. 2). Выявлена положительная корреляция между увеличени-

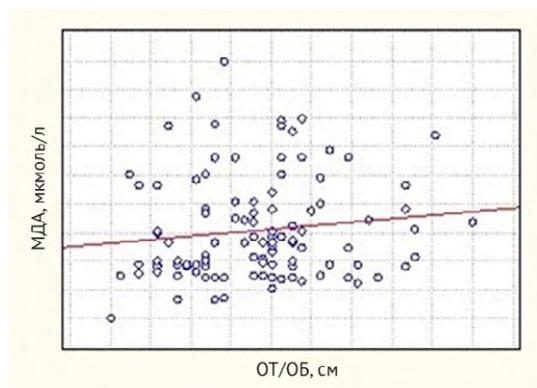


Рис. 1. Корреляция показателя малонового диальдегида (МДА) и коэффициента «окружность талии/окружность бёдер» (ОТ/ОБ) ($r=0,257$) у пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением

ем уровня инсулина и повышением содержания МДА — просматривается взаимное влияние этих показателей друг на друга (см. рис. 2).

Увеличение содержания МДА выше референсных значений (1,15–1,85 мкмоль/л) было отмечено у 68,5% пациенток с ЭКО-АТ ($n=74$) и 61,5% женщин с ЭКО-ГТ ($n=99$).

Одновременно были исследованы показатели активности ферментов каталазы и пероксидазы, их корреляционная связь с уровнем гормонов и ПОЛ (табл. 3). Значения МДА коррелировали не только с уровнем триглицеридов, но и имели корреляцию средней силы с уровнями гормонов (инсулина и лептина), а также с активностью ферментных систем (см. табл. 3). Интересно, что связь МДА с процентным содержанием жировой ткани в организме оказалась более значимой ($r=0,412$; $p < 0,001$), чем связь с типом ожирения ($r=0,264$; $p < 0,01$). Другими словами, диагностическая ценность МДА заключается в том, что определение этого по-

казателя позволяет выявить нарушения ещё на той стадии, когда нет выраженных клинических проявлений МС и перераспределения жировой ткани по андроидному типу.

Выявлено статистически значимое увеличение концентрации диеновых конъюгатов и МДА в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,01$). При этом у пациенток с ЭКО-АТ эти показатели были выше, чем у женщин с ЭКО-ГТ (табл. 4).

Обсуждение. Определение активности процессов ПОЛ у пациентов с различными заболеваниями, в том числе и с ожирением, проводят достаточно редко, хотя о влиянии оксидативного стресса на развитие ожирения известно [16, 17, 22]. Ожирение — заболевание особенное, поскольку процесс формирования метаболических нарушений достаточно длительное время компенсирован и подвергается обратному развитию в случае эффективного лечения. Мнимое благополучие создаёт у пациента иллюзию «безопасности» ожирения для его жизни и здоровья, а процесс лечения и реабилитации начинается, как правило, уже с развитием проявлений МС — дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам и сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, гиперурикемии и др. По этой причине поиск маркёров, позволяющих достаточно рано выявить и количественно оценить риск развития МС у пациентов с ожирением, — важная задача современной медицины.

Комплексная оценка оксидативного стресса предусматривает определение содержания МДА как обязательного маркёра, а вместе с ним — некоторых других веществ (ферментов антиоксидантной защиты, маркёров цитолиза,

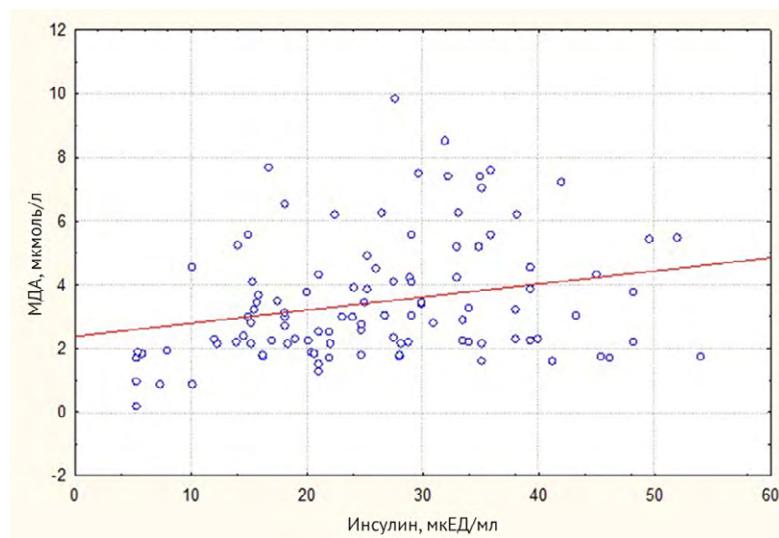


Рис. 2. Корреляция уровня малонового диальдегида (МДА) и инсулина ($r=0,350$) у пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением

Таблица 3. Корреляционные отношения между показателями перекисного окисления липидов, активности ферментов, типом и степенью тяжести ожирения у пациенток сравниваемых групп

Показатели	Инсулин	Лептин	Каталаза	Пероксидаза	Малоновый диальдегид	Триглицериды	Холестерин
ОТ/ОБ	0,369	0,335	0,110	0,104	0,257	0,243	0,214
Доля жировой ткани	0,689	0,667	0,147	0,328	0,412	0,397	0,412
Инсулин	—	0,576	0,273	0,347	0,418	0,227	0,335
Лептин	0,576	—	0,289	0,147	0,324	0,240	0,318
Каталаза	0,273	0,289	—	0,448	0,277	0,345	0,176
Пероксидаза	0,347	0,147	0,448	—	0,366	0,153	0,149
Малоновый диальдегид	0,350	0,324	0,277	0,366	—	0,510	0,264
Триглицериды	0,227	0,240	0,345	0,153	0,510	—	0,145
Холестерин	0,335	0,318	0,176	0,149	0,264	0,145	—

Примечание: ранговая корреляция Спирмена ($p < 0,05$); ОТ/ОБ — соотношение «окружность талии/окружность бёдер».

Таблица 4. Основные показатели перекисного окисления липидов ($M \pm SD$) в группах обследуемых

Показатели	Группа ЭКО-АТ, n=108	Группа ЭКО-ГТ, n=161	Контроль, n=35	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Диеновые конъюгаты, отн.ед./мл	7,94±1,25	6,88±0,69	3,73±0,44	0,0001	0,0001	0,0001
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	3,86±0,71	3,31±0,38	1,49±0,26	0,0001	0,0001	0,0001

Примечание: p_{1-2} — значимость различий показателей между группами с экзогенно-конституциональным ожирением андроида типа (ЭКО-АТ) и гиноидного типа (ЭКО-ГТ); p_{1-3} — значимость различий между группами ЭКО-АТ и контроля; p_{2-3} — значимость различий между группами ЭКО-ГТ и контроля.

гормонов и др.) [22, 23]. По активности МДА мнение большинства исследователей сходится — у пациентов с МС уровень МДА повышен. По другим перечисленным критериям мнения неоднозначные, а корреляционные связи между нарушениями на клеточном и субклеточном уровнях и уровне регуляторном (гормональная регуляция) находятся в стадии изучения [23]. Наиболее часто публикуют данные по исследованиям оксидативного стресса у пациентов с осложнёнными формами ожирения. Были обнаружены прямые взаимосвязи уровня МДА и обратные корреляции супероксиддисмутазы и пероксидазы с маркерами цитолиза у пациентов с МС и неалкогольной жировой болезнью печени [22].

Остаётся достаточно много вопросов, связанных с оценкой активности различных ферментов антиоксидантной защиты при разных условиях и заболеваниях, выделением наиболее значимых в практической работе критериев и, конечно, ранней диагностикой и оценкой риска прогрессирования заболеваний.

В представленном исследовании мы попытались ответить на часть вопросов.

Окислительный стресс, при котором нарушается равновесие между активностью окислительных процессов и системой антиоксидантной защиты (равновесие прооксидантных и антиоксидантных компонентов), — одно из ведущих звеньев развития целого ряда заболеваний и патологических состояний. Проведённое исследование показало, что процессы ПОЛ тесно связаны с метаболическими нарушениями как на уровне регуляции (связь с гормонами), так и на клеточном уровне (ферменты). Активация процессов ПОЛ и повышение уровня активации ферментов антиоксидантной системы были наиболее выражены у пациенток с ЭКО-АТ, что позволяет оценивать эти процессы как фактор риска формирования именно андроида типа ожирения. Активация ПОЛ обуславливает более выраженные метаболические нарушения в группе пациенток с ЭКО-АТ: понижение уровня липопротеидов высокой плотности и повышение показателей липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Липиды при ожирении — источник окислительных процессов [24].

В проведённом исследовании нам удалось раскрыть дополнительные механизмы влияния

типа распределения жировой ткани на повышение риска формирования МС. Несомненно, что доля содержания жировой ткани в организме имеет большое значение, и в нашем исследовании методом импедансометрии было показано, что содержание жира в организме пациенток с ЭКО-АТ было выше (>42%), чем в группе пациенток с ЭКО-ГТ (>36%). И эти 6% разницы в содержании висцерального жира привели к тому, что у пациенток с ЭКО-АТ показатели гликемии, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности были значимо ($p < 0,0001$) выше, чем в группе пациенток с ЭКО-ГТ. А выявленная более высокая корреляция с процентным содержанием жира в организме (по сравнению с типом ожирения) подтверждает значение показателей ПОЛ как ранних маркеров формирования МС. И в ряде исследований было установлено, что именно висцеральная жировая ткань запускает провоспалительные и прооксидантные процессы при ожирении [24, 25].

Базальный уровень инсулина у пациенток в сравниваемых группах не имел статистически значимых различий, но уровень стимулированного инсулина подтверждал большую вероятность формирования инсулинорезистентности у пациенток группы ЭКО-АТ. И один из значимых механизмов в развитии этого процесса — нарушение ПОЛ. Известно, что накопление продуктов гликозилирования повышает активность оксидаз, а продукты окисления глюкозы становятся источниками гидроксильного радикала и супероксиданион-радикала [26].

Мы выявили прямую корреляционную связь показателя МДА с иммунореактивным инсулином ($r=0,42$, $p < 0,001$) и уровнем триглицеридов ($r=0,51$, $p < 0,001$). В меньшей степени, но подтверждались эти связи с активностью пероксидазы. Это свидетельствует о том, что нарушения ПОЛ не просто начинаются рано (у пациенток на этапе наличия только ожирения без других компонентов МС), но и имеют связь с уровнем иммунореактивного инсулина, увеличиваются прогрессивно вместе с процентным содержанием жира в организме и дислипидемией.

ВЫВОД

Результаты исследования позволяют рассмотреть показатели перекисного окисления липидов, таких как уровень малонового диальдегида и активность ферментов антиоксидантной системы (пероксидазы и каталазы), для ранней диагностики формирования метаболического синдрома у пациенток с алиментарно-конституциональным ожирением.

Участие авторов. Т.В.Н. проводила исследования, отвечала за сбор и анализ данных, написание статьи, одобрение финальной версии и согласие нести ответственность за все аспекты работы; И.А.К. — концепция и дизайн исследования, научное руководство, написание статьи, одобрение финальной версии и согласие нести ответственность за все аспекты работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *Obesity*. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity> (access date: 14.03.2021).
2. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., Дарсигова М.Н. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019; 8 (2): 57–66. [Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Ramazanova Z.D., Darsigova M.N. Obesity as a non-infectious epidemic of the XXI century. Modern ideas about the pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 8 (2): 57–66. (In Russ.)]
3. Bray G.A., Heisel W.E., Afshin A., Jensen M.D., Dietz W.H., Long M., Kushner R.F., Daniels S.R., Wadden T.A., Tsai A.G., Hu F.B., Jakicic J.M., Ryan D.H., Wolfe B.M., Inge T.H. The science of obesity management: an Endocrine Society Scientific statement. *Endocr. Rev.* 2018; 39 (2): 79–132. DOI: 10.1210/er.2017-00253.
4. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 2221–2236. DOI: 10.2147/dmso.s216791.
5. Vague J. Sexual differentiation; factor determining forms of obesity. *Presse Med.* 1947; 55 (30): 339.
6. Шмелёва Ю.С., Згурская А.С. Ожирение и сахарный диабет 2 типа. *Синергия наук*. 2019; (36): 404–409. [Shmeleva J.S., Zgurskaya A.S. Obesity and type 2 diabetes. *Sinergia nauk*. 2019; (36): 404–409. (In Russ.)]
7. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2018; 17 (4): 81–94. [Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Fomina V.M. Cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika*. 2018; 17 (4): 81–94. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-81-94.
8. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1956; 4 (1): 20–34. DOI: 10.1093/ajcn/4.1.20.
9. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.* 2018; 36 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.clinidmatol.2017.09.004.
10. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18 (8): 629–639. DOI: 10.5551/jat.7922.

11. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159 (11): 758–769. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
12. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes. Rev.* 2014; 15 (6): 504–515. DOI: 10.1111/obr.12157.
13. Серёгина Д.С., Николаенков И.П., Кузьминых Т.У. Ожирение — ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов. *Ж. акушерства и женских болезней.* 2020; 69 (2): 73–82. [Seryogina D.S., Nikolayenkov I.P., Kuzminykh T.U. Obesity represents a strong pathogenetic link with the pathology of pregnancy and childbirth. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2020; 69 (2): 73–82. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD69273-82.
14. Пинхасов Б.Б. Патогенетические особенности первичного ожирения и его типов у женщин репродуктивного возраста. *Международ. эндокринол. ж.* 2011; (8): 13–26. [Pinkhasov B.B. Pathogenetic features of primary obesity and its types in women of reproductive age. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal.* 2011; (8): 13–26. (In Russ.)]
15. Hill J.H., Solt C., Foster M.T. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 33 (2): 7–9. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0012.
16. Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину. *Биомед. химия.* 2016; 62 (1): 14–21. [Kuzmenko D.I., Udintsev S.N., Klimentyeva T.K., Serebrov V.Yu. Oxidative stress in adipose tissue as a primary link in pathogenesis of insulin resistance. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2016; 62 (1): 14–21. (In Russ.)] DOI: 10.18097/pbmc20166201014.
17. Gaschler M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 482 (3): 419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
18. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Изменение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропильных экстрактов. *Лабораторное дело.* 1988; (2): 60–64. [Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Khmara N.F. Changes in diene conjugates in plasma by ultraviolet absorption of heptane and isopropyl extracts. *Laboratornoe delo.* 1988; (2): 60–64. (In Russ.)]
19. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопр. мед. химии.* 1987; 33 (1): 118–122. [Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1987; 33 (1): 118–122. (In Russ.)]
20. Корольюк М.А. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988; (1): 16–19. [Korolyuk M.A. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo.* 1988; (1): 16–19. (In Russ.)]
21. Попов Т.А., Нейковская Л.И. Метод определения пероксидазной активности крови. *Гигиена и санитария.* 1971; (10): 89–91. [Popov T.A., Neykovskaya L.I. Method for determination of blood peroxidase activity. *Gigiena i sanitariya.* 1971; (10): 89–91. (In Russ.)]
22. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н. Особенности оксидативного стресса при метаболическом синдроме с жировым поражением печени. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2014; (2): 307. [Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N. Features of oxidative stress in metabolic syndrome with fatty liver disease. *Sovremennye. problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; (2): 307. (In Russ.)]
23. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2020; 65 (1): 22–29. [Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65 (1): 22–29. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29.
24. Manna P., Jain S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015; 10 (13): 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095.
25. Taksali S.E., Caprio S., Dziura J., Dufour S., Calh A.M., Goodman T.R., Papademetris X., Burgert T.S., Pierpont B.M., Savoye M., Shaw M., Seyal A.A., Weiss R. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes.* 2008; 57 (2): 367–371. DOI: 10.2337/db07-0932.
26. Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 8267234. DOI: 10.1155/2019/8267234.

