

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

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

ТОМ
СIII

3

2022



Казанский мед. ж., 2022, 103, 3, 353–536

kazanmedjournal.ru

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)

Заместитель главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань)

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 — Ильсеяр Рашитовна Талипова; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илхамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агълямовна Вагизова

VOLUME
103

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 3
May-
June
2022

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 Editor-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia)

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, Ilseyar R. Talipova — Translators; 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

Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. (г. Чита) Фенотипы лимфоцитов в экссудате при atopическом дерматите	357
Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Дудорова М.В., Ильин Ю.В., Белоус М.С. (г. Нижний Новгород) Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19	364
Каганов О.И., Орлов Н.А., Ткачев М.В. (г. Самара) Сравнительный анализ результатов лечения пациенток с раком молочной железы с применением различных методов реконструкции	373
Агеенко К.И. (г. Магадан) Микроструктурные особенности щитовидной железы жителей эндемичной по зобу территории дальневосточного региона	380
Таштанбекова Ч.Б., Евстратов А.А., Александрова Э.Г., Чуенкова Е.А., Зиганшина Л.Е. (г. Казань, г. Москва) Анализ применения антибактериальных средств и оценка исходов кесарева сечения в региональном перинатальном центре в два временных периода с 10-летним интервалом	390
Радченко О.Р., Кнни Ю.А., Архипов Е.В. (г. Казань) Оценка эффективности применения природной лечебно-столовой гидрокарбонатной минеральной воды в реабилитационной терапии пациентов с мочекаменной болезнью	402
Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. (г. Краснодар) Сравнение диагностических возможностей фекальных и сывороточных маркеров в определении тяжести атаки язвенного колита	409

Экспериментальная медицина

Валеева Е.В., Семина И.И., Галеева А.Г., Мухаметшина А.Д., Мухаметшина Р.Д., Кравцова О.А. (г. Казань) Влияние хронического стресса на относительный уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов	418
Князева О.А., Киреева Е.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Газдалиева Л.М., Муринов Ю.И. (г. Уфа) Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации	427
Гапонов А.А., Якимов А.А. (г. Екатеринбург) Морфометрическая анатомия и гистотопография стенок левого предсердия	434
Рябков М.Г., Сироткина М.А., Балеев М.С., Сизов М.А., Геликонов Г.В., Моисеев А.А., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б. (г. Нижний Новгород) Мониторинг состояния интрамуральных сосудов кишки при острой мезентериальной ишемии по данным оптической когерентной ангиографии	445

Обзоры

Киреева В.В., Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Усольцев Ю.К., Трофимова Е.А. (г. Иркутск) Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний	455
Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Мешков М.В., Расческов А.Ю., Туманова Е.Л., Яковлев М.Ю. (г. Москва, г. Симферополь) Определение этиологии эндотоксической агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса	467
Савинова А.Р., Гатаулин И.Г. (г. Казань) Ранняя диагностика и скрининг рака яичников	476
Колотьева Н.А., Гильмиярова Ф.Н., Гусьякова О.А., Шарфутдинова И.А. (г. Самара) Оксалоацетат: сигнальная молекула, молекулярные механизмы взаимодействия, перспективы клинического применения	484

Theoretical and clinical medicine

Kibalina I.V., Tsybikov N.N., Fefelova E.V. (Chita) Phenotypes of lymphocytes in exudate in atopic dermatitis	357
Yakovlev A.Yu., Pevnev A.A., Dudorova M.V., Ilyin Yu.V., Belous M.S. (Nizhny Novgorod) Metabolic therapy and its impact on lung respiratory function in patients with severe COVID-19	364
Kaganov O.I., Orlov N.A., Tkachev M.V. (Samara) Comparative analysis of the treatment results of patients with breast cancer using various reconstruction methods	373
Ageenko K.I. (Magadan) Microstructural features of the thyroid gland in far eastern region goiter endemic zone inhabitants	380
Tashtanbekova Ch.B., Evstratov A.A., Alexandrova E.G., Chuenkova E.A., Ziganshina L.E. (Kazan, Moscow) Analysis of the antibacterial drugs use and evaluation of the caesarean section outcomes in the regional perinatal center in two time periods with a 10-year interval	390
Radchenko O.R., Knni Yu.A., Arkhipov E.V. (Kazan) Evaluation of the natural medical-table hydrocarbonate mineral water application effectiveness in rehabilitation therapy of patients with urolithiasis	402
Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. (Krasnodar) Comparison of the diagnostic capabilities of fecal and serum markers in determining the severity of an ulcerative colitis attack	409

Experimental medicine

Valeeva E.V., Semina I.I., Galeeva A.G., Mukhametshina A.D., Mukhametshina R.D., Kravtsova O.A. (Kazan) Effect of chronic stress on the relative level of dopamine receptor gene expression	418
Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Konkina I.G., Urazaeva S.I., Gazdalieva L.M., Murinov U.I. (Ufa) Effect of 3d-metal gluconates on leukocyte parameters of endogenous intoxication	427
Gaponov A.A., Iakimov A.A. (Yekaterinburg) Morphometric characteristics and histotopography of the left atrium walls	434
Ryabkov M.G., Sirotkina M.A., Baleev M.S., Sizov M.A., Gelikonov G.V., Moiseev A.A., Gladkova N.D., Kiseleva E.B. (Nizhny Novgorod) Monitoring of the state of intramural intestinal vessels in acute mesenteric ischemia with optical coherence angiography	445

Reviews

Kireeva V.V., Lepekhova S.A., Inozemtsev P.O., Usoltsev Yu.K., Trofimova E.A. (Irkutsk) The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases	455
Raschekov A.A., Markelova M.M., Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Meshkov M.V., Raschekov A.Yu., Tumanova E.L., Yakovlev M.Yu. (Moscow, Simferopol) Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process	467
Savinova A.R., Gataullin I.G. (Kazan) Early diagnostics and screening for ovarian cancer	476
Kolotyeva N.A., Gilmiyarova F.N., Gusyaykova O.A., Sharafutdinova I.A. (Samara) Oxaloacetate: signaling molecule, molecular mechanisms of interaction, prospects for clinical application	484

<i>Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г., Шулаев А.В. (г. Ростов-на-Дону, г. Казань, г. Москва) Клинико-социальные и психолого-педагогические подходы в профилактике и лечении ожирения и метаболического синдрома у детей</i>	492 children
---	--------------------

Клинические наблюдения

Clinical observations

<i>Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Хамидуллина З.Л., Идрисова И.Р. (г. Казань) Редкий клинический случай синдрома Лемьера</i>	504 mierre's syndrome
<i>Закирова Э.Б., Цибулькин Н.А., Гайнутдинова Л.И., Тухватуллина Г.В., Хайруллин А.З., Курочкин С.В. (г. Казань) Аневризмы коронарных артерий</i>	509 case of coronary artery aneurysm

Обмен клиническим опытом

Clinical experiences

<i>Иванов О.А., Шарафисламов И.Ф., Воронина Э.М., Ксембаев С.С., Хамзин И.И. (г. Казань) Опыт применения малоинвазивного метода удаления конкремента из протока слюнной железы под контролем сонографии</i>	516 lus under sonography control
---	--

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

<i>Лечение учащённого дыхания у младенцев (транзиторное тахипноэ новорождённого)</i>	522 of the newborn
--	--------------------------

По страницам «Казанского медицинского журнала»

Through the pages of "Kazan Medical Journal"

<i>Репринт статьи И.В. Домрачева, опубликованной в «Казанском медицинском журнале» 100 лет назад</i>	524 Kazan Medical Journal 100 years ago
--	---

Письма в редакцию

Letters to the Editor

<i>Письмо в редакцию В.Н. Ослопова и Ю.С. Мишаниной</i> 533	<i>Letter to the editor from V.N. Oslopov and Yu.S. Mishanina</i>
---	---

Фенотипы лимфоцитов в экссудате при atopическом дерматите

И.В. Кибалина*, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фёфелова

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

Реферат

Актуальность. В основе патогенеза atopического дерматита лежит дисбаланс между Т-хелперами 1-го и 2-го типов в крови больных данной патологией, однако в кожном экссудате исследование пула иммунных клеток не проводили, что привлекло наше внимание в плане изучения данного звена патогенеза.