Диагностические возможности исследования биохимического состава околоплодных вод в оценке состояния плода

Ирина Борисовна Фаткуллина, Анна Юрьевна Лазарева*,
Юлия Наилевна Фаткуллина, Лилиана Артуровна Файзуллина,
Наталья Алексеевна Стеценко, Светлана Алексеевна Галеева

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Реферат

Цель. Анализ характера изменений биохимических показателей околоплодных вод при гипоксии плода.

Методы. Исследование проведено на базе родильного дома Республиканской клинической больницы им. Куватова (г. Уфа) в период с января 2016 г. по сентябрь 2018 г. Основная группа — 72 роженицы с явлениями дистресса плода, контрольная группа — 70 рожениц без такового. Исследование биохимического состава амниотической жидкости производили на анализаторе. Статистический анализ осуществлён с помощью программы Statistica 10.0. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью критерия Фишера, использовали также тест Манна–Уитни. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что при дистрессе плода происходит снижение таких биохимических показателей состава околоплодных вод, как уровень триглицеридов ($0,2 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,0036$) и холестерина ($0,1 \pm 0,16$ и $0,3 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,0275$), активность γ -глутамилтранспептидазы ($34,5 \pm 11$ и $48,7 \pm 6,8$ ед./л, $p = 0,0261$), а уровень лактата (в основной группе $3,5 \pm 1,2$ ммоль/л, в контрольной $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л, $p = 0,0035$), глюкозы ($1,2 \pm 0,6$ и $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p = 0,0002$) и азотистых шлаков, таких как мочевины ($4,5 \pm 1,1$ и $3,0 \pm 1,3$ ммоль/л, $p = 0,0018$) возрастает.

Вывод. Биохимический состав околоплодных вод отражает состояние плода в родах, в связи с чем актуальным и доступным методом служит исследование амниотической жидкости.

Ключевые слова: околоплодные воды, амниотическая жидкость, гипоксия плода, биохимический анализ.

Для цитирования: Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Фаткуллина Ю.Н., Файзуллина Л.А., Стеценко Н.А., Галеева С.А. Диагностические возможности исследования биохимического состава околоплодных вод в оценке состояния плода. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 773–777. DOI: 10.17816/KMJ2021-773.

Diagnostic capabilities of the biochemical composition of amniotic fluid in assessing fetal conditions

I.B. Fatkullina, A.Yu. Lazareva, Yu.N. Fatkullina, L.A. Faizullina, N.A. Stecenko, S.A. Galeeva
Bashkir State University, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To analyze the nature of changes in the biochemical parameters of amniotic fluid during fetal hypoxia.

Methods. The study was carried out in the maternity ward of the Republican Clinical Hospital named after Kuvatov (Ufa) between January 2016 and September 2018. The main group — 72 women in labor with symptoms of fetal distress, the control group — 70 women in labor without it. The biochemical composition of the amniotic fluid was measured using an analyzer. Statistical analysis was performed by using the Statistica 10.0 software. Comparison of qualitative characteristics was carried out by using Fisher's exact test when comparing quantitative data, the Mann–Whitney test. The statistical significance of the differences was set at $p < 0.05$.

Results. It was found that in fetal distress, there is a decrease in such biochemical indicators of the composition of amniotic fluid as the level of triglycerides (0.2 ± 0.1 and 0.3 ± 0.1 mmol/L, $p = 0.0036$) and cholesterol (0.1 ± 0.16 and 0.3 ± 0.2 mmol/L, $p = 0.0275$), gamma-glutamyl transpeptidase activity (34.5 ± 11 and 48.7 ± 6.8 U/L, $p = 0.0261$), while the level the lactate (in the main group 3.5 ± 1.2 and 3.1 ± 0.9 mmol/L in the control group, $p = 0.0035$), glucose (1.2 ± 0.6 and

0.6±0.3 mmol/L, $p=0.0002$) and nitrogenous substances such as urea (4.5±1.1 and 3.0±1.3 mmol/L, $p=0.0018$) increases.

Conclusion. The biochemical composition of amniotic fluid reflects the state of the fetus at birth, and therefore the study of the amniotic fluid is a relevant and accessible method.

Keywords: amniotic fluid, fetal hypoxia, intrauterine hypoxia, biochemical analysis.

For citation: Fatkullina I.B., Lazareva A.Yu., Fatkullina Yu.N., Faizullina L.A., Stecenko N.A., Galeeva S.A. Diagnostic capabilities of the biochemical composition of amniotic fluid in assessing fetal conditions. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 773–777. DOI: 10.17816/KMJ2021-773.

Актуальность. Амниотическая жидкость (АЖ), или околоплодные воды (ОПВ), — уникальная биологически активная среда, обеспечивающая жизнедеятельность плода в утробе матери [1]. ОПВ выполняют ряд важных функций. Во-первых, они создают гидространство для свободных движений плода и предотвращают компрессию пуповины, во-вторых, механически защищают плод и поддерживают определённый температурный баланс и гомеостаз, в-третьих, это, конечно же, транспортная функция и участие в обмене веществ [2].

Источники образования АЖ в I триместре гестации до конца не изучены. Считают, что это трансудат материнской плазмы крови. В более поздние сроки беременности основным продуцентом АЖ становится сам плод. Постоянство объёма ОПВ создаётся за счёт поддержания баланса между трансмембранной трансфузией и заглатыванием АЖ плодом, с одной стороны, а также продукцией мочи и альвеолярной жидкости плодом, с другой стороны, поэтому во II и III триместрах беременности возрастает диагностическая значимость изучения ОПВ [1, 2].

Кроме того, известно, что для ОПВ характерны высокие темпы метаболизма, например полная смена АЖ в плодном пузыре происходит за 2,9 ч [3]. Следовательно, состав ОПВ динамически будет отражать состояние плода. В ОПВ содержатся растворённые кислород и углекислый газ, электролиты, белки, углеводы, липиды, ферменты, гормоны и др. При микроскопии центрифугата АЖ можно выявить клетки эпидермиса плода, клетки сальных и потовых желёз, пушковые волосы плода (*lanugo*) [4].

При недостаточном поступлении растворённого кислорода через фетоплацентарный барьер возникает гипоксия (дистресс) плода, которая может быть как острой, так и хронической [5]. Недостаток кислорода изменяет водородный показатель (рН) крови плода, возникает метаболический ацидоз (повышается уровень лактата). Кроме того, при кислородном голодании функционирование организма плода выходит на новый уровень, что сопровождается изменениями биохимических показателей [6].

Диагностика гипоксических изменений помогает спрогнозировать и выбрать наиболее верную акушерскую тактику [3, 7]. Исходя из этого, исследование ОПВ — весьма перспективное направление.

Цель исследования — анализ характера изменений биохимических показателей ОПВ при гипоксии плода.

Материал и методы исследования. Данное исследование проведено на базе родильного дома Республиканской клинической больницы им. Куватова (г. Уфа). В когорту исследуемых вошли женщины в возрасте 18–38 лет, родоразрешённые в период с января 2016 г. по сентябрь 2018 г.

В качестве основной группы были выбраны 72 женщины, основным признаком у которых было наличие в родах признаков гипоксии плода. Под гипоксией плода понимали симптомокомплекс, состоящий из следующих звеньев: патологические результаты кардиотокографии, низкие баллы по шкале Апгар у новорождённых [2, 4]. В качестве контрольной группы выступили 70 женщин, при родоразрешении которых вышеуказанных признаков дистресса плода не было.

Регистрацию данных кардиотокографии проводили на фетальном мониторе COMEN STAR 5000E (Китай). Забор ОПВ осуществляли путём амниоцентеза во избежание попадания вагинального секрета в ОПВ, что могло бы исказить результаты исследования. АЖ помещали в стерильные вакуумные пробирки. Перед исследованием ОПВ подвергали центрифугированию (2500–2600 об./мин) для отделения примесей, таких как сыровидная смазка, *lanugo*, слизь родовых путей матери, от жидкой фракции. Исследование ОПВ производили на биохимическом анализаторе Awagenses Technologi (США).

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Были применены непараметрические методы статистического анализа, поскольку распределение признаков подчинялось законам непараметрической статистики, что подтверждает одновыборочный

Таблица 1. Биохимические показатели околоплодных вод рожениц основной и контрольной групп

Биохимический показатель околоплодных вод рожениц	Единица измерения	Основная группа с признаками гипоксии плода, n=72	Контрольная группа без признаков гипоксии плода, n=70	p
Общий белок	г/л	8,8±4,7	11,4±4,1	0,0843
Глюкоза	ммоль/л	1,2±0,6	0,6±0,3	0,0002
Мочевина	ммоль/л	4,5±1,1	3,0±1,3	0,0018
Креатинин,	мкмоль/л	153±19	134±42	0,0542
Триглицериды	ммоль/л	0,2±0,1	0,3±0,1	0,0036
Холестерин	ммоль/л.	0,1±0,16	0,3±0,2	0,0275
γ-Глутамилтранспептидаза	ед./л	34,5±11	48,7±6,8	0,0261
Аланинаминотрансфераза	ед./л	10,8±4,5	9,9±3,8	0,2905
Аспаратаминотрансфераза	ед./л	27,9±2,3	31,5±6,8	0,4069
C-реактивный белок	мг/л	7,4±3,6	8,0±3,3	0,1453
Лактат	ммоль/л	3,5±1,2	3,1±0,9	0,0035

критерий проверки нормальности Колмогорова–Смирнова. Сравнение качественных признаков производили с помощью критерия Фишера, при сравнении же количественных данных использовали тест Манна–Уитни. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст женщин в группах не различался: $27,8 \pm 0,86$ года в первой группе и $27,06 \pm 0,86$ года в контрольной ($p = 0,136$). Усреднённые значения антропометрических показателей у женщин основной и контрольной групп — $164,18 \pm 0,78$ см и $77,645 \pm 1,6$ кг, $163,32 \pm 0,86$ см и $72,808 \pm 1,6$ кг в основной и контрольной группах соответственно, достоверных различий между этими показателями не было ($p = 0,256$).

Результаты исследования биохимических показателей ОПВ представлены в табл. 1.

Продуценты белка в ОПВ — и материнский организм, и плацента, и сам плод. Концентрация белка возрастает со сроком гестации, от $1,3$ – $1,9$ г/л в I триместре до 10 – 11 г/л к концу беременности. Снижение концентрации белка происходит вследствие как снижения его биосинтеза организмом матери или плода, плацентой, так и при повышенном потреблении или потерях белка [8]. Причинами могут быть недостаточное поступление белка в организм матери с пищей, поражение печени, почек, патология плаценты, повышенные потери белка при кровопотерях, инфекционно-воспалительном синдроме, значительных физических нагрузках [4].

γ-Глутамилтранспептидаза — фермент, принимающий участие в обмене аминокислот. У новорождённых и младенцев до 6 мес значения

данного показателя в разы превышают уровни такового у взрослых. Это связано с тем, что γ-глутамилтранспептидаза принимает активное участие в так называемом «глутатионовом цикле» и, следовательно, в процессах метаболизма аминокислот и микросомального окисления, что важно для растущего организма [8, 9]. Более низкий уровень γ-глутамилтранспептидазы в основной группе ($35,5 \pm 11$ ед./л) по сравнению с контрольной ($48,7 \pm 6,8$ ед./л, $p = 0,0261$) свидетельствует о нарушении биосинтеза белка в условиях гипоксии плода.

Азотистые шлаки, креатинин и мочевина — конечные продукты метаболизма белков. В ОПВ вышеуказанные азотистые шлаки попадают с мочой плода, их уровень увеличивается со сроком гестации по мере созревания почек плода и нарастания мышечной массы. Уровень мочевины ($4,5 \pm 1,1$ ммоль/л) основной группы значительно выше, чем в контрольной ($3,0 \pm 1,3$ ммоль/л; $p = 0,0018$). Уровень креатинина достоверно не меняется — 153 ± 19 мкмоль/л в основной и 134 ± 42 мкмоль/л в контрольной группе ($p = 0,0542$). Повышенное выделение конечных продуктов деградации белков, в частности мочевины, с мочой происходит при повреждении тканей. Известно, что рост показателей креатинина и мочевины в ОПВ происходит при острой и хронической гипоксии плода, а также при задержке его внутриутробного развития [1].

Уровень глюкозы в ОПВ основной группы в 2 раза выше, чем в контрольной ($1,2 \pm 0,6$ и $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; $p = 0,0002$). Данный феномен обусловлен тем, что недостаточная оксигенация плода становится для него мощнейшим стрессовым фактором. В ответ на

стресс в организме происходит выброс гормонов, таких как адреналин и кортизол, которые в свою очередь повышают уровень глюкозы. Однако справедливо будет отметить тот факт, что некоторые авторы считают данный показатель малоинформативным [4].

Триглицериды и холестерин наряду с глюкозой и общим белком служат энергетическими субстратами. При анализе данных показателей, как видно из табл. 1, уровень триглицеридов и холестерина основной группы ($0,2 \pm 0,1$ и $0,1 \pm 0,16$ ммоль/л) несколько ниже, чем в контрольной группе [$0,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,0016$) и $0,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,0275$)].

Оптимальный уровень триглицеридов и холестерина важен для лёгочного сурфактанта, который на 80–85% состоит из липидов [10]. Установлена прямая корреляционная связь между содержанием триглицеридов и тяжестью повреждения лёгких при остром респираторном дистресс-синдроме. Данная связь может быть обусловлена нарушением функции альвеолоцитов II типа — продуцентов сурфактанта, а также подавлением активности липазы [10].

Кроме того, липиды, а именно фосфолипиды, учувствуют в процессах маточного сокращения. Из фосфолипидов под действием фосфолипазы A_2 образуется арахидоновая кислота. Затем при воздействии циклооксигеназы на арахидоновую кислоту образуются липидные биологически активные вещества — простагландины, которые стимулируют маточные сокращения [1, 2]. Следовательно, роды в условиях гипоксии плода могут осложняться первичной или вторичной слабостью родовой деятельности [2, 4].

При анализе печёночных аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) статистически значимых различий выявлено не было: уровень аланинаминотрансферазы составил $10,8 \pm 4,5$ ед./л в основной группе и $9,9 \pm 3,8$ ед./л в контрольной группе ($p=0,2905$), аспартатаминотрансферазы — $27,9 \pm 2,3$ ед./л в основной и $31,5 \pm 6,8$ ед./л в контрольной ($p=0,4069$).

При оценке содержания С-реактивного белка в ОПВ отмечен высокий его показатель как в контрольной, так и в основной группе по сравнению с нормой в сыворотке крови (см. табл. 1). По данным других авторов, С-реактивный белок в ОПВ — весьма чувствительный показатель, и стимулом к его росту становится физическая нагрузка, в том числе схватки и потуги [3].

Молочная кислота (лактат) — продукт анаэробного гликолиза пирувата под действием лактатдегидрогеназы. Источниками лактата служат

поперечнополосатая мускулатура, головной мозг, эритроциты. Эндогенное образование лактата происходит при снижении тканевой перфузии и оксигенации с переходом на анаэробный гликолиз, происходят накопление молочной кислоты, изменение рН в сторону закисления, как следствие развивается метаболический ацидоз [6, 11]. В данном исследовании зафиксировано, что в основной группе показатели лактата были выше, чем в контрольной ($3,5 \pm 1,2$ и $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л; $p=0,0035$). Исследование АЖ в родах с целью диагностики дистресса плода менее травматично и опасно для плода, чем забор крови из подлежащей части плода [6, 12].

ВЫВОДЫ

1. Биохимический состав околоплодных вод отражает состояние плода в родах, в связи с чем актуальным и доступным методом служит исследование амниотической жидкости.

2. Состав амниотической жидкости подвергается следующим изменениям: при дистрессе плода происходят достоверные изменения некоторых биохимических показателей амниотической жидкости по сравнению с роженицами без признаков дистресса плода — снижение уровня триглицеридов и холестерина, активности γ -глутамилтранспептидазы, нарастание уровня лактата, глюкозы и мочевины.

Участие авторов. И.Б.Ф. — руководитель проекта; А.Ю.Л., Ю.Н.Ф. и Л.А.Ф. — разработка дизайна исследования; А.Ю.Л. и Н.А.С. — сбор материала и анализ данных; А.Ю.Л. и С.А.Г. — написание рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 576 с. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurtser M.A. *Akusherstvo*. (Obstetrics.) M.: GEOTAR-Media. 2018; 576 p. (In Russ.)]

2. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 1020 с. [Radzinskii V.E., Fuks A.M. *Akusherstvo*. (Obstetrics.) M.: GEOTAR-Media. 2016; 1020 p. (In Russ.)]

3. *Акушерство*. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1080 с. [*Akusherstvo*. Natsional'noe rukovodstvo. (Obstetrics. National guidelines.) Ed. by G.M. Savel'evoi. Revised and Enlarged 2nd Edition M.: GEOTAR-Media. 2019; 1080 p. (In Russ.)]

4. Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Шилкина Е.В. Биохимические параметры околоплодных вод при ди-

стрессе плода в родах. *Ж. акушерства и женских бол.* 2016; (5): 33–40. [Mel'nik E.V., Maloletkina O.L., Shilkina E.V. Biochemical parameters of amniotic fluid in fetal distress during delivery. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2016; (5): 33–40. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD65533-40.

5. Сорокина С.Э. *Внутриутробная гипоксия плода.* М.: Директ-Медиа. 2012; 90 с. [Sorokina S.E. *Vnutrimatichnaya gipoksiya ploda.* (Intrauterine fetal hypoxia.) M.: Direkt-Media. 2012; 90 p. (In Russ.)] DOI: 10.23681/87304.

6. Поповцева А.В., Буркова Т.В., Сузопов Е.В., Ярцев А.А., Ремнёва О.В., Кореновский Ю.В. Концентрация лактата в амниотической жидкости в родах при физиологически протекающей беременности. *Клин. лаб. диагностика.* 2016; 61 (6): 356–358. [Popovtseva A.V., Burkova T.V., Suzopov E.V., Yartsev A.A., Remneva O.V., Korenovskii Yu.V. The concentration of lactate in amniotic fluid in delivery under physiological course of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61 (6): 356–358. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-356-358.

7. *Гинекология.* Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 1008 с. [*Ginekologiya.* Natsional'noe rukovodstvo. (Gynecology. National guidelines.) Ed. by G.M. Savel'evoy. Revised and Enlarged 2nd Edition. M.: GEOTAR-Media. 2017; 1008 p. (In Russ.)]

8. Артеменко В.В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье женщины.* 2013; (5): 87–97. [Artyomenko V.V. Diagnostic value of clinical-laboratory research of amniotic liquid at the physiological and patholo-

gical course of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2013; (5): 87–97. (In Russ.)]

9. Бебешко О.И., Хворостухина Н.Ф., Камалян С.А., Трушина О.В., Грибова С.Н. Перинатальные исходы при мекониальной окраске околоплодных вод. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; (5): 72. [Bebeshko O.I., Khvorostukhina N.F., Kamalyan S.A., Trushina O.V., Gribova S.N. Perinatal outcomes in meconial color of amniotic fluid. *Modern problems of science and education.* 2017; (5): 72. (In Russ.)]

10. Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний. *Общая реаниматол.* 2015; 11 (5): 67–74. [Perepelitsa S.A., Sednev O.V. Pathogenetic role of cholesterol and triglyceride metabolic disturbances in the development of critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya.* 2015; 11 (5): 67–74. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-67-74.

11. Мочалова М.Н., Мудров В.А., Мудров А.А. Роль состава околоплодных вод в структуре перинатальной патологии. *Ж. акушерства и женских бол.* 2019; 68 (2): 95–108. [Mochalova M.N., Mudrov V.A., Mudrov A.A. Amniotic fluid composition and its role in perinatal pathology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2019; 68 (2): 95–108. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD68295-108.

12. Combs C.A., Gravett M., Garite T.J., Hickok D.E., Lapidus J., Porreco R., Rael J., Grove T., Morgan T.K., Clewell W., Miller H., Luthy D., Pereira L., Nageotte M., Robilio P.A., Fortunato S., Simhan H., Baxter J.K., Amon E., Franco A., Trofatter K., Heyborne K. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (2): 125.e1–125.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.032.

Выделение фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на основе характеристик variability сердечного ритма

Никита Сергеевич Марков^{1,2}, Константин Сергеевич Ушенин^{1,2,3},
Яков Григорьевич Божко^{1*}, Михаил Викторович Архипов¹,
Ольга Эдуардовна Соловьёва^{2,3}

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Уральский Федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия;

³Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. Методами разведочного анализа данных суточного мониторинга электрокардиограммы проанализировать показатели variability сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и выделить электрофизиологические фенотипы заболевания.

Методы. Из открытой базы с записями суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру «The Long-Term Atrial Fibrillation Database» (репозиторий — PhysioNet) выделены 64 электрокардиографических сигнала, записанных у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, и на их основе рассчитаны 52 показателя variability сердечного ритма, включая новые индексы фрагментации и асимметрии сердечного ритма, предложенные за последние 5 лет. Анализ данных проведён с применением методов машинного обучения: снижение размерности методом главных компонент, иерархическая кластеризация, выделение выбросов в данных. Скоррелированность признаков верифицирована критерием Пирсона, выделенные подгруппы пациентов были подтверждены с помощью критериев Манна–Уитни и Стьюдента.

Результаты. Для подавляющего большинства пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий variability сердечного ритма может быть описана пятью параметрами, охватывающими пять отдельных подходов к её спецификации: описание дисперсии хронограммы, подсчёт частотных характеристик хронограммы, индексы фрагментации ритма, индексы асимметрии ритма, средние и медианные значения хронограммы. На основе данных параметров выделены два больших фенотипа заболевания: первый — ваготонический профиль с достоверным увеличением линейных парасимпатических индексов, длительностью пароксизма фибрилляции предсердий более 4,5 ч; второй профиль — с увеличенными значениями симпатических индексов, низкими значениями парасимпатических индексов и длиной пароксизмов до 4,5 ч.

Вывод. Результаты свидетельствуют о потенциале нелинейного анализа в исследовании variability ритма и демонстрируют целесообразность дальнейшей инкорпорации нелинейных индексов для решения задачи фенотипирования нарушений сердечного ритма.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, нарушения сердечного ритма, разведочный анализ данных, variability сердечного ритма, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Для цитирования: Марков Н.С., Ушенин К.С., Божко Я.Г., Архипов М.В., Соловьёва О.Э. Выделение фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на основе характеристик variability сердечного ритма. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 778–787. DOI: 10.17816/KMJ2021-778.

Deriving electrophysiological phenotypes of paroxysmal atrial fibrillation based on the characteristics of heart rate variability

N.S. Markov^{1,2}, K.S. Ushenin^{1,2,3}, Y.G. Bozhko¹, M.V. Arkhipov¹, O.E. Solovyova^{2,3}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze heart rate variability of patients with paroxysmal atrial fibrillation and identify electrophysiological phenotypes of the disease by using methods of exploratory analysis of twenty-four-hour electrocardiographic (Holter) recordings.

Methods. 64 electrocardiogram recordings of patients with paroxysmal atrial fibrillation were selected from the open Long-Term Atrial Fibrillation Database (repository — PhysioNet). 52 indices of heart rhythm variability were calculated for each recording, including new heart rate fragmentation and asymmetry indices proposed in the last 5 years. Data analysis was carried out with machine learning methods: dimensionality reduction with principal component analysis, hierarchical clustering and outlier detection. Feature correlation was checked by the Pearson criterion, the selected patient's subgroups were confirmed by using Mann–Whitney and Student's tests.

Results. For the vast majority of patients with paroxysmal atrial fibrillation, heart rate variability can be described by five parameters. Each of these parameters captures a distinct approach in heart rate variability classification: dispersion characteristics of interbeat intervals, frequency characteristics of interbeat intervals, measurements of heart rate fragmentation, indices based on heart rate asymmetry, mean and median of interbeat intervals. Two large phenotypes of the disease were derived based on these parameters: the first phenotype is a vagotonic profile with a significant increase of linear parasympathetic indices and paroxysmal atrial fibrillation lasting longer than 4.5 hours; the second phenotype — with increased sympathetic indices, low parasympathetic indices and paroxysms lasting up to 4.5 hours.

Conclusion. Our findings indicate the potential of nonlinear analysis in the study of heart rate variability and demonstrate the feasibility of further integration of nonlinear indices for arrhythmia phenotyping.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation, arrhythmia phenotyping, exploratory data analysis, heart rate variability, HRV, Holter monitor.

For citation: Markov N.S., Ushenin K.S., Bozhko Y.G., Arkhipov M.V., Solovyova O.E. Deriving electrophysiological phenotypes of paroxysmal atrial fibrillation based on the characteristics of heart rate variability. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 778–787. DOI: 10.17816/KMJ2021-778.

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространённых нарушений ритма в популяции. Для кардиологов значительный интерес представляет пароксизмальная форма ФП, поскольку при правильном применении медикаментозной терапии и интервенционных методов лечения возможно восстановление ритма на длительное время, что способствует повышению качества жизни пациента и снижает нагрузку на систему здравоохранения страны.

На данный момент не существует единого мнения о механизмах инициации, поддержания и окончания пароксизма ФП. Мы полагаем, что ФП как аритмологическую патологию можно разделить на несколько фенотипов, которые бывают следствием сложного сочетания генетических факторов, сопутствующей патологии, образа жизни человека, а также условий окружающей среды. Фенотипы ФП ранее были выделены на основании клинических проявлений [1, 2], генетических особенностей [3], особен-

ностей клапанного аппарата [4]. Кроме этого, существуют работы, выделяющие различные типы пароксизмов на основании индексов вариабельности ритма [5] или характеристик активности расположенных в коже симпатических нервов [6].

Одним из подходов к выделению фенотипов заболевания служит использование индексов вариабельности сердечного ритма (ВСР). Множество работ посвящено анализу таких часто применяемых для анализа характеристик, как RMSSD, pNN50, pNN20¹ и полос частот спектра [7]. Однако за последние несколько лет были предложены дополнительные индексы асимметрии и фрагментации сердечного ритма [8–10]. На данный момент их физиологическое обосно-

¹ RMSSD — среднееквадратичное значение последовательных различий; NN50 и NN20 — количество пар последовательных NN, которые отличаются более чем на 50 и 20 мс соответственно; pNN50 и pNN20 — доля NN50 и NN20, делённая на общее количество NN.

вание и клиническая значимость не изучены до конца, однако данные индексы имеют существенную чувствительность к патологии, что продемонстрировано на больших группах людей [8], а значит, требуют клинической и физиологической интерпретации.

В данной работе были определены фенотипы ФП на основе индексов ВСП, рассчитанных на электрокардиограммах (ЭКГ) суточного мониторинга. Исследование было проведено на открытой базе электрокардиографических сигналов «Long Term Atrial Fibrillation Database» (LTAfDB) [11] с использованием методов разведочного анализа данных [12]. В предыдущих работах на этой базе данных были предприняты попытки анализа ВСП для выявления эпизодов ФП [13], однако в нашей работе мы провели более детальное изучение характеристик ВСП, представили анализ зависимостей между показателями сердечного ритма, выделили два фенотипа пароксизмальной формы ФП и статистически обосновали их существование в популяции.

Цель работы — методами разведочного анализа данных суточного мониторинга ЭКГ проанализировать показатели ВСП у пациентов с пароксизмальной формой ФП и выделить электрофизиологические фенотипы заболевания.

Материал и методы исследования. База данных LTAfDB состоит из 84 записей ЭКГ длиной от 24 до 25 ч, что делает её наиболее обширным банком с эпизодами пароксизмальной формы ФП [11]. Записи из LTAfDB включают сигналы с двух электродов с дискретизацией 128 Гц, что было достаточно для идентификации сердечного ритма и подсчёта показателей ВСП.

Обработка данных включала несколько этапов. Сначала среди всех записей выделялись данные пациентов с пароксизмальной формой ФП согласно аннотации базы данных. Далее для каждой записи ЭКГ были подсчитаны индексы ВСП, после чего применён метод главных компонент для снижения количества описательных признаков. Поскольку среди имеющихся данных присутствовали записи пациентов с дополнительной аритмологической патологией, отличающейся от ФП, для чистоты анализа мы исключили все выбросы и ещё раз применили метод главных компонент. В последующем для поиска фенотипов заболевания мы использовали метод иерархической кластеризации. Выделенные с его помощью подгруппы пациентов с пароксизмальной формой ФП были дополнительно подтверждены с помощью дисперсионного анализа.

На первом этапе из набора данных были исключены 20 записей с общей длительностью пароксизмов ФП более 24 ч. Из оставшихся записей с пароксизмальной формой ФП были выделены эпизоды синусового ритма, доступные для анализа, исключены эктопические импульсы, после чего построены хронограммы. Полученные хронограммы были обработаны для получения 52 характеристик ВСП:

- 14 показателей временного домена, статистически характеризующих распределение межпиковых интервалов [7] (RMSSD, MeanNN, SDNN, SDDSD, CVNN, CVSD, MedianNN, MadNN, MCVNN, IQRNN, pNN50, pNN20, TINN, HTI);

- 9 индексов частотных характеристик ВСП, выводимых из анализа спектральной плотности мощности хронограммы [7] (мощность ULF, VLF, LF, HF, VHF полос частот; HFn, LFn, LF/HF, LnHF);

- 7 нелинейных характеристических показателей геометрии графика Пуанкаре [7] (SD1, SD2, SD1/SD2, S, CSI, CVI, Modified CSI);

- 16 показателей асимметрии сердечного ритма [8, 9] (GI, SI, AI, PI, C1d, C1a, SD1d, SD1a, C2d, C2a, SD2d, SD2a, SDNNd, SDNNa, Cd, Ca);

- 4 индекса фрагментации сердечного ритма [10] (PIP, IALS, PSS, PAS);

- 2 метрики аппроксимации энтропии [7] (ApEn, SampEn).