Цель. Определить субпопуляции лимфоцитов в экссудате при atopическом дерматите.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 80 пациентов с atopическим дерматитом согласно заранее разработанным критериям включения и исключения, находящихся на диспансерном наблюдении в ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» (г. Чита) с 2018 по 2021 г. Сформированы две группы (подростки и взрослые) и две подгруппы (пациенты с ограниченным и распространённым поражением). Забор кожного экссудата проводили в период обострения заболевания. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, проходящих медицинский осмотр в том же диспансере, имеющих первичную документацию о состоянии здоровья и соответствующих критериям включения в исследование. В кожном экссудате определяли фенотипы лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Для статистического анализа применяли программы Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics version 25.0, используя критерий Шапиро–Уилка, U-критерий Манна–Уитни и Уилкоксона, непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Данные представлены медианой и межквартильными интервалами — Me (25%; 75%). Критический показатель уровня значимости различий был $p < 0,05$.

Результаты. В экссудате практически здоровых добровольцев, полученном методом «кожного окна», субпопуляций лимфоцитов не выявлено. В кожном экссудате подростков с ограниченным поражением содержание лимфоцитов составило 149,00 (129,75; 157,75) клеток/мкл, Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻) — 109,5 (96,25; 113,75) клеток/мкл, среди них активных 48,95%, Т-хелперов — 42,5 (39,25; 57,50) клеток/мкл, естественных киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) — 38,50 (36,25; 41,00) клеток/мкл, однако при распространённом процессе уровень лимфоцитов увеличивался на 11% ($p_1=0,002$), Т-хелперов — на 45%, естественных киллеров — на 27%, Т-лимфоцитов до 125,00 (110,5; 135,75) клеток/мкл ($p_1=0,00001$). Данные показатели у взрослых и уровень цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) у подростков и взрослых не имели достоверных различий. Количество Т-NK-киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) у подростков больше при распространённом процессе — 23,00 (11,75; 29,75) клеток/мкл ($p_1=0,0001$), у взрослых при ограниченном — 18,00 (10,25; 20,75) клеток/мкл ($p_2=0,0001$). Количество NKCD8⁺ (CD3⁻CD16⁺CD56⁺CD8⁺) у подростков с ограниченным дерматозом составило 22,50 (18,25; 26,00) клеток/мкл, с распространённым — в 1,6 раза больше ($p_1=0,0001$), у взрослых с ограниченным процессом — 29,50 (25,25; 33,75) клеток/мкл, с распространённым — на 27% меньше ($p_1=0,0001$).

Вывод. В кожном экссудате при atopическом дерматите выявляются цитотоксические Т-лимфоциты, Т-NK-киллеры, естественные киллеры, NK-киллеры, позитивные по CD8.

Ключевые слова: atopический дерматит, аутоиммунный процесс, кожный экссудат, Т-киллеры, цитотоксические лимфоциты, естественные киллеры.

Для цитирования: Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фёфелова Е.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при atopическом дерматите. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):357–363. DOI: 10.17816/KMJ2022-357.

*Для переписки: vilinia@rambler.ru

Поступила 14.02.2022; принята в печать 01.03.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: vilinia@rambler.ru

Submitted 14.02.2022; accepted 01.03.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-357

Phenotypes of lymphocytes in exudate in atopic dermatitis

I.V. Kibalina*, N.N. Tsybikov, E.V. Fefelova
Chita state medical academy, Chita, Russia

Abstract

Background. The pathogenesis of atopic dermatitis is based on an imbalance between T-helpers of the first and second types in the blood of patients with this pathology, however, a study of the immune cell pool was not conducted in the skin exudate, which attracted our attention to study this link of pathogenesis.

Aim. To determine subpopulations of lymphocytes in exudate in atopic dermatitis.

Material and methods. The study included 80 patients with atopic dermatitis according to predetermined inclusion and exclusion criteria, who were under dispensary supervision at the Regional Dermatovenerologic Dispensary (Chita) from 2018 to 2021. Two groups (adolescents and adults) and two subgroups (patients with limited and widespread lesions) were formed. Skin exudate sampling was carried out during the period of exacerbation of the disease. The control group consisted of 30 practically healthy volunteers undergoing a medical examination at the same dispensary, having primary health records and meeting the inclusion criteria for the study. Lymphocyte phenotypes were determined in skin exudate by flow cytometry. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics version 25.0, and the Shapiro–Wilk test, Mann–Whitney and Wilcoxon U-test, Kruskal–Wallis nonparametric analysis of variance were used. The data were presented by median and interquartile intervals — Me (25%; 75%). The critical indicator of the significance level of the differences was $p < 0.05$.

Results. In the exudate of practically healthy volunteers, obtained by the “skin window” method, no subpopulations of lymphocytes were detected. In the skin exudate of adolescents with limited lesions, the content of lymphocytes was 149.00 (129.75; 157.75) cells/ μl , T-lymphocytes (CD3⁺CD19⁻) — 109.5 (96.25; 113.75) cells/ μl , among them 48.95% active, T-helpers — 42.5 (39.25; 57.50) cells/ μl , natural killers (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) — 38.50 (36.25; 41.00) cells/ μl , however, with the widespread process, the level of lymphocytes increased by 11% ($p_1=0.002$), T-helpers — by 45%, natural killers — by 27%, T-lymphocytes up to 125.00 (110.5; 135.75) cells/ μl ($p_1=0.00001$). These indicators in adults and the level of cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8⁺) in adolescents and adults had no significant differences. The number of T-NK-killers (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) in adolescents was higher with a widespread process — 23.00 (11.75; 29.75) cells/ μl ($p_1=0.0001$), in adults with a limited process — 18.00 (10.25; 20.75) cells/ μl ($p_2=0.0001$). The number of NKCD8⁺ (CD3⁺CD16⁺CD56⁺CD8⁺) in adolescents with limited dermatosis was 22.50 (18.25; 26.00) cells/ μl , with widespread dermatosis — 1.6 times more ($p_1=0.0001$), in adults with a limited process — 29.50 (25.25; 33.75) cells/ μl , with widespread — 27% less ($p_1=0.0001$).

Conclusion. In the skin exudate in atopic dermatitis, cytotoxic T-lymphocytes, T-NK-killers, natural killers, CD8-positive NK-killers are detected.

Keywords: atopic dermatitis, autoimmune process, skin exudate, T-killers, cytotoxic lymphocytes, natural killers.

For citation: Kibalina IV, Tsybikov NN, Fefelova EV. Phenotypes of lymphocytes in exudate in atopic dermatitis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):357–363. DOI: 10.17816/KMJ2022-357.

Актуальность

По современным представлениям в основе патогенеза атопического дерматита лежит реактивный тип аллергических реакций [1–4]. В литературных источниках освещены данные о фенотипировании лимфоцитов только в крови при данном дерматозе, отражающие процессы активации В-клеток, Т-хелперов 1-го, 2-го, 17-го и 22-го типов [5–9]. Однако абсолютно нет данных об иммунофенотипировании лимфоцитов в кожном эксудате у пациентов с атопическим дерматитом. В данной статье впервые представлена информация о фенотипах лимфоцитов в эксудате *in situ* у пациентов с атопическим дерматитом.

Цель

Определить субпопуляции лимфоцитов в эксудате при атопическом дерматите.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 80 пациентов в возрасте от 13 до 44 лет с диагнозом «атопический дерматит» согласно заранее разработанным критериям включения, находящихся на диспансерном наблюдении в ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Забайкальского края (г. Чита) с 2018 по 2021 г.