Всего вектор признаков состоит из 52 значений. Обратим внимание, что метрики GI, SI, AI, PI, PIP, IALS, PSS, PAS [9, 10] были предложены менее 5 лет назад.

Поскольку многие из полученных признаков продемонстрировали линейную зависимость друг с другом, то для сокращения количества анализируемых признаков был использован метод главных компонент. Это позволило произвести линейное снижение размерности пространства и уменьшить количество признаков с 52 до 7. Данное количество компонент было выбрано в соответствии со значением коэффициента объяснённой ковариации. Перед применением метода главных компонент данные сначала нормировались в диапазоне (0,1), а затем представлялись в виде отклонений от среднего значения. Такой подход отличен от традиционного метода главных компонент, но позволяет более эффективно снижать размерность пространства параметров [12].

Для обнаружения выбросов был реализован метод голосований с четырьмя алгоритмами «жюри», куда входят робастная оценка матрицы ковариаций, одноклассовая машина опорных векторов, изоляционный лес, а так-

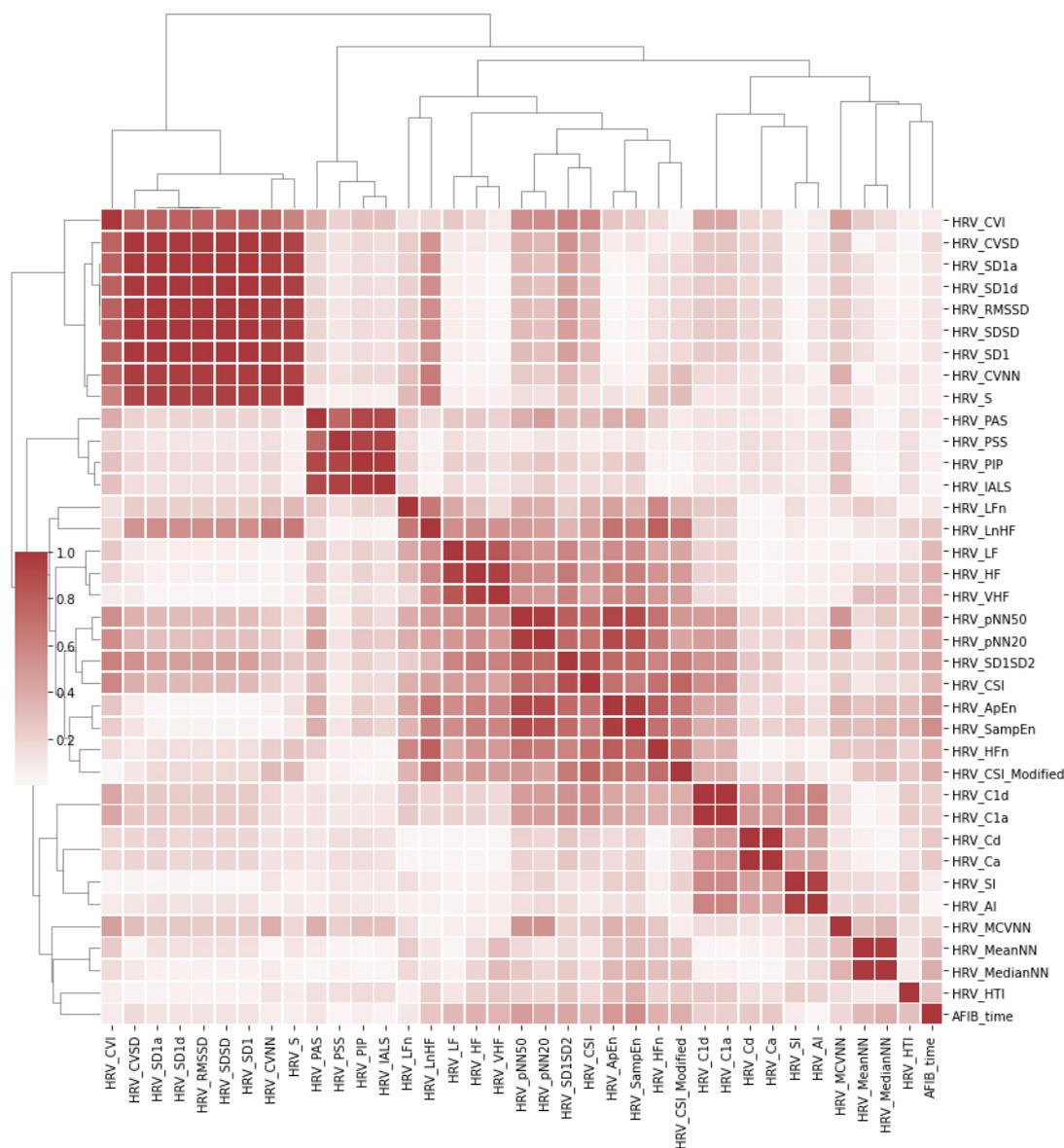


Рис. 1. Диаграмма корреляции между индексами вариабельности сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. При помощи цветовой шкалы² указаны абсолютные значения коэффициентов корреляции между признаками. Близость индексов друг к другу продемонстрирована с помощью дендрограмм на осях

же локальный уровень выброса [12]. Вектора признаков были помечены как выбросы, если за них «проголосовали», как минимум, три алгоритма из четырёх. Записи ЭКГ, соответствующие отмеченным векторам, были отдельно проанализированы врачом-кардиологом. Затем линейное снижение размерности пространства было проведено повторно для данных без выбросов, что ещё сократило количество признаков до 5.

Полученный набор данных был проанализирован с помощью иерархической кластеризации со сцеплениями по критерию Уорда [12]. Этот метод анализа часто применяют в биоинформатике для выявления фенотипов заболе-

вания [1]. Согласно построенной дендрограмме явно выделяются две группы записей данных пациентов.

Поскольку дендрограмма служит разведочным методом анализа, мы дополнительно проверили полученные результаты, используя методы дисперсионного анализа и данные о длительностях патологии, исключённые из первоначальной обработки. Для проверки двусторонней гипотезы о неравенстве средних значений использовали статистические критерии (t-критерий Стьюдента и Манна–Уитни–Уилкоксона), которые анализировали для каждого

² Рисунок в цвете представлен в электронной версии статьи.

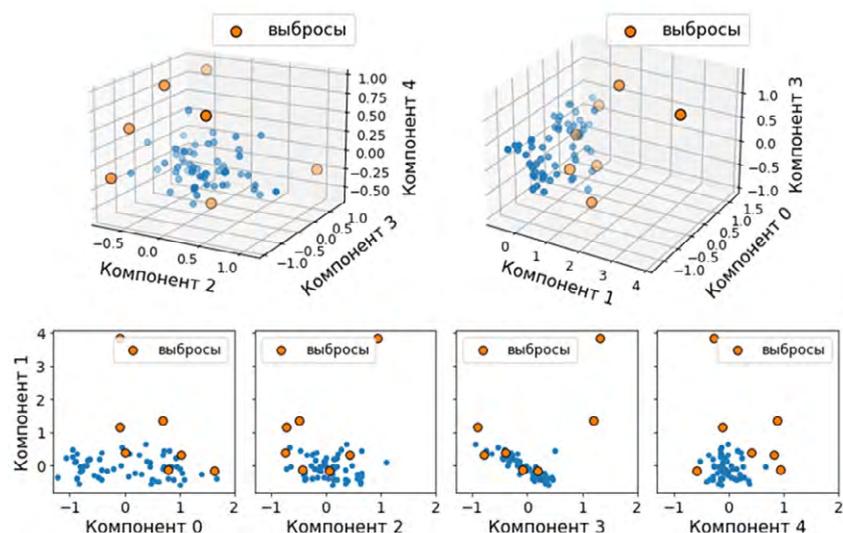


Рис. 2. Пространство характеристик variability сердечного ритма после применения метода главных компонент. Пятимерное пространство главных компонент представлено на рисунке в виде трёхмерных и двухмерных проекций соответственно. Для наглядности распределения графики снизу имеют единую ось Y (компонент 1). Выбросы отмечены оранжевыми³ точками

из 52 признаков ВСР. В качестве информации, которая не использовалась перед применением метода главных компонент, мы использовали общую длительность пароксизмов ФП по всей продолжительности записи.

Результаты. Для каждой из 64 записей были рассчитаны 52 показателя ВСР. Некоторые из них коррелировали между собой. Как можно увидеть из рис. 1, среди всех показателей ВСР выделяются несколько больших групп.

Первая группа сильно коррелированных по Пирсону ($0,61 < r < 0,96$) между собой индексов ВСР — характеристики дисперсии межпиковых интервалов (представители RMSSD, SD1, SDD, CVI, CVNN). Во вторую обширную группу скоррелированных признаков входят частотные характеристики хронограммы, а также кардиосимпатический индекс и энтропийные индексы (представители CSI, pNN50, LF, HF, SD1/SD2, SampEn; $0,16 < r < 0,97$). Третья группа — индексы фрагментации сердечного ритма (PAS, PSS, PIP, IALS; $0,75 < r < 0,97$). Четвёртая группа — признаки асимметрии сердечного ритма (представители SI, AI, Cd, Ca; $0,6 < r < 0,99$). Пятая группа — средние и медианные значения последовательности межпиковых интервалов (MeanNN, MedianNN; $r=0,97$).

Среди индексов и характеристик сигналов присутствуют признаки, которые слабо коррелируют с чем-либо, например некоторые показатели временного домена, статистически характеризующие распределение межпиковых

интервалов (MCVNN, НТИ), а также показатель времени ФП (AFIB Time).

Подсчёт показателей ВСР и двухэтапное применение метода главных компонент преобразуют 52 характеристики ВСР в пять параметров (главных компонент). Мы визуализировали это пятимерное пространство, представив его в виде проекций на рис. 2. Некоторые векторы характеристик ВСР располагались в отдалении от основного распределения данных и считались выбросами.

Для обнаружения выбросов использовали четыре метода, перечисленных выше. Всего 9 (14%) из 64 векторов были отмечены как выбросы по результатам голосования, как минимум, трёх алгоритмов детектирования выбросов. Характеристики ВСР этих пациентов были исключены из основного набора данных.

После исключения выбросов данные прошли через иерархическую кластеризацию, на основе которой была построена дендрограмма (рис. 3). В зависимости от порога отсечения можно выделить от 11 до 2 кластеров. Мы выбрали 2 кластера, так как размер выборки не позволяет обосновать более подробное разделение. Далее приведён анализ выделенных фенотипов.

В обширном наборе литературы по ВСР индексы RMSSD и pNN50 служат основными показателями временного домена, используемыми для оценки вагального тонуса и активности парасимпатической нервной системы [7]. Как показано на рис. 4, показатели RMSSD и pNN50 в пространстве пониженной размерности образуют градиент значений, увеличи-

³ Рисунок в цвете представлен в электронной версии статьи.

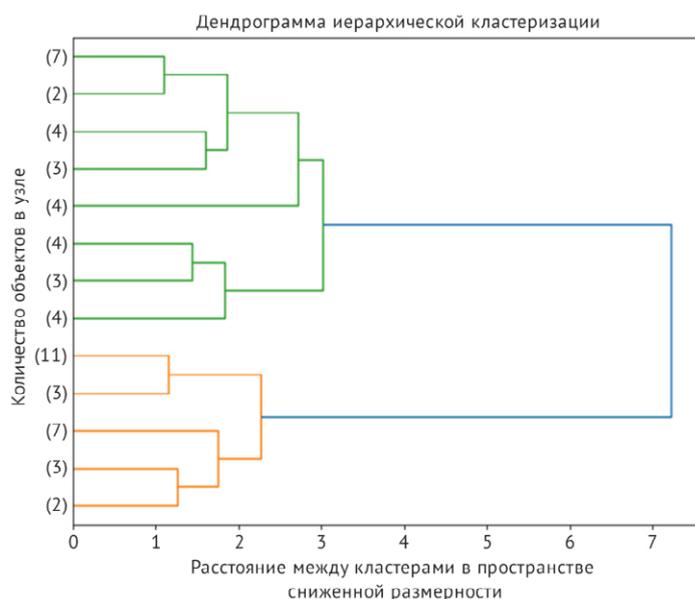


Рис. 3. Дендрограмма, отражающая близость параметров variability сердечного ритма у пациентов. В подписях по оси Y написано количество пациентов в группе, по оси X отложено расстояние между группами пациентов. Хорошо прослеживаются два кластера данных, предположительно связанных с различными фенотипами фибрилляции предсердий, которые выделяются у самого основания дендрограммы

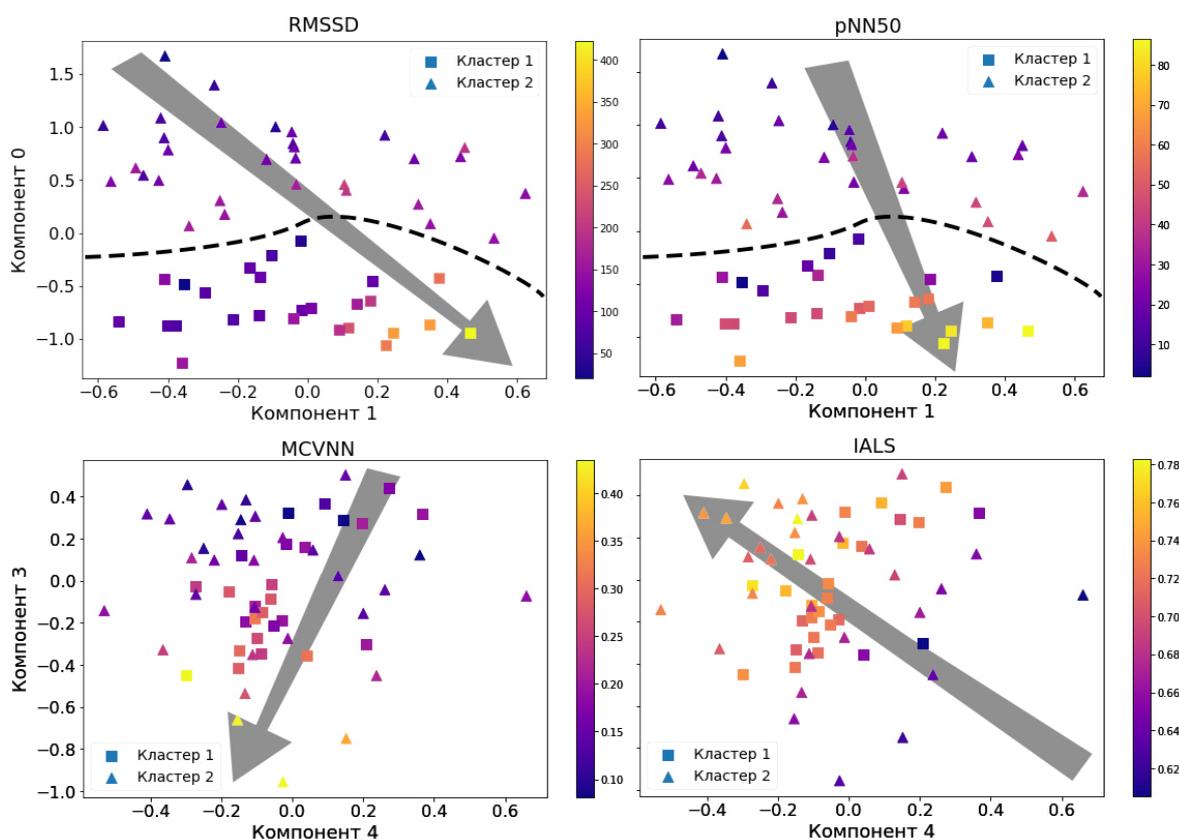


Рис. 4. Визуализация данных после удаления выбросов в двух проекциях. Изображения на верхних панелях построены на основе 0-й и 1-й главных компонент, внизу — на основе 3-й и 4-й компонент. Данные, относящиеся к разным фенотипам, обозначены прямоугольниками и треугольниками соответственно, пунктирная линия на верхней панели показывает явное разделение кластеров в пространстве. Стрелки демонстрируют направления градиентов, по которым наблюдается увеличение признаков. Верхние и нижние графики имеют попарно общие оси Y

вающийся вдоль двух близко ориентированных направлений.