Сформированы две группы согласно возрастному критерию: подростки ($n=40$) от 13 до 17 лет (средний возраст $15,8 \pm 2,1$ года) и взрос-

лые ($n=40$) от 18 до 44 лет (средний возраст $31,8 \pm 6,9$ года; $p=0,016$). В каждой группе пациенты были распределены на две подгруппы по 20 человек согласно распространённости кожного процесса: пациенты с ограниченной и распространённой формами атопического дерматита.

Критериями включения пациентов в исследование были верифицированный диагноз «атопический дерматит» в анамнезе не менее 2 лет, отсутствие сопутствующих хронических заболеваний, в том числе в период ремиссии, наличие добровольного информированного согласия. Критерии исключения — верифицированный диагноз «атопический дерматит» в анамнезе менее 2 лет, хронические заболевания, в том числе в период ремиссии, применение топической и системной терапии до взятия кожного экссудата, беременность, лактация.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, проходящих медицинский осмотр в том же диспансере, имеющих первичную документацию о состоянии здоровья и соответствующих критериям включения в исследование.

У больных атопическим дерматитом кожный экссудат получали из экссудативных морфологических элементов, применяя иглу 20G и инсулиновый шприц, в период обострения заболевания до назначения системной и топической терапии. Полученный кожный экссудат перемещали в одноразовые микропробирки ёмкостью 0,5 мл. У представителей контрольной группы кожный экссудат получали методом «кожного окна» [10].

Для выявления основных субпопуляций лимфоцитов в кожном экссудате пациентов с атопическим дерматитом применяли панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами. Использовали антитела CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD19-PC7, CD8-APC-Alexa Fluor 700™, CD4-Pacific Blue, CD45-Krome Orange (Beckman Coulter, США) и HLA-DR-Brilliant Violet 785™ (Biolegend, США). По завершении инкубации не связавшиеся антитела убирали избытком забуференного фосфатами изотонического раствора натрия хлорида, а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 150 мкл забуференного фосфатами изотонического раствора натрия хлорида, содержавшего 1% нейтрального параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реагента FlowCount™ (Beckman Coulter, США).

Подготовку образцов и настройку проточного цитофлюориметра проводили в соот-

ветствии с рекомендациями, изложенными С.В. Хайдуковым и соавт. [11]. Анализ образцов выполняли на проточном цитофлюориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Обработку цитофлюориметрических данных проводили при помощи программ CytExpert software v. 2.3 и Kaluza™ v. 2.1.1 (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 50 000 событий.

Тип исследования — аналитическое когортное. Протокол исследования №92 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 29.10.2018.

Статистическая обработка полученных лабораторных данных проведена с применением пакетов статистического анализа прикладных программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics version 25.0. Для проверки на нормальность распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Для статистической обработки данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли непараметрические методы. Для сравнения выборок использовали U-критерий Манна–Уитни и Уилкоксона. Для проверки статистических гипотез при сравнении нескольких независимых выборок применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Критический показатель уровня значимости и достоверности различий был $p < 0,05$. Описательная статистика исследуемых показателей представлена медианой и межквартильными интервалами — Me (25%; 75%).

Результаты

В кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, независимо от возраста и распространённости кожного процесса, выявили следующие фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-$), В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+$), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$), Т-NK-киллеры ($CD3^+CD16^+CD56^+$), естественные киллеры (NK) ($CD3^-CD16^+CD56^+$), NK-киллеры, позитивные по CD8 ($CD3^-CD16^+CD56^+CD8^+$), активированные Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-HLA\ DR^+$). В экссудате практически здоровых добровольцев, полученном методом «кожного окна», никаких популяций лимфоцитов выявлено не было, что можно объяснить отсутствием активации иммунной системы у практически здоровых добровольцев, однако в научной литературе данных о фенотипировании лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите нет. Таким образом, сравнение динамики

изучаемых показателей проводили между группами больных атопическим дерматитом.

У подростков с ограниченной формой атопического дерматита абсолютное количество лимфоцитов составляет 149,00 (129,75; 157,75) клеток/мкл, однако при распространённом кожном процессе показатель увеличивается на 11% до 169,00 (149,5; 182,75) клеток/мкл ($p_1=0,002$). При иммунофенотипировании лимфоцитов в кожном экссудате подростков выявлено, что доминирующим пулом клеток как при ограниченном, так и при распространённом кожном процессе являются Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-$). Их уровень при ограниченном атопическом дерматите составляет 109,5 (96,25; 113,75) клеток/мкл, при распространённом процессе — 125,00 (110,5; 135,75) клеток/мкл ($p_1=0,00001$). Среди них активными были 48,95 (44,04; 20,95)% при ограниченном кожном процессе, что в абсолютном значении составляет 72,50 (59,25; 80,75) клеток/мкл ($p_1=0,00001$), однако при распространённом атопическом дерматите показатель составил 20,95 (16,69; 23,94)% ($p_1=0,00001$), что в абсолютном значении равно 30,50 (25,25; 38,50) клеток/мкл ($p_1=0,00001$). Таким образом, у подростков количество активных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-HLA\ DR^+$) при ограниченном патологическом процессе больше, чем при распространённой форме заболевания.

У взрослых в кожном экссудате также было определено общее количество лимфоцитов, однако полученные данные, независимо от формы дерматита, не имели достоверных статистических различий при сравнении с группой подростков. Выявлено, что уровень Т-лимфоцитов имеет тенденцию к снижению при распространённой форме по сравнению с ограниченным кожным процессом: 64,18 (48,71; 70,75)% ($p_2=0,038$) и 65,63 (62,74; 68,79)% соответственно. Абсолютные показатели динамики Т-лимфоцитов в кожном экссудате, в том числе активированных, у взрослых статистически достоверных различий не имели. Также статистически достоверных данных о динамике В-лимфоцитов в кожном экссудате подростков и взрослых получено не было.

В кожном экссудате как у подростков, так и у взрослых были определены Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$), Т-НК-киллеры ($CD3^+CD16^+CD56^+$), естественные киллеры ($CD3^+CD16^+CD56^+$) и НК-киллеры, позитивные по $CD8^+$ ($CD3^-CD16^+CD56^+CD8^+$).

Абсолютное количество Т-хелперов в кожном экссудате у подростков с ограниченным атопическим дерматитом составляет 42,5 (39,25;

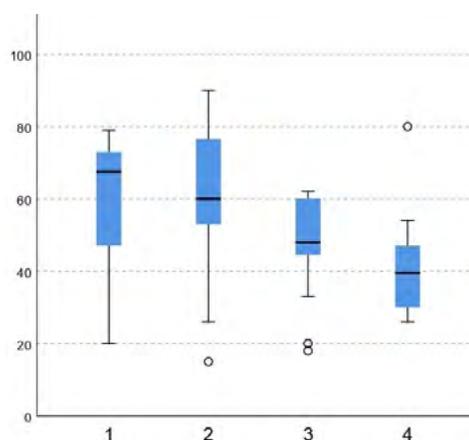


Рис. 1. Абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) (клетки/мкл) в кожном экссудате при атопическом дерматите (АтД): 1 — подростки с ограниченным АтД; 2 — подростки с распространённым АтД; 3 — взрослые с ограниченным АтД; 4 — взрослые с распространённым АтД

57,50) клеток/мкл, при распространённом кожном процессе показатель увеличивается на 45% — до 78,50 (56,00; 101,00) клеток/мкл ($p_1=0,001$). У взрослых с ограниченной формой дерматоза количество Т-хелперов в кожном экссудате равно 79,50 (69,25; 86,75) клеток/мкл ($p_2=0,001$), однако при распространённом процессе количество клеток уменьшается на 30% — до 55,5 (34,50; 74,00) клеток/мкл ($p_1=0,002$; $p_2=0,002$).