Разделимость двух кластеров была дополнительно подтверждена с помощью проверки неравенства средних значений признаков с использованием t-теста Стьюдента и статистического теста Манна–Уитни–Уилкоксона. Значения p обоих тестов не превышали 0,01 для 31 показателя ВСР, что подтвердило различие фенотипов пароксизмальной формы ФП. Средние значения индексов в кластерах данных и значения p их различий приведены в табл. 1 для части показателей ВСР.

В результате проведённого анализа все записи были классифицированы в структуру 2 крупных фенотипов пароксизмальной формы ФП (см. табл. 1). Первый фенотип указывает на ваготонические тенденции в регуляции сердечного ритма, подтверждённые не только линейными парасимпатическими показателями ($pNN50$ и $RMSSD$), но и индексами частотных характеристик ВСР, выводимых из анализа спектральной плотности мощности хронограммы ($LnHF$; $p < 0,0000001$), а также нелинейными характеристическими показателями геометрии графика Пуанкаре ($SD1/SD$; $p < 0,0000001$) [7]. Второй фенотип характеризуется большим симпатическим влиянием в регуляции сердечного ритма, что подтверждается более высокими симпатическими индексами CSI и CSI Modified и более низкими показателями парасимпатической активации $RMSSD$ и $pNN50$ [7].

Следует отметить, что записи, принадлежащие второму фенотипу, характеризовались большей продолжительностью зарегистрированных пароксизмов ФП, которые превышали 4,5 ч (см. показатель $AFIB$ Time в табл. 1).

В нашем анализе часть данных пациентов была исключена. Три из четырёх методов детектирования выбросов в данных выделили записи 7 (11%) пациентов. Четыре из четырёх методов детектирования выбросов выделили 2 пациентов с существенными отличиями параметров ВСР. Как можно увидеть на рис. 2, характеристики ВСР у этих пациентов расположены на существенном расстоянии от общего облака точек.

Для всех 7 пациентов мы провели качественный анализ записей. К сожалению, отсутствие сигналов от 12 стандартных отведений не даёт возможности поставить диагнозы однозначно и обоснованно. Однако мы смогли проанализировать сигналы визуально, учитывая упоминания патологических ритмов в аннотации данных этих пациентов в используемой базе данных. Можно предположить следующие

электрофизиологические феномены: синусовая брадикардия и ФП с длительными паузами, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, укорочение задержки в атриовентрикулярном соединении, блокада левой ножки пучка Гиса, высокая частота дыхания или одышка, эктопическая суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия, дислокация электрода, большие площади под Т-волнами, возможно, вызванные обструкцией выносящего тракта левого желудочка, желудочковая эктопия, ригидный эктопический ритм с замещающим комплексами.

Обсуждение. ВСР начали изучать с момента изобретения электрокардиографии В. Эйнтховеном. За это время было предложено множество индексов ВСР. Некоторые из них направлены на выявление конкретных заболеваний, для других известны диапазоны норм в популяции, для третьих существует статистически значимая разница в значениях индексов в популяции, но не предложено объяснение физиологии процесса, обуславливающего индекс.

При анализе характеристик ВСР у пациентов с пароксизмальной ФП нами выделено пять основных групп признаков: признаки, характеризующие статистические характеристики ВСР по хронограмме, признаки, характеризующие частотные характеристики хронограммы, индексы фрагментации ВСР, признаки асимметрии ВСР и признаки средних характеристик ВСР. Межгрупповая корреляция характеристик ВСР низка для таких групп, а внутrigрупповая — высока (см. рис. 1). При этом любые измеренные характеристики ритма слабо коррелируют с общим временем ФП в суточной записи ЭКГ.

При фенотипировании любого заболевания найденные фенотипы характеризуют большие группы пациентов. Однако существуют сложные клинические случаи и более редкие аритмологические виды патологии, которые не только затрудняют анализ данных, но и сильно воздействуют на все характеристики ВСР.

Согласно нашим результатам, если мы исключаем из рассмотрения все подобные случаи, то всех пациентов с пароксизмальной формой ФП можно охарактеризовать только пятью признаками ВСР (по одному признаку на каждую категорию). Это наблюдение подкрепляется объяснённой дисперсией (0,11) при применении метода главных компонент, который сводит 52 характеристики к 5 (см. рис. 2), а также иерархической кластеризацией столбцов матрицы корреляции (см. рис. 1). При этом нелинейные индексы ВСР ($SD1a$, $C1a$, PIP , PAS , $IALS$) предоставляют новую информацию о записях

Таблица 1. Значения среднего и стандартного отклонения индексов вариабельности сердечного ритма для найденных фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий*

Показатель	Фенотип 1	Фенотип 2	U-критерий Манна–Уитни (значение p)	t-Критерий Стьюдента (p-value)
AFIB time, мин	399,1±378,4	1202,3±293,8	0,00000	0,00000
pNN50	25,3±13,5	71,9±9,3	0,00000	0,00000
pNN20	46,4±17	87,4±5,6	0,00000	0,00000
ApEn	0,9±0,3	2±0,2	0,00000	0,00000
SampEn	0,4±0,2	1,7±0,3	0,00000	0,00000
CVSD	0,1±0,1	0,3±0,1	0,00000	0,00000
VHF	0,00002±0,00002	0,00017±0,00019	0,00000	0,00011
SD1/SD2	0,3±0,1	0,7±0,1	0,00000	0,00000
CSI	3,4±1,4	1,5±0,4	0,00000	0,00000
HF	0,0001±0,00009	0,00068±0,0006	0,00000	0,00000
LnHF	-9,5±0,9	-7,6±0,8	0,00000	0,00000
HF _n	0,3±0,1	0,5±0	0,00000	0,00000
RMSSD	114,6±48,9	219,9±77,6	0,00000	0,00000
SDSD	114,6±48,9	219,9±77,6	0,00000	0,00000
SD1	81±34,6	155,5±54,9	0,00000	0,00000
SD1a	55,9±24,2	109,1±38,6	0,00000	0,00000
SD1d	58,6±24,8	110,8±39,1	0,00000	0,00000
LF	0,00008±0,00007	0,00037±0,00028	0,00000	0,00000
CSI Modified	3103,2±1441,9	1454,3±583,2	0,00000	0,00000
PIP	0,7±0	0,7±0	0,00018	0,00033
PAS	0,3±0,1	0,3±0	0,00023	0,00014
MCVNN	0,2±0,1	0,2±0,1	0,00033	0,00921
LF _n	0,2±0,1	0,3±0,1	0,00037	0,00379
C1d	0,5±0	0,5±0	0,00037	0,00040
C1a	0,5±0	0,5±0	0,00037	0,00040
PSS	0,9±0	0,9±0	0,00059	0,00352
S	64 099,3±38 559,1	123 348,3±81 939,3	0,00078	0,00072
CVI	5,4±0,3	5,7±0,3	0,00078	0,00039
CVNN	0,2±0,1	0,3±0,1	0,00191	0,00218
IALS	0,7±0	0,7±0	0,00382	0,00634
MedianNN	843,8±146,4	723,6±173,8	0,00505	0,00640
HTI	23±6,9	27±6,6	0,01688	0,03099
MeanNN	840,3±136,2	752,3±180,5	0,01976	0,04070
Cd	0,5±0	0,5±0	0,01976	0,01255
Ca	0,5±0	0,5±0	0,01976	0,01255
SI	49,9±0,1	50±0	0,02579	0,02388
AI	50,1±0,1	50±0	0,06917	0,04510

*Примечание: 31 индекс вариабельности сердечного ритма имеет статистически значимые различия ($p < 0,01$). Ниже 31-го номера в одном из статистических тестов значимость выше требуемого уровня.

пациентов и не скоррелированы с линейными парасимпатическими индексами RMSSD или rNN50. Их значимость при анализе ФП требует дальнейшего изучения.

Иерархическую кластеризацию и дендрограммы также использовали для выделения фенотипов заболевания в работе [1]. Рис. 3 представляет иерархическую кластеризацию характеристик ВСР. Представленная дендрограмма очень близко повторяет часть дендрограммы из работы [1], которая соответствует фенотипу с низкой коморбидностью. Сравнение списка заболеваний пациентов из оригинальной работы про используемый набор данных LTFADB [11] и пациентов с фенотипом низкой коморбидности из работы [1] подкрепляет обнаруженное сходство. Таким образом, проведённое нами фенотипирование на основании характеристик ВСР соотносится с фенотипированием на основе клинических признаков.

Однако, помимо изученных в нашей работе пациентов, существуют пациенты с коморбидными атеросклеротическими заболеваниями (англ. *atherosclerotic-comorbid cluster*), имплантированными водителями ритма (англ. *tachybrady/device implantation cluster*), расстройствами поведения (англ. *behavioral disorder cluster*). Особенности ритма у таких пациентов остались за границами нашего анализа, так как они не представлены в базе LTFADB. Фенотипы ФП, предложенные в работах [2–6], не удалось сопоставить с нашими результатами напрямую.

Выделенные фенотипы ФП можно объяснить с позиции парасимпатических и симпатических индексов ВСР. Известно, что у пациентов без органической патологии сердца, как правило, присутствует парасимпатический паттерн начала ФП (ночная, постпрандиальная аритмия), в то время как при наличии структурного поражения сердца чаще встречается симпатический паттерн. Однако ряд экспериментальных исследований по изучению развития ФП на моделях сердечной недостаточности продемонстрировал ведущую роль комбинированной симпато-вагусной активации в инициации пароксизма аритмии по сравнению с изолированными симпатическими или парасимпатическими влияниями [14].

Показано, что адренергическая стимуляция способна приводить к фокусной эктопической активности посредством усиления автоматизма, а также реализации ранних и задержанных постдеполяризаций, тогда как вагусные влияния играют ведущую роль в укорочении потенциала действия предсердной ткани. В ряде

случаев холинергическая стимуляция чаще становится ведущим фактором спонтанного возникновения аритмии, в то время как адренергическая стимуляция может выступать лишь электрофизиологическим модулятором, поддерживающим развитие холинергически опосредованной ФП [15].

В данном исследовании в группе записей, описывающих преобладание ваготонических влияний (кластер 2) на регуляцию сердечного ритма, показано увеличение не только индексов частоты сердечных сокращений, но и общей продолжительности зарегистрированных пароксизмов ФП. С учётом достаточно чёткой фенотипизации пароксизмальной формы ФП по данным анализа показателей ВСР и показанной прогностической способности метода для предсказания длительности ФП, представляется перспективным проведение исследования, направленного на поиск взаимосвязей между электрофизиологическими и клиническими характеристиками пациентов, что в дальнейшем позволит более точно определить особенности подгруппы пациентов с вагус-зависимыми нарушениями сердечного ритма.

В нашей работе показано, что пять параметров ВСР из пяти основных групп параметров ВСР полностью характеризуют распространённые формы ФП, вызванной «неорганическими» причинами. Среди пациентов с ФП можно выделить и статистически подтвердить существование двух больших электрофизиологических фенотипов заболевания. Мы полагаем, что найденные кластеры также могут быть взаимосвязаны с симпатическими и парасимпатическими формами ФП. Помимо распространённых линейных парасимпатических индексов RMSSD и rNN50, перспективными метриками для анализа ВСР могут стать показатели асимметрии сердечного ритма SD1a, C1a, а также индексы фрагментации сердечного ритма PIP, PAS и IALS.

ВЫВОДЫ

1. Применение разведочного анализа данных суточного мониторинга электрокардиограммы позволило выявить два электрофизиологических фенотипа пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: первый — ваготонический профиль с достоверным увеличением линейных парасимпатических индексов, длительностью пароксизма фибрилляции предсердий более 4,5 ч; второй профиль — с увеличенными значениями симпатических индексов, низкими значениями парасимпатических индексов и длиной пароксизмов до 4,5 ч.

2. Полученные данные свидетельствуют о потенциале нелинейного анализа в исследовании вариабельности ритма и демонстрируют целесообразность дальнейшей инкорпорации нелинейных индексов для решения задачи фенотипирования нарушений сердечного ритма.