Статистически достоверных показателей динамики цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) в кожном экссудате подростков независимо от распространённости патологического процесса мы не получили. Однако у взрослых достоверность имели относительный показатель при ограниченном атопическом дерматите — 29,10 (22,33; 31,36)% ($p_1=0,00001$), а также абсолютный при распространённом процессе — 39,50 (29,50; 47,00) клеток/мкл ($p_1=0,001$) (рис. 1).

В кожном экссудате у подростков количество Т-НК-киллеров ($CD3^+CD16^+CD56^+$) больше при распространённом кожном процессе, У взрослых — при ограниченной форме заболевания. Относительное количество Т-НК-киллеров ($CD3^+CD16^+CD56^+$) в кожном экссудате у подростков с ограниченным атопическим дерматитом составляет 4,80 (4,21; 5,95)%, при распространённом кожном процессе показатель увеличивается в 2 раза — до 9,92 (6,94; 13,95)% ($p_1=0,0001$). У взрослых с ограниченным поражением кожи уровень Т-НК-киллеров равен 8,56 (5,68; 11,25)% ($p_2=0,0001$), однако при распространённом кожном процессе их количество уменьшается на 27% — до 6,25 (4,94; 7,26)% ($p_1=0,031$; $p_2=0,003$).

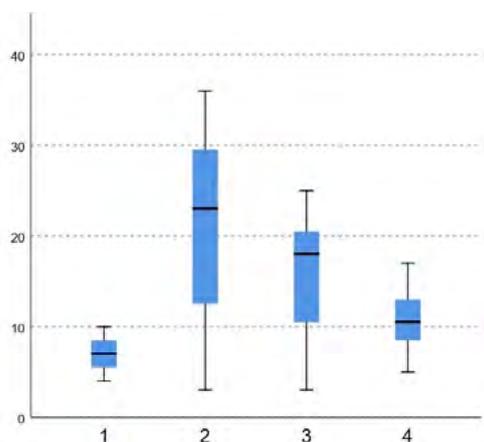


Рис. 2. Абсолютное количество Т-НК-киллеров ($CD3^+CD16^+CD56^+$) (клетки/мкл) в кожном экссудате при atopическом дерматите (АтД): 1 — подростки с ограниченным АтД; 2 — подростки с распространённым АтД; 3 — взрослые с ограниченным АтД; 4 — взрослые с распространённым АтД

Абсолютное содержание Т-НК-киллеров в кожном экссудате подростков с ограниченным atopическим дерматитом составляет 7,00 (5,25; 8,75) клеток/мкл, однако при распространённом кожном процессе их количество увеличено в 3,3 раза — до 23,00 (11,75; 29,75) клеток/мкл ($p_1=0,0001$). У взрослых с ограниченной формой дерматоза количество Т-НК-киллеров в кожном экссудате составляет 18,00 (10,25; 20,75) клеток/мкл ($p_2=0,0001$), несмотря на увеличение площади поражения при распространённой форме дерматоза количество клеток уменьшается в 1,7 раза — до 10,50 (8,25; 13,00) клеток/мкл ($p_1=0,085$; $p_2=0,006$) (рис. 2).

Относительное количество естественных киллеров (НК) ($CD3^+CD16^+CD56^+$) в кожном экссудате у подростков с ограниченным atopическим дерматитом составляет 28,23 (25,52; 30,37)%, при распространённом кожном процессе их уровень больше на 23% и составляет 36,61 (28,25; 45,43)% ($p_1=0,003$). При распространённом процессе у подростков количество естественных киллеров (НК) ($CD3^+CD16^+CD56^+$) в кожном экссудате больше, чем при ограниченной форме дерматоза.

Абсолютное количество естественных киллеров (НК) ($CD3^+CD16^+CD56^+$) в кожном экссудате у подростков с ограниченным патологическим процессом составляет 38,50 (36,25; 41,00) клеток/мкл, при распространённом кожном процессе их количество увеличено на 27% — 52,5 (47,25; 55,75) клеток/мкл ($p_1=0,0001$).

У взрослых достоверное значение уровня естественных киллеров (НК) ($CD3^+CD16^+CD56^+$) определено только при ограни-

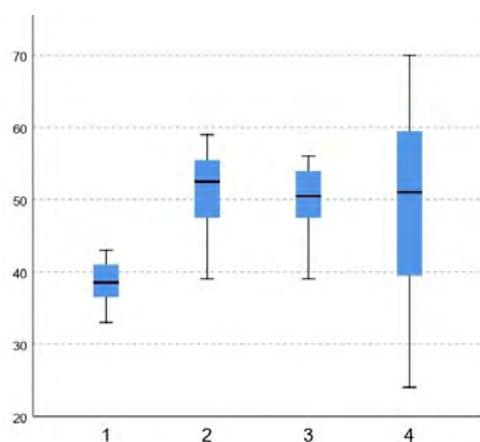


Рис. 3. Абсолютное количество естественных киллеров (НК) ($CD3^+CD16^+CD56^+$) (клетки/мкл) в кожном экссудате при atopическом дерматите (АтД): 1 — подростки с ограниченным АтД; 2 — подростки с распространённым АтД; 3 — взрослые с ограниченным АтД; 4 — взрослые с распространённым АтД

ченной форме дерматоза — 50,50 (47,25; 54,00) клеток/мкл ($p_2=0,0001$) (рис. 3).

Как у подростков, так и у взрослых относительный показатель уровня НК-киллеров, позитивных по CD8 ($CD3^+CD16^+CD56^+CD8^+$), снижается при распространённом atopическом дерматите. В кожном экссудате у подростков с ограниченным кожным патологическим процессом уровень клеток составляет 70,78 (55,42; 81,04)%, при распространённой форме количество клеток уменьшается на 30% — до 48,97 (41,62; 70,98)%. У взрослых при ограниченном atopическом дерматите уровень НК-киллеров, позитивных по CD8, равен 59,94 (50,89; 64,19)% ($p_2=0,112$), при распространённом кожном процессе на 26% меньше — 44,12 (39,33; 50,09)% ($p_1=0,002$; $p_2=0,036$).

Абсолютное количество НК-киллеров, позитивных по CD8 ($CD3^+CD16^+CD56^+CD8^+$), в кожном экссудате у подростков с ограниченной формой дерматоза составляет 22,50 (18,25; 26,00) клеток/мкл, при распространённом кожном процессе увеличивается до 38,00 (23,5; 42,75) клеток/мкл ($p_1=0,0001$). У взрослых с ограниченной формой дерматита уровень НК-киллеров, позитивных по CD8, равен 29,50 (25,25; 33,75) клеток/мкл, при распространённом процессе — 21,50 (15,25; 25,75) клеток/мкл ($p_1=0,0001$; $p_2=0,0001$) (рис. 4).

В кожном экссудате у подростков и взрослых с atopическим дерматитом выявлена разнонаправленная динамика исследуемых фенотипов лимфоцитов, однако определение данного пула клеток в кожном экссудате у всех пациентов, независимо от возраста, свидетельствует о единстве патогенетических механизмов.