Участие авторов. Н.С.М. и К.С.У. проводили математические исследования; Я.Г.Б. отвечал за клинический и электрофизиологический анализ результатов работы; М.В.А. и О.Э.С. — руководители работы.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания УГМУ №730000Ф.99.1.БВ10АА00006 «Разработка комплексного подхода к персонализированной диагностике, терапии и профилактике наджелудочковых нарушений сердечного ритма вегетативного генеза».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Inohara T., Shrader P., Pieper K., Blanco R.G., Thomas L., Singer D.E., Freeman J.V., Allen L.A., Fonarow G.C., Gersh B., Ezekowitz M.D. Association of atrial fibrillation clinical phenotypes with treatment patterns and outcomes: a multicenter registry study. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (1): 54–63. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4665.
- Goyal P., Almarzooq Z.I., Cheung J., Kamel H., Krishnan U., Feldman D.N., Horn E.M., Kim L.K. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights on a unique clinical phenotype from a nationally-representative United States cohort. *Intern. J. Cardiol.* 2018; 266: 112–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.007.
- Husser D., Büttner P., Ueberham L., Dinov B., Sommer P., Arya A., Hindricks G., Bollmann A. Association of atrial fibrillation susceptibility genes, atrial fibrillation phenotypes and response to catheter ablation: a gene-based analysis of GWAS data. *J. Translational Med.* 2017; 15: 71. DOI: 10.1186/s12967-017-1170-3.
- Banerjee A., Allan V., Denaxas S., Shah A., Kotecha D., Lambiase P.D., Joseph J., Lund L.H., Hemingway H. Subtypes of atrial fibrillation with concomitant valvular heart disease derived from electronic health records: phenotypes, population prevalence, trends and prognosis. *EP Europace.* 2019; 21 (12): 1776–1784. DOI: 10.1093/europace/euz220.
- Dimmer C., Szili-Torok T., Tavernier R., Verstraten T., Jordaens L.J. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2003; 5 (1): 1–9. DOI: 10.1053/eupc.2002.0273.
- Kusayama T., Wan J., Doytchinova A., Wong J., Kabir R.A., Mitscher G., Straka S., Shen C., Everett IV T.H., Chen P.S. Skin sympathetic nerve activity and the temporal clustering of cardiac arrhythmias. *JCI Insight.* 2019; 4 (4): e125853. DOI: 10.1172/jci.insight.125853.
- Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health.* 2017; 5: 258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Piskorski J., Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Med. Biol. Engineering & Computing.* 2011; 49 (11): 1289–1297. DOI: 10.1007/s11517-011-0834-z.
- Yan C., Li P., Ji L., Yao L., Karmakar C., Liu C. Area asymmetry of heart rate variability signal. *Biomed. Engineering Online.* 2017; 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12938-017-0402-3.
- Costa M.D., Davis R.B., Goldberger A.L. Heart rate fragmentation: a new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics. *Front. Physiol.* 2017; 8: 255. DOI: 10.3389/fphys.2017.00255.
- Petrutiu S., Sahakian A.V., Swiryn S. Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *Europace.* 2007; 9 (7): 466–470. DOI: 10.1093/europace/eum096.
- Gan G., Ma C., Wu J. *Data clustering: theory, algorithms, and applications.* Philadelphia: SIAM. 2020. 406 p. DOI: 10.1137/1.9781611976335.bm.
- Majeed F., Asim M., Ali Abbas S., Jaleel A., Majeed A., Awais Hassan M., Ahmad F., Shafiq M. Detection of atrial fibrillation and normal sinus rhythm using multiple machine learning classifiers. *J. Med. Imag. Health Inform.* 2021; 11 (5): 1453–1462. DOI: 10.1166/jmihi.2021.3447.
- Piccirillo G., Ogawa M., Song J., Chong V.J., Joung B., Han S., Magri D., Chen L.S., Lin S.F., Chen P.S. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (4): 546–552. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.01.006.
- Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., Lin S.F., Natel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circulation Res.* 2014; 114 (9): 1500–1515. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.

90 лет Уральскому государственному медицинскому университету: развитие научной деятельности

Ольга Петровна Ковтун, Марина Анатольевна Уфимцева,
Екатерина Владимировна Федорова*, Ирина Вениаминовна Вахлова

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

С начала основания Уральского государственного медицинского университета была определена значимость научной деятельности в подготовке специалистов с высшим медицинским образованием. Вклад в историю медицинской науки на Урале с 30-х годов XX века внесли те, кто начинал работу в Свердловском государственном медицинском институте, чьи открытия позволили найти новые методы диагностики и лечения, выявить причины какого-либо заболевания. В течение 90 лет результаты деятельности представителей сформировавшихся научных направлений и школ Уральского государственного медицинского университета используются в образовательном процессе и здравоохранении. В статье описано развитие научной деятельности университета и её продуктивность за предшествующее десятилетие. Проанализированы отчёты о научно-исследовательской деятельности за 2010–2020 гг., материалы по результатам мониторинга эффективности деятельности Уральского государственного медицинского университета, наукометрические базы «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), Web of Science, Scopus. Наряду с развитием традиционных медицинских научных направлений и школ в университете выполняются исследования по направлениям научных медицинских платформ, осуществляют сотрудничество с ведущими научными, образовательными и медицинскими организациями. Среди актуальных направлений выделено развитие персонализированной медицины, цифровой медицины, реконструктивной медицины, а также применение клеточных технологий, борьба с инфекционными заболеваниями. За текущее десятилетие количество публикаций, индексируемых в международных реферативных базах данных, увеличилось в Scopus в 4 раза, в Web of Science — в 2 раза, в РИНЦ — в 2,6 раза. Суммарное количество цитирований статей 2016–2020 гг. за пятилетний период в Scopus составило 990, в Web of Science — 766. Число статей, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии, в течение ряда лет в среднем — 456. Происходит динамичное развитие научной деятельности Уральского государственного медицинского университета с ориентиром на сотрудничество с ведущими исследовательскими коллективами других организаций, реализацию исследований по государственному заданию, сопровождаемое существенным ростом публикационной активности. **Ключевые слова:** развитие научной деятельности, университетская наука, научные исследования, публикационная активность, Уральский государственный медицинский университет.

Для цитирования: Ковтун О.П., Уфимцева М.А., Федорова Е.В., Вахлова И.В. 90 лет Уральскому государственному медицинскому университету: развитие научной деятельности. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 788–794. DOI: 10.17816/KMJ2021-788.

90 years of the Ural State Medical University: development of scientific activity

O.P. Kovtun, M.A. Ufimtseva, E.V. Fedorova, I.V. Vakhlova
Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract

Since the foundation of the Ural State Medical University (USMU), the importance of scientific activity in the training of specialists with higher medical education has been determined. A contribution to the history of medical science in the Urals since the 30s of the twentieth century was made by those who began work at the Sverdlovsk State Medical Institute, whose discoveries made it possible to find new methods of diagnosis and treatment, to

identify the causes of any disease. For 90 years, the results of the activities of representatives of the established scientific directions and schools of Ural State Medical University have been used in the educational process and healthcare. The article describes the promotion of scientific activity of Ural State Medical University and its productivity over the previous decade. We analyzed reports on research activities for 2010–2020, materials based on the results of monitoring the effectiveness of Ural State Medical University, scientometric databases “Russian Science Citation Index” (RSCI), Web of Science, Scopus. Along with the development of traditional medical research areas and schools, the university researches in the areas of scientific medical platforms, cooperates with leading scientific, educational and medical organizations. The development of personalized medicine, digital medicine, reconstructive medicine, as well as the use of cellular technologies, and the fight against infectious diseases are highlighted among the topical areas. Over the current decade, the number of publications indexed in international abstract databases has increased 4 times in Scopus, 2 times in Web of Science, and 2.6 times in RSCI. The total number of citations of articles over five years (2016–2020) in Scopus was 990, Web of Science — 766. The number of articles included in the list of the Higher Attestation Commission under the Ministry of education and science of the Russian Federation, for a number of years on average — 456. There is the dynamic development of the scientific activity of Ural State Medical University with a focus on cooperation with leading research teams of other organizations, the implementation of research on a state assignment, accompanied by a significant increase in publication activity.

Keywords: development of scientific activity, university science, scientific research, publication activity, Ural state medical university.

For citation: Kovtun O.P., Ufimtseva M.A., Fedorova E.V., Vakhlova I.V. 90 years of the Ural State Medical University: development of scientific activity. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 788–794. DOI: 10.17816/KMJ2021-788.

Успешность научной деятельности высшей школы в значительной степени влияет на качество и привлекательность реализуемых ею образовательных программ, создаёт здоровую атмосферу соперничества с академической наукой в генерации знаний, выступает фактором конкурентоспособности университетов на мировом уровне. Поддержка развития университетской науки — один из приоритетов современной научно-технической политики России. Если ранее научная деятельность в высшей школе носила второстепенный характер по сравнению с образовательной деятельностью, что отражалось как на кадровом потенциале, так и на структуре расходов образовательной организации, то в текущем десятилетии произошло позиционирование университетской науки как площадки для подготовки востребованных исследователей для отраслевой, корпоративной и академической науки [1–3].

Научно-исследовательская деятельность университета актуальна в научно-теоретическом, методическом, практическом и социальном аспектах. Взаимодействие научно-инновационного опыта, образовательного процесса и здравоохранительной практики, реализуемое в Уральском государственном медицинском университете (УГМУ), обеспечивает осуществление исследований по приоритетным направлениям науки. Всё это обуславливает признание того факта, что УГМУ служит центром медицинской науки, успехи и достижения которого оказывают влияние на современное раз-

витие региона. Так, по данным рейтингового агентства RAEX (Эксперт РА) университет входит в 100 лучших образовательных организаций высшего образования России¹.

Организация и модернизация университетской научно-исследовательской деятельности ориентированы на Стратегию развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г.², Стратегию научно-технологического развития Российской Федерации³, цели и задачи национальных проектов «Наука», «Образование», «Здравоохранение» [4, 5]. Значимость и востребованность исследовательских результатов подтверждается публикациями в научных рейтинговых журналах и монографиях. При этом цитируемость опубликованных материалов свидетельствует об оценке их профессиональным сообществом.

Цель статьи — представить тенденцию развития научной деятельности УГМУ за предшествующее десятилетие.

Источником информации стали ежегодные отчёты о научно-исследовательской деятельности за период 2010–2020 гг., информационно-аналитические материалы по результатам мониторинга эффективности деятельности УГМУ, наукометрические данные по базам «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), Web of Science, Scopus.

¹ <https://raex-rr.com/database/contender/10000230>

² Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 №2580.

³ Указ Президента РФ от 01.12.2016 №642.

Традиционно в университете ведущая роль в проведении научных исследований принадлежит кафедральным коллективам УГМУ, центральной научно-исследовательской лаборатории. При этом развивается сотрудничество с ведущими научными, образовательными и медицинскими организациями при исследованиях с использованием различных организационных форм взаимодействия (консорциумы, совместные исследовательские коллективы и др.).

За время становления УГМУ от института до университета (1930–2013) сформировались медицинские научные направления и школы, которые внесли значительный вклад в развитие медицины, получили известность в научном мире [6–10]. Среди них уральские школы педиатров, патофизиологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, травматологов, кардиологов, неврологов и нейрохирургов, гигиенистов, офтальмологов, акушеров-гинекологов, фармакологов, стоматологов и др.

Результаты деятельности представителей научных школ и направлений внедряются в практическое здравоохранение, используются при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и врачей [6–10]. Большое значение при этом имеет подготовка кадров высшей научно-педагогической квалификации в аспирантуре и докторантуре для университета и других научных, образовательных организаций и практического здравоохранения. В аспирантуре УГМУ она ведётся по пяти направлениям: биологические науки, фундаментальная медицина, клиническая медицина, медико-профилактическое дело, фармация.

В УГМУ действует пять диссертационных советов по 11 научным специальностям: «анестезиология и реаниматология», «хирургия», «нервные болезни», «кардиология», «внутренние болезни», «педиатрия», «стоматология», «патологическая физиология», «акушерство и гинекология», «гигиена», «медицина труда». За период 2010–2020 гг. в диссертационных советах УГМУ состоялось 379 защит диссертаций, выполненных сотрудниками университета и других организаций, в том числе 57 — на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертационные исследования в УГМУ проводятся по актуальным проблемам современной медицины, не только обогащая область теоретических знаний, но и решая вопросы практического здравоохранения. Это отражено в направлениях и тематиках исследований и подтверждается защитами диссертаций (за указанный период — 142) по ряду научных

специальностей (физиология, организация фармацевтического дела, травматология и ортопедия, общественное здоровье и здравоохранение, кожные и венерические болезни, глазные болезни, детская хирургия и др.) в диссертационных советах других организаций.

Важным элементом стратегического управления развитием университетской науки стало выполнение исследований по направлениям научных медицинских платформ. С 2015 г. в университете осуществляются прикладные научные исследования и разработки за счёт средств бюджетного финансирования (государственное задание, утверждённое Минздравом России).

За период с 2015 по 2020 г. выполнено 23 работы по научным платформам «иммунология», «инновационные фундаментальные технологии в медицине», «онкология», «инвазивные технологии», «регенеративная медицина», «кардиология и ангиология». По результатам данных исследований опубликовано 220 статей, в том числе 128 в журналах с импакт-фактором более 0,3 (в рейтинговых отечественных журналах — 85, в зарубежных журналах — 43).

Так, из этих научно-исследовательских работ, выполненных по государственному заданию, в 2020 г. завершено 14, каждую из которых выполняли в течение 3 лет. В результате работы «Иммунорегуляция и иммунный мониторинг реакций повреждения и восстановления тканей полости рта» создана модель экспериментального пародонтита, позволившая оценить системные и локальные реакции организма при хроническом пародонтите. Данную модель можно использовать в разработке новых методов стоматологического лечения. Её применяют в центральной научно-исследовательской лаборатории УГМУ для разработки новых лечебно-профилактических и диагностических технологий. У пациентов с заболеваниями пародонта впервые установлена и ранжирована клиническая ценность 40 лабораторных параметров, сформулировано положение о лабораторном мониторинге пациентов с поражением пародонта [11].

Выполнен проект, направленный на разработку и создание компьютерной технологии для количественной оценки гемодинамики в коронарных артериях по скорости распространения контрастного вещества для диагностики и лечения пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца. По данным видеоизображений стандартного ангиографического обследования пациентов были разработаны алгоритмы и оригинальное программное обеспечение, позволяющие по-

лучить дополнительную информацию о кровотоке в коронарных артериях со стенозами [12]. Предполагается, что данная методология будет использована при лечении пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца.

В исследовании «Применение удалённого мониторинга состояния пациента, современных методов машинного обучения и персонализированного моделирования для повышения эффективности электрокардиотерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и после ортотопической трансплантации сердца» впервые получены характеристики функциональной геометрии левого желудочка у пациентов с кардиосинхронизирующими имплантатами в зависимости от успешности данной процедуры.

Предложенная модель контроля острого и хронического отторжения сердца у больных после трансплантации сердца, построенная по характеристикам геометрии левого желудочка, позволила в 93% случаев в разные сроки после трансплантации сердца правильно классифицировать прогрессирующую ХСН. Она может быть дополнительным оценочным фактором острого отторжения или прогрессирования ХСН и выявления ухудшения состояния аллотрансплантата [13].

Кроме того, в рамках государственного задания 2020 г. выполнены следующие работы: «Технология лечения повреждений суставных поверхностей путём имплантации аутологичных тканеинженерных конструкций», «Генноинженерное средство для терапии коронарной недостаточности», «Изучение влияния экспрессии генов семейства Klotho на темпы пролиферации злокачественных новообразований», «Разработка подходов для создания биоискусственной печени с целью терапии недостаточности её функций», «Инженерия имплантатов хрящевой ткани на основе нового класса нанокompозитных гидрогелей: разработка и экспериментальное обоснование», «Совершенствование оперативного лечения нестабильных повреждений и посттравматических деформаций тазового кольца и посттравматических и дегенеративно-дистрофических деформаций позвоночника», «Реконструктивно-ревизионное и онкологическое эндопротезирование крупных суставов с применением новых персонализированных компонентов и аугментов для восполнения дефектов костной ткани, изготовленных из титана с применением аддитивных технологий (3D-печати)», «Новые технологии хирургического лечения пострезекционных, посттравматических несращений, дефектов

и деформаций костей конечностей на базе аддитивного прототипирования с направленным наноструктурированием поверхности имплантатов», «Разработка остеозамещающих материалов с тканеэквивалентными свойствами для возмещения костных дефектов у онкологических и травматологических больных», «Технология персонализированного определения чувствительности опухоли к неoadъювантной химиотерапии молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы с использованием клеточных культур», «Предикторы неблагоприятного прогноза немелкоклеточного рака лёгкого при сочетанных опухолевых и пылевых поражениях органов дыхания и их патоморфологическая диагностика на операционном и биопсийном материале». На 2021 г. университетом получено новое государственное задание на выполнение прикладных научных исследований по 9 темам.

С 2010 по 2020 г. возросло количество статей в научных журналах, индексированных в международных реферативных базах данных: в Scopus в среднем от 27 (за период 2010–2015 гг.) до 113 (за 2016–2020 гг.) статей в год, Web of Science — от 42 до 83 соответственно. В национальной библиографической базе данных научного цитирования количество публикаций научно-педагогических работников УГМУ увеличилось с 2010 г. в 2,6 раза и составило в 2020 г. 1770. Ежегодное число статей, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК), за этот же период составляет в среднем 456.

В настоящее время в научной деятельности УГМУ приоритетными направлениями, соответствующими научным платформам медицинской науки, служат разработки методов эффективной профилактики онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний, внедрение персонализированной медицины, применение клеточных технологий, развитие цифровой медицины, борьба с инфекционными заболеваниями. Так, проводятся исследования по изучению эффективности использования мультитипентных мезенхимальных стромальных клеток, разрабатываются методы медицинской реабилитации с использованием элементов телемедицины (телереабилитации) пациентов с синдромом последствий интенсивной терапии и острого респираторного дистресс-синдрома взрослых [14–16].

В связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) возникла необходимость в проведении научных исследований и разработок в области COVID-19.

В 2020 г. начаты клинические, лабораторные исследования по данной тематике. В 2021 г. учёные УГМУ совместно с исследователями Уральского федерального университета получили грант Российского фонда фундаментальных исследований и Государственного фонда естественных наук Китая на исследование перспективных кандидатов в лекарственные средства ряда азолоазинов и других малых молекул в отношении SARS-CoV-2 (и других вирусных инфекций).

УГМУ продолжает сотрудничество в рамках Уральского научно-образовательного консорциума биомедицины, фармации и медицинской инженерии. Ведутся работы по изучению биоэквивалентных материалов для стоматологии и реконструктивной челюстно-лицевой хирургии, исследования по применению аддитивных технологий в травматологии и ортопедии, изучению биологической регенерации ткани при замещении костных и хрящевых дефектов новыми перспективными керамическими материалами и композиционными матрицами, разработка компьютерных моделей и программ для персонализированной диагностики заболеваний сердца.

В 2020 г. УГМУ вошёл в Уральский межрегиональный научно-образовательный центр мирового уровня «Передовые производственные технологии и материалы» (УМНОЦ). В рамках УМНОЦ в университете уделяют внимание разработкам для регенеративной и заместительной медицины, изделиям на основе тканеинженерных конструкций, полученных с применением стволовых клеток и композитов из биodeградируемых материалов для травматологии, хирургии, стоматологии, онкологии.

Одно из основных направлений современной медицины — клиническая и научно-исследовательская работа по развитию гериатрического подхода в здравоохранении. С целью расширения сотрудничества с ведущими исследовательскими коллективами для развития этого направления УГМУ планирует стать участником создаваемого в настоящее время Российского национального консорциума по изучению старения. Так, в университете проводят исследования по подбору индивидуальной комплексной геропротективной терапии, изучению предикторов старения в полости рта, выявлению биомаркёров геродиагностики у человека.

Развитию научных и образовательных коммуникаций, созданию среды для открытого обмена информацией и знаниями способствует издательская деятельность университета.

УГМУ — учредитель научных журналов «Уральский медицинский журнал», «Проблемы стоматологии», «Вестник Уральской медицинской академической науки», которые входят в перечень журналов, рекомендованных ВАК. Также издаётся «Вестник Уральского государственного медицинского университета», индексированный в РИНЦ. Ежегодно публикуется более 25 монографий и сборников статей по материалам конференций. Научно-педагогические работники университета — соавторы клинических рекомендаций, национальных и федеральных руководств, учебников. В состав авторского коллектива временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России вошёл профессор кафедры физической и реабилитационной медицины УГМУ.

Свидетельством признания научным и медицинским сообществом достижений УГМУ служат победы научно-педагогических работников, аспирантов и молодых учёных в региональных и федеральных профессиональных конкурсах. Это конкурсы на соискание премии им. В.Н. Татищева и Г.В. де Геннина, премии губернатора Свердловской области молодым учёным в номинации «За лучшую работу в области медицины», «Минута технославы», «Эстафета вузовской науки», Всероссийский СТАРТАП-ТУР, премия «Призвание», премия им. П.П. Ползунова, награждение Орденом Дружбы. Премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку и внедрение высокотехнологичных минимально инвазивных операций в абдоминальной хирургии и онкологии награждён в 2018 г. заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии УГМУ.

Таким образом, УГМУ активно участвует в развитии медицинской науки. К его 90-летию расширилось научное сотрудничество с ведущими исследовательскими коллективами страны, ежегодно реализуются научные исследования и разработки в рамках государственного задания, выросла публикационная активность научно-педагогических работников.

Участие авторов. К.О.П. и М.А.У. — разработка концепции, анализ результатов; Е.В.Ф. и И.В.В. — проведение исследования и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменский Д.Ю., Омельченко Н.А. Политика Российской Федерации в сфере развития университетской науки: контуры возможной концепции. *Политическая наука*. 2020; (1): 145–165. [Znamenskiy D.Yu., Omelchenko N.A. Policy of Russian Federation at the sphere of universities' science development: contours of probable conception. *Politicheskaya nauka*. 2020; (1): 145–165. (In Russ.)] DOI: 10.31249/poln/2020.01.06.

2. Стародубов В.И., Куракова Н.Г., Цветкова Л.А., Маркусова В.А. Российская медицинская наука в зеркале международного и отечественного цитирования. *Менеджер здравоохранения*. 2011; (1): 6–20. [Starodubov V.I., Kurakova N.G., Tsvetkova L.A., Markusova V.A. Russian medical science in the mirror of international and domestic citation. *Menedzher zdavookhraneniya*. 2011; (1): 6–20. (In Russ.)]

3. Адамов Н.А. Проблемы и перспективы университетской науки. *Рос. экономич. интернет-журнал*. 2016; (1): 1. [Adamov N.A. Problems and prospects of university of science. *Rossiyskiy ekonomicheskii internet-zhurnal*. 2016; (1): 1. (In Russ.)]

4. Ковтун О.П., Чугаев Ю.П. Вклад Уральского государственного медицинского университета в развитие здравоохранения, медицинской науки и образования. *Вестн. Уральского гос. мед. ун-та*. 2020; (1–2): 3–13. [Kovtun O.P., Chugaev Yu.P. Contribution of the Ural state medical university to the development of health, medical science and education. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; (1–2): 3–13. (In Russ.)]

5. Ковтун О.П., Зырянов А.В., Фёдорова Е.В. Научно-исследовательская деятельность Уральского государственного медицинского университета: состояние, перспективы. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2019; 16 (1): 4–9. [Kovtun O.P., Zyrianov A.V., Fedorova E.V. Research activities of ural state medical university: status and prospects. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2019; 16 (1): 4–9. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-1-4-9.

6. Кутепов С.М., Давыдова Н.С., Ронь Г.И., Мандра Ю.В., Жолудев С.Е. Уральская научно-педагогическая школа стоматологов: страницы истории и настоящего. *Вестн. Уральского гос. мед. ун-та*. 2015; (2–3): 17–31. [Kutepov S.M., Davydova N.S., Ron' G.I., Mandra Ju.V., Zholudev S.E. Ural Scientific and Pedagogical School of Dentists: Pages of History and Present. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (2–3): 17–31. (In Russ.)]

7. Скоромец Н.М., Андреев А.Н. Уральская научная школа терапевтов. *Вестн. Уральского гос. мед. ун-та*. 2015; (2–3): 40–42. [Skoromec N.M., Andreev A.N. Ural scientific school of therapists. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (2–3): 40–42. (In Russ.)]

8. Вахлова И.В. Становление и развитие уральской научной школы «Педиатрия» 1939–2019 годы. *Вестн. Уральского гос. мед. ун-та*. 2019; (3–4): 6–11. [Vakhlova I.V. Formation and development of the Ural scientific school “Pediatrics” 1939–2019. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; (3–4): 6–11. (In Russ.)]

9. Цап Н.А. Научная школа «Детская хирургия» Свердловска-Екатеринбурга. *Вестн. Уральского гос. мед. ун-та*. 2019; (3–4): 21–23. [Tsap N.A. Scientific School “Pediatric Surgery” Sverdlovsk-Yekaterinburg. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; (3–4): 21–23. (In Russ.)]

10. Осипенко А.В., Юшков Б.Г., Гребнев Д.Ю. К истории кафедры патофизиологии Уральского государственного медицинского университета. *Вестн. Уральского гос. мед. ун-та*. 2019; (3–4): 28–32. [Osipenko A.V., Yushkov B.G., Grebnev D.Yu. On the history of the Department of Pathophysiology of the Ural State Medical University. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; (3–4): 28–32. (In Russ.)]

11. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. Цитологическая характеристика буккального эпителия при хроническом генерализованном пародонтите. *Клин. лаб. диагностика*. 2018; 63 (12): 773–776. [Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra Yu.V. Cytological characteristic of the buccal cells in chronic generalized periodontite. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63 (12): 773–776. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-12-773-776.

12. Starodumov I.O., Blyakhman F.A., Sokolov S.Yu., Bessonov I.S., Zubarev A.Yu., Alexandrov D.V. In-silico study of hemodynamic effects in a coronary artery with stenosis. *Eur. Phys. J. Special Topics*. 2020; 229 (19–20): 3009–3020. DOI: 10.1140/epjst/e2020-000128-2.

13. Чумарная Т.В., Идов Э.М., Кондрашов К.В., Михайлов С.П., Климушева Н.Ф., Быков А.Н., Кочмашева В.В., Алуева Ю.С., Соловьёва О.Э. Сравнительная оценка стандартного эхокардиографического исследования и классификационной модели на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка в диагностике систолической дисфункции трансплантированного сердца. *Сибирский мед. ж. (г. Томск)*. 2020; 35 (1): 107–116. [Chumarnaya T.V., Idov E.M., Kondrashov K.V., Mikhailov S.P., Klimusheva N.F., Bykov A.N., Kochmasheva V.V., Alueva Yu.S., Solovieva O.E. Comparative analysis of routine echocardiography and left ventricular functional geometry-based classification model in the diagnosis of transplanted heart systolic dysfunction. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk)*. 2020; 35 (1): 107–116. (In Russ.)] DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-107-116.

14. Kostyukova S., Korotkov A., Sichkar D., Satonkina O., Makeev O. The effectiveness of the developed bio-engineering structure for therapy of lack of functions of the liver. *The Scientific Heritage*. 2020; (54): 15–19.

15. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю. Коррекция морфофункционального состояния печени при остром гепатите с помощью стволовых клеток. *Патологич. физиол. и эксперим. терап.* 2020; 64 (2): 140–189. [Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu. Correction of the the liver morpho-functional state with stem cells in acute hepatitis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64 (2): 140–189. (In Russ.)] DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.46-53.

16. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В., Гречко А.В., Дидур М.Д., Калинина С.А., Кирьянова В.В., Лайшева О.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В.,

Мишина И.Е., Петрова М.В., Пряников И.В., Постникова Л.Б., Суворов А.Ю., Соловьёва Л.Н., Цыкунов М.Б., Шмонин А.А. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Физич. и реабилитац. мед., мед. реабилитация*. 2020; 2 (2): 140–189. [Ivanova G.E., Balandina I.N., Bakhtina I.S., Belkin A.A., Belyaev A.F., Bodrova R.A., Buylova T.V., Grechko A.V., Didur M.D., Kalinina S.A., Kiryanova V.V., Laisheva O.A.,

Maltseva M.N., Melnikova E.V., Mishina I.E., Petrova M.V., Pryanikov I.V., Postnikova L.B., Suvorov A.Yu., Soloveva L.N., Tsykunov M.B., Shmonin A.A. Medical rehabilitation at a new coronavirus infection (COVID-19). *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*. 2020; 2 (2): 140–189. (In Russ.)] DOI: 10.36425/rehab34231.

УДК 61 (091): 614.88: 617-089

Андрею Юрьевичу Анисимову — 60 лет



23 августа исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору, Андрею Юрьевичу Анисимову. Андрей Юрьевич — один из ведущих специалистов в Республике Татарстан в области организации и управления хирургической помощью, неотложной хирургии и хирургии экстремальных состояний. Вся его трудовая деятельность связана с этим разделом медицины, сначала в качестве хирурга, затем — в качестве организатора здравоохранения и, наконец, — в качестве преподавателя высшей медицинской школы.

А.Ю. Анисимов родился 23 августа 1961 г. в Казани в семье врачей. После окончания средней школы с золотой медалью в 1978 г. поступил на лечебный факультет Казанского государственного медицинского института им. С.В. Курашова. Получив диплом врача, в 1984 г., прошёл интернатуру по хирургии на базе клинической больницы №15 г. Казани и начал свой трудовой путь в качестве врача-хирурга отделения хирургии этой же больницы.

В 1989–1991 гг. А.Ю. Анисимов продолжил повышать свою квалификацию в аспирантуре на кафедре хирургии Казанского государственного института для усовершенствования врачей. По окончании аспирантуры в 1991 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Перитонеостомия в лечении разлитого гнойного перитонита» (научный руководитель — заведующий кафедрой хирургии Казанского государственного института усовершенствования врачей, профессор В.А. Кузнецов).

В 1991–1998 гг. прошёл стажировку в должности ассистента кафедры хирургии №1 Ка-

занского государственного медицинского института и работал хирургом отделения неотложной хирургии Больницы скорой медицинской помощи г. Казани. Одновременно по совместительству работал ассистентом кафедры общей хирургии (с 1997 г. — кафедра эндоскопии, эндоскопической и общей хирургии) Казанского государственного института для усовершенствования врачей (с 1995 г. Казанская государственная медицинская академия).

Ещё в 1989 г. Андрей Юрьевич принимал непосредственное участие в ликвидации медицинских последствий катастрофы на железной дороге Уфа — Челябинск. Бесценный практический опыт, полученный при оказании экстренной хирургической помощи в условиях этой техногенной катастрофы, во многом определил весь его дальнейший жизненный и профессиональный путь.

В 1993 г. А.Ю. Анисимов был избран старшим научным сотрудником Республиканского центра медицины катастроф Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Здесь же в 1996 г. им была предложена концепция территориальной системы организации экстренной хирургической помощи пострадавшим при возникновении и ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций.

В своей докторской диссертации на тему «Хирургическая тактика при травмах живота в чрезвычайных ситуациях мирного времени», одним из первых в России, А.Ю. Анисимов обосновал целесообразность выделения на современном этапе развития клинической медицины её самостоятельного раздела — хирургии медицины катастроф. Разработанные им новые тактические принципы, оригинальные организационно-управленческие подходы и современные методы оперативных вмешательств при лечении пострадавших с сочетанными механическими повреждениями живота нашли практическую реализацию в деятельности медицинского отряда быстрого реагирования Республиканского центра медицины катастроф Министерства здравоохранения Республики Татарстан во время командировок в ст. Слепцовскую в 1999–2001 гг.

С 2009 г. А.Ю. Анисимов — главный внештатный специалист, эксперт-хирург Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

В рейтинге регионов России по состоянию хирургической службы Республика Татарстан занимает достойное место. Немаловажная роль в достижении этого рубежа принадлежит А.Ю. Анисимову, возглавляющему последние 11 лет хирургическую службу Республики Татарстан.