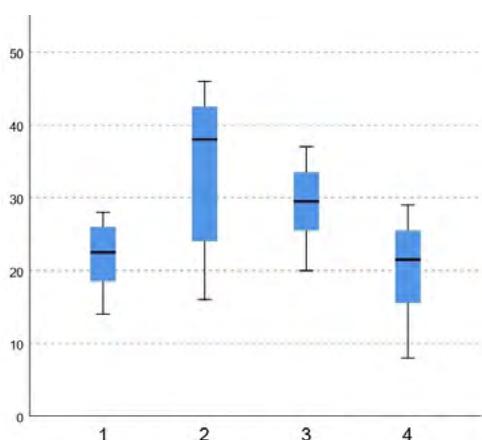


Рис. 4. Абсолютное количество NK-киллеров, позитивных по CD8 (CD3⁻CD16⁺CD56⁺CD8⁺) (клетки/мкл), в кожном экссудате при atopическом дерматите (АтД): 1 — подростки с ограниченным АтД; 2 — подростки с распространённым АтД; 3 — взрослые с ограниченным АтД; 4 — взрослые с распространённым АтД

Обсуждение

Согласно современным научным представлениям, atopический дерматит — аллергическое мультифакторное заболевание, характеризующееся сенсibilизацией к различным триггерным факторам и клиническими проявлениями согласно возрасту пациентов [1, 5–7, 9, 12]. Однако часть пациентов с atopическим дерматитом обладают торпидностью к антигистаминным средствам и глюкокортикоидам, а полиморфизм клинических проявлений не характерен для реактивного типа аллергических реакций [2, 3, 8].

На сегодняшний день определено два механизма формирования atopического дерматита: IgE-зависимый¹ и IgE-независимый, что характеризует аллергический генез заболевания. Однако выявленные в патологическом очаге при atopическом дерматите NK-киллеры, в том числе позитивные по CD8 (CD3⁻CD16⁺CD56⁺CD8⁺), могут обуславливать хроническое течение патологического процесса, аутоиммунное звено патогенеза заболевания и торпидность части пациентов к топическим глюкокортикоидам, так как, согласно научным литературным источникам, именно эти клетки не чувствительны к данной группе препаратов [13, 14].

Мы считаем, что atopический дерматит дебютирует при формировании сенсibilизации к различным триггерным факторам по типу аллергической реакции I-го типа. При этом в коже возникает воспалительный процесс, приводящий к деструктуризации волокон

коллагена и эластина, к фрагментам которых образуются аутоантитела [15]. Данный процесс запускает образование циркулирующих и преципитирующих иммунных комплексов, миграцию Т-киллеров и NK-клеток с формированием цитотоксического и иммунокомплексного типов аллергических реакций [16]. Таким образом, течение atopического дерматита и полиморфизм клинических проявлений заболевания обусловлены аутоиммунным компонентом патогенеза.

Современный взгляд на патогенез atopического дерматита представлен дисбалансом между Т-хелперами 1-го и 2-го типов: в острую стадию заболевания доминируют Т-хелперы 2-го типа, синтезируя интерлейкин-4 и через каскад реакций активируя синтез IgE, а в хроническую стадию преобладают Т-хелперы 1-го типа с продукцией интерферона γ [1, 3, 5–7]. Однако мы считаем, что инициируют Т-клеточный иммунный ответ при atopическом дерматите Т-NK-киллеры (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), способные синтезировать как интерферон γ , так и интерлейкин-4. Таким образом, в настоящем исследовании представлено новое звено патогенеза atopического дерматита.

Вывод

В кожном экссудате у подростков и взрослых с atopическим дерматитом, независимо от распространённости кожного процесса, определены разные фенотипы лимфоцитов.

Участие авторов. И.В.К. — проведение исследования, статистическая обработка данных; Н.Н.Ц. — руководство работой; Е.В.Ф. — статистическая обработка данных.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы И.В. Кибалиной за счёт средств ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metabol.* 2015;66(1):8–16. DOI: 10.1159/000370220.
2. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1234–1241. DOI: 10.3390/ijms17081234.
3. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An update on the pathophysiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):317–326. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.006.
4. Grey K, Maguiness S. Atopic dermatitis: update for pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016;45(8):280–286. DOI: 10.3928/19382359-20160720-05.

¹ IgE — иммуноглобулин E.

5. Дрожжина М.Б., Сулова Е.В. Иммуный ответ при atopическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля. *Медицинская иммунология*. 2021;23(2):237–244. [Drozhzhina MB, Suslova EV. Immune response in atopic dermatitis. The main pathogenetic mechanisms and correlations of stages in the age aspect. Interrelation with systemic processes of dermatological and non-dermatological profile. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(2):237–244. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-IRI-2138.

6. Wang AX. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB Life*. 2015;67(8):601–610. DOI: 10.1002/iub.1405.

7. Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga MS, Otsuka A, Honda T, Hanakawa S, Amano W, Iwakura Y, Nakae S, Kubo M, Miyachi Y, Kabashima K. IL-17 A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2122–2130. DOI: 10.1037/journal.pone.0161759.

8. Simon D, Aebberhard C, Simon H, Erdemoglu Y. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):125–131. DOI: 10.1111/all.12351.

9. Ma L, Xue HB, Guan XH, Shu CM, Zhang JH, Yu J. Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(1):25–31. DOI: 10.1111/cei.12198.

10. Ермаков Е.А., Климов В.В. Анализ содержания цитокинов при atopическом дерматите в экссудате, полученном методом «кожного окна». *Успехи современного естествознания*. 2013;(9):31–33. [Ermakov EA, Klimov VV. Analysis of the cytokine content in atopic dermatitis in the exudate obtained by the “skin window” method. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013;(9):31–33. (In Russ.)]

11. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». *Медицинская иммунология*. 2014;14(3):255–268. [Khaydukov SV, Baydun LA, Zurochka AV, Totolyan AA. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of periph-

eral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers”. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;14(3):255–268. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.

12. Балаболкин И.И., Булгаков В.А., Елисеева Т.И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии atopического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017;(2):12–22. [Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva TI. Immunopathogenesis and modern possibilities of treatment of atopic dermatitis in children. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2017;(2):12–22. (In Russ.)]

13. Москалёв А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Т-лимфоциты — «цензорные» клетки иммунной системы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;2(66):191–197. [Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Archel AV, Tsygan VN. T-lymphocytes — “censorial” cells of immune system. *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2019;2(66):191–197. (In Russ.)] DOI: 10.17816/brmma25943.

14. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотипы, функции. *Медицинская иммунология*. 2021;23(6):1207–1228. [Tyshchuk EV, Mikhailova VA, Selkov SA, Sokolov DI. Natural killer cells: origin, phenotype, function. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(6):1207–1228. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330.

15. Кибалина И.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с atopическим дерматитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(5):80. [Kibalina IV, Fefelova EV, Tsybikov NN. Investigation of the concentration of autoantibodies to elastin in blood serum in patients with atopic dermatitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;(5):80. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.31116.

16. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. Содержание уровня некоторых хемокинов в кожном экссудате при atopическом дерматите. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;(4):77–87. [Kibalina IV, Tsybikov NN, Fefelova EV. Content of some chemokines in the skin exudate in atopic dermatitis. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2021;(4):77–87. (In Russ.)] DOI: 10.52485/19986173_2021_4_77.

Сведения об авторах

Кибалина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия; vilinia@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Цыбиков Намжил Нанзатович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия; thybikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Фефелова Елена Викторовна, докт. мед. наук, доц., каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия; fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Author details

Irina V. Kibalina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Dermatovenerology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia; vilinia@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Namjil N. Tsybikov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia; thybikov@mail.ru; ORCID 0000-0002-0975-2351

Elena V. Fefelova, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia; fefelova.elena@mail.ru; ORCID 0000-0002-0724-0352

Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19

А.Ю. Яковлев^{1*}, А.А. Певнев², М.В. Дудорова¹, Ю.В. Ильин¹, М.С. Белоус¹

¹Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко,
г. Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №30, г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Актуальность. Метаболические расстройства, часто выявляемые у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции COVID-19, указывают на тяжесть инфекционного процесса и играют важную роль в патогенезе заболевания. Изменения в метаболизме мышц приводят к слабости и снижению подвижности диафрагмы, что усугубляет прогрессирование дыхательной недостаточности.