Значительное внимание Андрей Юрьевич уделяет улучшению медицинского обеспечения пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. Ещё в 1996 г., совместно с профессором Ш.С. Каратаем, им была предложена и внедрена в практику Республиканской службы медицины катастроф интегрированная система экстренной медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях. В её основу была положена организация взаимодействия сил и средств службы медицины катастроф, включающих трассовые пункты экстренной медицинской помощи, информационно-управляющую систему, мобильные лечебно-диагностические комплексы, и лечебно-профилактических учреждений здравоохранения, расположенных в непосредственной близости от автодорог. Научно-практическое сопровождение этой проблемы в 2001 г. было реализовано в руководстве «Хирургия медицины катастроф». В нём А.Ю. Анисимов, совместно с профессорами Ш.С. Каратаем и К.Ш. Зыятдиновым, на основании собственного опыта представил современную концепцию экстремальной хирургии, обосновал принципы и достижения клинической медицины в лечении массовой механической и термической травмы.

А.Ю. Анисимов прошёл зарубежные стажировки по организации хирургической работы, современным технологиям лечения и профилактики, управлению в сфере здравоохранения. С 2004 по 2009 г. А.Ю. Анисимов в качестве заместителя главного врача по хирургии принимал непосредственное участие в организации и становлении хирургической службы в Межрегиональном клинико-диагностическом центре, с 2009 по 2013 г. — Городской больнице скорой медицинской помощи №1, а с 2013 по 2015 г. — в Городской клинической больнице №7 — ведущих лечебно-профилактических учреждениях столицы Татарстана, оказывающих в круглосуточном режиме высокотехнологичную экстренную хирургическую помощь.

С 2019 по 2021 г. А.Ю. Анисимов был главным внештатным специалистом — экспертом трансплантологом Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В этом аспекте большое внимание он уделял вопросам развития республиканской трансплантологической программы.

В 2013 г. Андрей Юрьевич входил в состав команды специалистов, осуществлявших медицинское обеспечение XXVII Всемирной летней универсиады, а в 2015 г. — XI Чемпионата мира по водным видам спорта в Казани.

С 2015 по 2020 г. А.Ю. Анисимов руководил кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения Казанской государственной медицинской академии, готовя специалистов в системе дополнительного профессионального образования по трём направлениям: скорая медицинская помощь, медицина катастроф и мобилизационная подготовка здравоохранения. За период с 2011 по 2015 г. А.Ю. Анисимов лично и сотрудники руководимой им кафедры принимали активное участие в организации медицинского обеспечения пострадавших при крупных техногенных катастрофах на территории Республики Татарстан, в том числе при крушении теплохода «Булгария» в Куйбышевском водохранилище (2011); при авиационной катастрофе самолёта Boeing 737 в Международном аэропорту Казани (2013); при пожаре в Казанском торговом центре «Адмирал» (2015).

По непосредственной инициативе А.Ю. Анисимова и при его активном участии в этот период в Казани были проведены Всероссийская научно-практическая конференция «Готовность Всероссийской службы медицины катастроф к реагированию и действиям при чрезвычайных ситуациях — важный фактор повышения качества и доступности медицинской помощи пострадавшим при авариях, катастрофах и стихийных бедствиях» (2016); Всероссийская конференция «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижения и перспективы» (2017); научно-практическая конференция с международным участием «Экстренная консультативная скорая медицинская помощь — актуальные вызовы современности и пути их эффективного преодоления» (2018).

С 2020 г. А.Ю. Анисимов руководит кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета. На кафедре с помощью современных симуляционных технологий созданы условия для развития у обучающихся широкого спектра компетенций и практических навыков, прежде всего в области медицины неотложных состояний, без риска нанесения в процессе обучения вреда пациенту. В частности в 2020 г. на международной образователь-

ной онлайн площадке COURSERA сотрудниками кафедры был запущен курс «Stayin' Alive! First aid in Emergency», посвященный основам оказания первой помощи пострадавшим при различных неотложных состояниях.

А.Ю. Анисимов — хирург высшей квалификационной категории, в совершенстве владеющий всем объемом оперативных вмешательств при острых хирургических заболеваниях и травмах органов грудной и брюшной полости, а также ультрасложными высокотехнологичными хирургическими вмешательствами.

Помимо лечебной и учебной работы, Андрей Юрьевич активно занимается научной деятельностью. Он автор 292 печатных работ, постоянный участник научно-практических конференций как международного, российского, так и республиканского уровня. Профессор А.Ю. Анисимов создал собственную научную школу: под его руководством защищены 10 кандидатских диссертаций, которые обусловлены потребностями практического здравоохранения и содержат решение актуальных научных задач совершенствования организации и оказания неотложной хирургической помощи и хирургической гепатологии.

А.Ю. Анисимов — чрезвычайно востребованный специалист. С 1992 по 2002 г. был секретарём Научного практического медицинского общества хирургов Республики Татарстан. С 1998 г. является членом Международной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов России и стран СНГ», с 2018 г. — членом правления Российского общества хирургов.

А.Ю. Анисимов — член двух специализированных диссертационных советов по специальности 14.01.17 «Хирургия», с 2010 г. — член

Ассоциации специалистов общественного здоровья Республики Татарстан, с 2012 г. — член Российского общества хирургов, с 2015 г. — член Ассоциации медицинских работников Республики Татарстан, с 2017 г. — член Российского общества врачей скорой помощи, с 2018 г. — член-корреспондент Российской академии естественных наук. В настоящее время — член Аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Республики Татарстан по специальностям «Хирургия» и «Скорая медицинская помощь» и член профильных комиссий Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям «Хирургия», «Трансплантология» и «Скорая медицинская помощь».

Профессиональные успехи А.Ю. Анисимова многократно отмечены государством. За многолетний добросовестный труд и большой вклад в дело развития здравоохранения Республики Татарстан и Российской Федерации в 2005 г. он награждён медалью «В память 1000-летия Казани», в 2011 г. ему присвоено почётное звание «Заслуженный врач Республики Татарстан», в 2012 г. он награждён знаком отличия «За труд и доблесть на благо Казани», в 2016 г. — медалью Министерства чрезвычайных ситуаций России «XXV лет МЧС России», в 2017 г. ему присвоено почётное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

*Коллеги и сотрудники поздравляют
Андрея Юрьевича с юбилеем, желают ему
крепкого здоровья, долгого и успешного
служения Родине!*

*Редакционная коллегия
«Казанского медицинского журнала»
присоединяется к этим поздравлениям.*

Уважаемые читатели «Казанского медицинского журнала»!

В соответствии с договором между «Казанским медицинским журналом» и Кокрейновской библиотекой (Cochrane Library) мы продолжаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других Кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели смогут найти в открытом доступе на сайтах www.cochrane.org и www.russia.cochrane.org/ru.

Дополнительное лечение эсликарбазепина ацетатом при лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсии

Вопрос обзора. Настоящий обзор представляет собой обновление обзора, впервые опубликованного в 2011 г. и последний раз обновлённого в 2017 г.

Мы рассмотрели доказательства эффективности и побочных эффектов эсликарбазепина ацетата при использовании его в качестве дополнительного лечения лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсии.

Актуальность. Эсликарбазепина ацетат — это противоэпилептическое лекарство, которое может быть добавлено (так называемое «дополнительное» лечение) к лечению людей, которые принимают другие противоэпилептические лекарства, но у них продолжают приступы (так называемая лекарственно-устойчивая эпилепсия). В этом обзоре рассматривалось, насколько хорошо действует эсликарбазепина ацетат при использовании в качестве дополнительного лечения, а также некоторые из потенциальных побочных эффектов этого лекарства.

Характеристика исследований. Доказательства актуальны до сентября 2020 г. Мы включили 7 клинических испытаний с 2185 участниками в возрасте от 2 до 77 лет. Во включённых исследованиях были разные периоды лечения — от 12 до 18 нед. Все 7 клинических испытаний были рандомизированными контролируруемыми испытаниями; это означает, что людей в случайном порядке распределяли в группы и сравнивали.

Основные результаты. Этот обзор показал, что эсликарбазепина ацетат эффективен при использовании в комбинации с другими

лекарствами для уменьшения числа приступов у взрослых с лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсией. Эсликарбазепина ацетат также может быть эффективен для снижения частоты приступов у детей с лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсией. Люди, принимавшие эсликарбазепина ацетат, с большей вероятностью не имели приступов по сравнению с людьми, которые принимали плацебо (мнимую таблетку), но они чаще прекращали приём эсликарбазепина ацетата из-за побочных эффектов. Эти побочные эффекты включали головокружение, тошноту, сонливость, рвоту и диплопию (двоение в глазах).

Качество доказательств. В целом в 7 клинических испытаниях использовались хорошие методы, но в 5 клинических испытаниях, проведённых среди взрослых, отсутствовала информация по 10–45% участников, которые принимали это лекарство. Эта недостающая информация, возможно, внесла неопределённость в результаты, поэтому качество доказательств в этом обзоре умеренное. Необходимы дополнительные исследования, чтобы изучить долгосрочные эффекты эсликарбазепина ацетата и выяснить, насколько хорошо он работает у детей с эпилепсией.

Обзор следует цитировать таким образом:

Chang X-C, Yuan H, Wang Y, Xu H-Q, Hong W-K, Zheng R-Y. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.: CD008907. DOI: 10.1002/14651858.CD008907.pub4.

Лечение высокого кровяного давления с помощью лекарств для предотвращения деменции в будущем или проблем с памятью и мышлением

Почему этот обзор важен. Обсервационные исследования, в которых наблюдали участни-

ков в течение многих лет, показали, что высокое кровяное давление связано с последующим

развитием деменции или новыми проблемами с памятью и мышлением (когнитивные нарушения). Важно установить, может ли лечение высокого кровяного давления снизить риск развития деменции и проблем с памятью и мышлением. Уже есть отчётливые доказательства в пользу лечения высокого кровяного давления после инсульта. Доказательства в отношении лечения высокого кровяного давления при отсутствии инсульта были неубедительными на момент написания протокола этого обзора.

Основные результаты этого обзора. Этот обзор включил 12 клинических испытаний с общим числом участников 30 412. Лечение высокого кровяного давления с помощью лекарств может снизить риск деменции и проблем с памятью и мышлением, но мы не смогли подтвердить это на основе имеющихся у нас данных. Это может объясняться недостатками имеющихся доказательств.

У некоторых участников были побочные эффекты от приёма лекарств, например падения, которые привели к прекращению приёма лекарств. Это также является важным обстоятельством.

Ограничения этого обзора. Мы не смогли найти доказательства, что лечение высокого кровяного давления с помощью лекарств предотвратит в будущем деменцию или проблемы с памятью и мышлением. На основании имеющихся доказательств мы можем лишь сказать, что методы, используемые в рассмотренных нами исследованиях, были недостаточны для ответа на вопрос нашего обзора. На практике мы хотим

узнать, приводит ли лечение высокого кровяного давления в середине жизни к уменьшению деменции и проблем с памятью и мышлением в более позднем возрасте. Эти исследования были слишком короткими по продолжительности, чтобы ответить на этот вопрос. Как правило, они были разработаны для изучения инфарктов и инсультов в качестве показателей (мер) исходов, к которым добавлялись тесты на память и мышление. Это означает, что они реже включали необходимое число людей с проблемами с памятью и мышлением, чтобы надёжно ответить на этот вопрос. В исследованиях, в которых сравнивали активные лекарства с плацебо (неактивные лекарства), многие люди в группах плацебо в конечном итоге получали активные лекарства, что ещё больше усложнило результаты.

Антигипертензивное лечение может предотвратить новые проблемы с памятью и мышлением или деменцию, или и то, и другое, несмотря на результаты этого обзора. Чтобы быть более уверенными в наших выводах, нам нужны исследования с более чётко определёнными группами лечения и плацебо, а также с лечением участников, начиная с более молодого возраста и с более длительным наблюдением.

Обзор следует цитировать таким образом:

Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, Bullock R, McGuinness B. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub4.

Какие вмешательства стимулируют физическую активность у людей с нервно-мышечными заболеваниями?

Вопрос обзора. Мы изучили доказательства о способах повышения физической активности у людей с нервно-мышечными заболеваниями. Мы включили только те исследования, в которых физическую активность оценивали как исход. Для ответа на этот вопрос мы собрали и проанализировали все соответствующие исследования.

Актуальность. Физическая активность включает в себя любой вид повседневной деятельности, например работу, путешествия или физические упражнения. Исходя из известной пользы для здоровья, международные руководства рекомендуют каждому человеку заниматься регулярной физической активностью в достаточном количестве. Эти рекомендации относятся к людям с заболеваниями, включая нервно-мышечные заболевания, которые влия-

ют на работу мышц и нервной системы. Однако многие люди с нервно-мышечными заболеваниями живут с ограниченными возможностями и сталкиваются с препятствиями, мешающими им быть более физически активными. Из исследований также иногда исключают людей, имеющих проблемы со здоровьем.

Характеристика исследований. Этот обзор включает 13 исследований (795 участников из 12 исследований; в 1 исследовании число участников неизвестно). В исследованиях в основном участвовали взрослые, способные самостоятельно передвигаться, хотя вопрос нашего обзора включал людей любого возраста, способных передвигаться с помощью или без помощи. Только в одном исследовании целью вмешательства было повышение физической активности. Основное внимание в большинстве

исследований было направлено на оценку влияния вмешательств по физической активности на другие аспекты здоровья, физической формы и благополучия. Вмешательства включали поддерживающие упражнения или другие виды физической активности, советы о том, как быть более активным, или разговорную терапию, которая включала изменение поведения в повседневной активности. Физиотерапевты и другие специалисты в области здравоохранения и фитнеса обеспечивали поддержку большинства вмешательств.

Результаты и определённость доказательств. Доказательства касались взрослых с девятью различными типами нервно-мышечных заболеваний. Во всех 13 исследованиях планировали измерить физическую активность, но результаты 6 исследований не были представлены или были не пригодны для использования. Мы обнаружили значимые различия в проведённых вмешательствах и в обычной помощи/уходе, оказываемой в различных местах. Мы также обнаружили различия в том, как исследования оценивали исходы и сообщали о них.

Отсутствие информации о физической активности могло повлиять на результаты. Что касается времени, проведённого физически активно, мы не знаем, способствовало ли какое-либо вмешательство физической активности людей с нервно-мышечными заболеваниями. Мы также не уверены во влиянии вмешательств, связанных с физической активностью, на качество жизни или причинение вреда. Однако мы не нашли доказательств того, что вмешательство, связанное с физической активностью, принесло серьёзный вред. Наша неуверенность в доказательствах объясняется ограничениями в дизайне исследований, а также тем, что результаты были неточными или не касались непосредственно вопроса нашего обзора.

Доказательства актуальны на 30 апреля 2020 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Jones K, Hawke F, Newman J, Miller JAL, Burns J, Jakovljevic DG, Gorman G, Turnbull DM, Ramdharry G. Interventions for promoting physical activity in people with neuromuscular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD013544. DOI: 10.1002/14651858.CD013544.pub2.