Цель. Изучить влияние 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината на динамику метаболических показателей крови и респираторную функцию лёгких у пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования. В наблюдательное проспективное исследование включены 105 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, получающих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В качестве инфузионной терапии пациенты контрольной группы (n=54) получали раствор Рингера, в основной группе (n=51) — 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината. Инфузионную терапию проводили 11 сут. Всем пациентам назначали стандартные лабораторные исследования. С помощью ультразвукового сканера оценивали подвижность диафрагмы. Межгрупповые сравнения проведены при помощи критерия Манна–Уитни, оценка внутригрупповой динамики — с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии у 36,2% пациентов развитие дыхательной недостаточности сопровождалось снижением экскурсии правого купола диафрагмы менее 1,7 см, у 92,4% пациентов — развитием гипергликемии и гиперлактатемии. На фоне проводимого лечения к 11-м суткам гипергликемия сохранялась у 16,7% пациентов контрольной группы и 3,9% пациентов основной, гиперлактатемия — у 53,7 и 9,8% пациентов соответственно. Зарегистрированы подержание, а затем и постепенное восстановление экскурсии диафрагмы у пациентов основной группы, снижение гиперкапнии и постепенный рост индекса pO_2/FiO_2 . Терапия раствором меглюмина натрия сукцината достоверно сократила сроки лечения в стационаре после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии ($p=0,007$).

Вывод. Включение 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината в состав терапии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 позволяет сократить продолжительность метаболических нарушений, что оказывает положительное влияние на степень респираторной дисфункции, депрессии экскурсии диафрагмы и сроки лечения после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, лактат, глюкоза, меглюмина натрия сукцинат, УЗИ, диафрагма.

Для цитирования: Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Дудорова М.В., Ильин Ю.В., Белоус М.С. Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):364–372. DOI: 10.17816/KMJ2022-364.

*Для переписки: aritnru@list.ru

Поступила 03.02.2022; принята в печать 15.03.2022;
опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: aritnru@list.ru

Submitted 03.02.2022; accepted 15.03.2022;
published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-364

Metabolic therapy and its impact on lung respiratory function in patients with severe COVID-19A.Yu. Yakovlev^{1*}, A.A. Pevnev², M.V. Dudorova¹, Yu.V. Ilyin¹, M.S. Belous¹¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia;²City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia**Abstract**

Background. Metabolic disorders, often detected in patients with severe COVID-19 infection, indicate the severity of the infection process and play an important role in the pathogenesis of the disease. Changes in muscle metabolism lead to weakness and reduced mobility of the diaphragm, which exacerbates the progression of respiratory failure.

Aim. To evaluate the effect of a meglumine sodium succinate 1.5% solution on the dynamics of metabolic blood parameters and respiratory function of the lungs in patients with COVID-19.

Material and methods. The observational prospective study included 105 patients with severe COVID-19 treated in the intensive care unit. As an infusion therapy, patients in the control group (n=54) received Ringer's solution, in the main group (n=51) — 1.5% solution of meglumine sodium succinate. Infusion therapy was carried out for 11 days. All patients underwent standard laboratory tests. Diaphragm mobility was assessed using an ultrasound scanner. Intergroup comparisons were performed using the Mann–Whitney test, and intragroup dynamics were assessed using the Kruskal–Wallis test.

Results. Upon admission to the intensive care unit, in 36.2% of patients, the development of respiratory failure was accompanied by a decrease in the excursion of the right dome of the diaphragm to less than 1.7 cm, in 92.4% of patients — the development of hyperglycemia and hyperlactatemia. By the 11th day of ongoing treatment, hyperglycemia persisted in 16.7% of patients in the control group and 3.9% of patients in the main group, hyperlactatemia — in 53.7 and 9.8% of patients, respectively. Maintenance and then gradual restoration of diaphragm excursion in patients of the main group, a decrease in hypercapnia and a gradual increase in the pO_2/FiO_2 index were registered. Therapy with a solution of meglumine sodium succinate significantly reduced the duration of hospital treatment after transfer from the intensive care unit ($p=0.007$).

Conclusion. The inclusion of a 1.5% solution of meglumine sodium succinate in the therapy of patients with severe COVID-19 can reduce the duration of metabolic disorders, which has a positive effect on the degree of respiratory dysfunction, diaphragmatic excursion depression and the treatment duration after transfer from the intensive care unit.

Keywords: COVID-19, lactate, glucose, meglumine sodium succinate, ultrasound, diaphragm.

For citation: Yakovlev AYu, Pevnev AA, Dudorova MV, Ilyin YuV, Belous MS. Metabolic therapy and its impact on lung respiratory function in patients with severe COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):364–372. DOI: 10.17816/KMJ2022-364.

Актуальность

Дыхательная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа при тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 сопровождаются неспецифическими метаболическими расстройствами, которые проявляются нарушением катаболизма глюкозы, накоплением лактата, различными нарушениями кислотно-основного состояния [1–5].

Гипергликемия бывает частым нарушением, выявляемым у пациентов с COVID-19. При этом установлено, что пациенты с гипергликемией имеют более длительные сроки госпитализации и повышенный риск неблагоприятного исхода [1, 2]. Повышение концентрации лактата в крови при COVID-19 служит маркером нарастания тяжести заболевания. Показано, что уровень лактата крови был значительно выше у госпитализированных пациентов, чем у амбулаторных, а среди госпитализированных самые

высокие уровни лактата были у пациентов с неблагоприятным исходом [3, 6].

Согласно результатам ретроспективного исследования [5], у большинства пациентов, госпитализированных с COVID-19, развиваются расстройства кислотно-основного состояния. В зависимости от тяжести состояния и сопутствующих заболеваний возможны все виды кислотно-основных нарушений, при этом пациенты с метаболическим ацидозом имеют самый высокий риск неблагоприятного исхода [5]. Метаболические сдвиги, выявляемые у пациентов с COVID-19, с одной стороны, указывают на тяжесть инфекционного процесса, с другой — могут играть самостоятельную роль в патогенезе заболевания, создавая дополнительную нагрузку на компенсаторные возможности организма и повышая риск развития синдрома полиорганной недостаточности.

Реамберин (1,5% раствор меглюмина натрия сукцината) — сбалансированный полиионный

раствор для инфузий с осмолярностью, приближенной к нормальной осмолярности плазмы крови человека, обладающий антигипоксическим и дезинтоксикационным действием. Есть работы, свидетельствующие об эффективности раствора меглюмина натрия сукцината при различных критических состояниях при инфекционной патологии [7] и сепсисе [8].

Применение раствора меглюмина натрия сукцината у пациентов с высоким риском развития синдрома полиорганной недостаточности различной этиологии сопровождалось улучшением микроциркуляции, нормализацией гликемии, снижением суточной дозы инсулина для поддержания оптимальных значений глюкозы в крови, снижением концентрации лактата, лактат-пируватного и катаболического индексов [9].

Считают, что антигипоксический эффект раствора меглюмина натрия сукцината связан с его способностью восстанавливать функционирование дыхательной цепи митохондрий и устранять митохондриальную дисфункцию за счёт участия сукцината в реакциях цикла Кребса и как субстрата второго митохондриального комплекса [10]. Показания к назначению раствора меглюмина натрия сукцината у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 — интоксикационный синдром и метаболические нарушения, вызванные гипоксией, маркёром которых может служить уровень лактата крови [10].

Основная причина перевода пациентов с COVID-19 в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН). При этом одной из причин ОДН и гипоксии при НКИ бывает прогрессирующая дисфункция диафрагмы — основной дыхательной мышцы, от которой зависит эффективность вдоха [10]. Изучение фактора влияния дисфункции диафрагмы на прогрессирование ОДН при НКИ проводится активно, но разработка методов фармакологической коррекции этого феномена пока не нашла должного отражения в литературе [11]. Патолофизиологические механизмы, ответственные за развитие дисфункции диафрагмы, прямо связаны с изменениями в метаболизме мышц [10]. В данной работе изучали влияние терапии раствора меглюмина натрия сукцината на функцию диафрагмы. Предполагают, что вышеописанное метаболическое действие препарата способствует восстановлению сократительной функции миоцитов.

Цель

Цель исследования — изучить влияние 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината на

динамику метаболических показателей крови и респираторную функцию лёгких у больных с тяжёлым течением НКИ COVID-19.

Материал и методы исследования

В наблюдательное проспективное исследование включены 105 пациентов с тяжёлым течением НКИ, получивших лечение в ОРИТ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» в период с 01.12.2020 по 31.01.2021 (протокол локального этического комитета №5 от 12 ноября 2020 г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст 18–70 лет;
- 2) диагноз НКИ SARS-CoV-2 подтверждён лабораторно;
- 3) объём поражения лёгких при компьютерной томографии (КТ) значительный или субтотальный — КТ 3–4;
- 4) начало инфузионной терапии в 1-е сутки после поступления пациента в ОРИТ меглюмина натрия сукцинатом (реамберином) или раствором Рингера.

Критерии не включения больного в исследование:

- 1) наличие на момент скрининга исходных показаний к переводу на инвазивную искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ);
- 2) непереносимость реамбериона в анамнезе;
- 3) применение других полиэлектролитных растворов с носителями резервной щёлочности;
- 4) беременность и послеродовой период;
- 5) тяжёлая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии;
- 6) цирроз печени и тяжёлая печёночная недостаточность (класс В и выше по Чайлд-Пью);
- 7) сахарный диабет;
- 8) терминальная стадия других хронических инкурабельных заболеваний;
- 9) индекс массы тела ≥ 35 кг/м²;
- 10) хроническая сердечная недостаточность;
- 11) сепсис.

Критерии исключения пациента из исследования:

- 1) смерть пациента ранее 5-х суток после включения в исследование;
- 2) перевод пациента на инвазивную ИВЛ ранее 3-х суток после включения в исследование.

В зависимости от лечебной тактики больные были распределены на две группы лечения. В контрольную группу вошли 54 пациента, которые с момента перевода в ОРИТ в качестве основного инфузионного раствора получали раствор Рингера в средней суточной дозе 8,1 мл/кг в сутки. В основной группе 51 пациент

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель		Основная группа (n=51)	Контрольная группа (n=54)	p
Возраст, годы		64,50 (56,25; 69,00)	63,00 (52,00; 69,00)	0,463
Мужчины/женщины, %		51/49	63/37	0,466
Индекс массы тела, кг/м ²		28,64 (27,46; 30,49)	28,74 (27,10; 31,96)	0,577
Сопутствующая патология, %	ИБС	37,3	31,5	0,545
	ГБ	74,5	63,0	0,216
	ХОБЛ	7,8	5,6	0,711
Продолжительность болезни до включения в исследование, сут		12,00 (10,00; 15,25)	12,00 (9,00; 15,00)	0,476
Продолжительность лечения до перевода в ОРИТ, сут		2,00 (0,00; 5,25)	3,00 (0,00; 7,00)	0,680
Объём поражения лёгочной ткани по данным КТ на момент госпитализации, %		65,00 (55,00; 70,00)	60,00 (55,00; 70,00)	0,576
Ферритин, мкг/л		378,0 (296,8; 600,5)	385,85 (287,25; 640,50)	0,834
С-реактивный белок, мг/л		63,30 (21,45; 90,30)	66,60 (28,40; 99,80)	0,406
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л		824,0 (624,0; 1233,0)	807,50 (588,75; 1086,50)	0,327

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; КТ — компьютерная томография.

с той же целью получал 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината (реамберина) в средней суточной дозе 8,3 мл/кг в сутки.

При поступлении в отделение реанимации инфузионный препарат, как и другие лекарственные средства, назначал дежурный реаниматолог. В этот же день проводили необходимые лабораторные и инструментальные исследования пациента. Все назначения и исследования соответствовали временным методическим рекомендациям по лечению больных с НКИ.

На следующие день из потока поступивших за сутки в отделение реанимации ковид-госпиталя пациентов (до 10–12 пациентов в сутки) выбирали пациентов, отвечающих критериям включения и получивших по назначению дежурного реаниматолога раствор Рингера или реамберина, а не другие инфузионные препараты. Инфузионную терапию выбранными препаратами в каждой группе проводили в течение 11 сут.

Как видно из табл. 1, пациенты обеих групп значимо не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, основной сопутствующей патологии, продолжительности болезни и лечения в стационаре до перевода в ОРИТ, объёму поражения лёгочной ткани по результатам КТ и выраженности воспалительных изменений по лабораторным показателям.

Всем пациентам проводили стандартные лабораторные исследования. Определение газов крови осуществляли на автоматическом анализаторе ABL815 Flex (Radiometer, Дания)

амперометрическим методом с использованием концентрационного кислородного гальванического элемента с твёрдым электролитом. Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе ADVIA 60 (Siemens, Германия) с реагентным картриджем TimePac, метод детекции — импедансный (метод измерения по Культеру). Уровень гликемии измеряли глюкозооксидазным методом. Лактат венозной крови определяли методом ферментативного теста (лактатдегидрогеназного) с определением скорости ферментативной реакции по конечной точке с использованием универсальных реагентов для открытых систем (Dirui, Китай). В качестве средств измерения использовали автоматический биохимический анализатор Dirui CS-T240 (Китай).

Подвижность диафрагмы оценивали ультразвуковым сканером General Electric Ligiq e R8 (General Electric, США) у больных с самостоятельным дыханием без аппаратной поддержки на основании определения её экскурсии при дыхании [12]. Оценку экскурсии диафрагмы проводили справа в положение пациента лёжа на спине с использованием низкочастотных датчиков — конвекса или фазированной решётки. Датчик располагали между среднеключичной и переднеаксиллярной линиями, при этом луч сканирования ориентировали медиально в дорсокраниальном направлении, то есть ультразвуковой луч пересекал диафрагму под прямым углом.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей крови у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа	Значения показателя на этапах исследования				
		исходно	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	11-е сутки
Глюкоза	Основная	8,80 (6,40; 10,50)	7,30 (6,40; 10,20) [#]	6,90 (6,20; 9,10) [#]	6,85 (5,55; 8,18) [#]	5,80 (5,20; 6,20) ^{*#}
	Контрольная	7,90 (6,47; 9,65)	9,30 (7,95; 10,50)	10,40 (7,65; 11,78) [*]	10,00 (7,68; 13,28) [*]	6,90 (6,10; 8,40) [*]
Лактат	Основная	4,90 (3,90; 6,03)	3,80 (3,50; 4,45) ^{*#}	3,70 (3,00; 4,05) ^{*#}	3,30 (2,90; 4,00) ^{*#}	2,20 (1,70; 3,00) ^{*#}
	Контрольная	4,70 (3,70; 5,58)	5,00 (4,30; 5,69)	5,30 (4,80; 6,20)	5,10 (4,50; 6,30)	4,15 (3,58; 4,85)
pH	Основная	7,31 (7,26; 7,36)	7,34 (7,30; 7,38)	7,37 (7,30; 7,39)	7,37 (7,34; 7,40) ^{*#}	7,42 (7,40; 7,43) ^{*#}
	Контрольная	7,30 (7,25; 7,37)	7,31 (7,29; 7,36)	7,33 (7,27; 7,36)	7,32 (7,28; 7,38)	7,38 (7,34; 7,39) [*]
BE	Основная	-2,00 (-3,30; 0,60)	0,40 (-2,70; 1,60)	1,00 (-0,70; 2,20) ^{*#}	1,30 (-0,43; 2,15) ^{*#}	1,55 (0,65; 2,28) ^{*#}
	Контрольная	-2,10 (-4,00; 1,00)	-1,40 (-3,50; 1,90)	-1,50 (-3,80; 1,90)	-1,50 (-3,35; 1,20)	-0,85 (-2,83; 1,35)
pCO ₂ , мм рт.ст.	Основная	53,70 (48,5; 59,8)	53,70 (48,4; 57,4)	52,60 (49,4; 59,1)	52,20 (49,0; 55,2)	47,30 (42,8; 49,5) ^{*#}
	Контрольная	53,4 (49,9; 60,0)	54,15 (50,3; 59,3)	55,45 (52,4; 60,1)	54,50 (48,4; 60,5)	50,45 (48,0; 53,8) [*]
Индекс pO ₂ /FiO ₂	Основная	103,0 (91,6; 114,3)	—	98,0 (84,0; 112,3) ^{*#}	104,0 (86,7; 115,0) [#]	186,0 (154,2; 229,0) ^{*#}
	Контрольная	99,00 (90,2; 110,0)	—	92,0 (81,0; 105,0) [*]	93,00 (82,0; 103,00) [*]	174,0 (140,0; 235,0) [*]

Примечание: *статистическая значимость отличий относительно исходных значений; [#]статистическая значимость отличий относительно значений контрольной группы; pH — водородный показатель; BE — дефицит оснований; pCO₂ — парциальное давление углекислого газа; pO₂ — парциальное давление кислорода; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Анализ данных проведен в среде IBM SPSS v23 и табличном процессоре MS Excel 2016. Данные, измеренные в количественной шкале (непрерывные), обрабатывали при помощи непараметрических методов. Межгрупповые сравнения проведены с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка внутригрупповой динамики, с учётом наличия на более поздних этапах пропуска из-за умерших, выполнена при помощи непараметрического дисперсионного анализа по критерию Краскела–Уоллиса. Апостериорные сравнения проведены в зависимости от равенства дисперсий по критерию Ливиня при помощи критерия Тьюки (равенство) либо Геймса–Хоуэлла (отсутствие равенства). Описание количественных данных представлено в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Результат считали значимым, если верхняя граница доверительного интервала была ниже 0,05.

Результаты

Результаты исследования крови пациентов обеих групп представлены в табл. 2. Исходно при

поступлении в ОРИТ гипергликемия зарегистрирована у 47 пациентов основной группы (92,2%) и 50 пациентов контрольной группы (92,6%). Развитие гипергликемии сопровождалось почти двукратным повышением лактата венозной крови. Исходно гиперлактатемия определена у 48 пациентов основной группы (94,1%) и 49 пациентов контрольной группы (90,7%).

Начиная со 2-х суток лечения, у пациентов основной группы, получающих раствор меглюмина натрия сукцината, отмечено постепенное снижение средних значений гликемии, что статистически значимо (p=0,003) отличалось от средних значений в контрольной группе (см. табл. 2). К 11-м суткам только у 2 (3,9%) пациентов зарегистрированы повышенные концентрации глюкозы крови, средние значения были в пределах верхней границы должных величин. Такая же динамика зафиксирована и в отношении лактата венозной крови, к 11-м суткам гиперлактатемия оставалась только у 5 (9,8%) пациентов основной группы.

Таблица 3. Результаты лечения пациентов в исследуемых группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Летальность, %	43,1 (22 из 51)	53,7 (29 из 54)	0,331
Продолжительность лечения в ОРИТ, сут	7,00 (5,00; 9,50)	8,00 (5,50; 9,00)	0,737
Продолжительность лечения после ОРИТ, сут	11,00 (9,00; 14,50)	15,00 (13,00; 16,50)	0,007
Общая продолжительность лечения в стационаре, сут	24,00 (16,00; 30,00)	26,00 (21,50; 28,50)	0,550

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

В контрольной группе с 3-х суток отмечено достоверное ($p=0,032$) нарастание гипергликемии, которое сохранялось на 5-е сутки ($p=0,001$). К 11-м суткам гипергликемия сохранялась у 9 (16,7%) пациентов. Лактат венозной крови оставался в пределах исходных значений на протяжении всего периода исследования, статистически значимо отличаясь от значений основной группы со 2-х суток лечения в ОРИТ (см. табл. 2). Повышенные значения лактата к 11-м суткам наблюдения отмечены у 29 (53,7%) пациентов контрольной группы.

Исследование водородного показателя (рН) венозной крови показало компенсированный характер нарушений кислотно-основного состояния у всех больных, вошедших в исследование. В основной группе компенсация ацидоза происходила постепенно, что статистически значимо отличалось от исходных значений на 5-е сутки ($p=0,018$), в контрольной — только на 11-е сутки от начала исследования. Статистически значимые различия между значениями рН основной и контрольной групп зарегистрированы с 3-х суток исследования ($p=0,024$), сохраняясь до 11-х суток наблюдения (см. табл. 2).

Основной вклад в постепенную компенсацию рН у больных основной группы внесли изменения показателя ВЕ (от англ. base excess — избыток оснований) венозной крови, статистически значимый рост которого относительно исходных значений регистрировался с 3-х суток исследования ($p=0,005$). На этом же этапе исследования возникли статистически значимые межгрупповые различия по исследуемому показателю ($p=0,009$), который у пациентов контрольной группы оставался на уровне исходных значений до 5-х суток наблюдения (см. табл. 2).

Коррекция исходной умеренной гиперкапнии произошла у больных обеих групп только на 11-е сутки наблюдения, в большей степени в основной группе ($p=0,002$; см. табл. 2).

Снижение значений индекса оксигенации (pO_2/FiO_2) к 3-м суткам лечения отмечено в обеих группах пациентов, более значимо в кон-

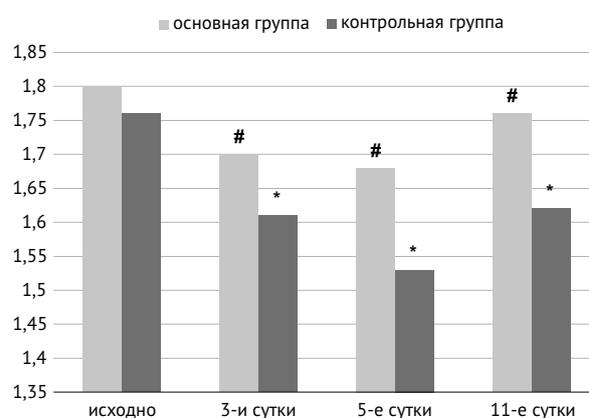


Рис. 1. Динамика экскурсии диафрагмы справа; *статистическая значимость отличий относительно исходных значений; #статистическая значимость отличий относительно значений контрольной группы

трольной группе пациентов, что определило статистически значимую межгрупповую разницу в результатах ($p=0,031$), которая сохранялась и на 5-е сутки наблюдения ($p=0,004$). На 11-е сутки исследования отмечен значительный рост индекса pO_2/FiO_2 в обеих группах исследования без статистически значимых межгрупповых различий (см. табл. 2).

На рис. 1 представлена динамика экскурсии диафрагмы у больных исследуемых групп. При поступлении в ОРИТ снижение экскурсии диафрагмы менее 1,7 см определено у 36,2% пациентов, вошедших в исследование: у 18 пациентов основной группы и 20 пациентов контрольной группы. Исследование экскурсии диафрагмы в динамике определило зависимость поддержания подвижности правого купола диафрагмы от выбранной тактики инфузионной терапии, начиная с 3-х суток наблюдения. На 5-е и 11-е сутки после начала введения раствора меглюмина натрия сукцината статистически значимая межгрупповая разница составила 9,8 и 8,6% соответственно.

Результаты лечения пациентов представлены в табл. 3. Включение раствора меглюмина натрия сукцината в комплекс терапии реанимационных больных с НКИ не оказало стати-

стически значимого влияния на летальность, продолжительность лечения в стационаре и в ОРИТ, но привело к достоверным межгрупповым различиям по продолжительности лечения больных в профильных терапевтических отделениях ковид-госпиталя после перевода из ОРИТ.

Обсуждение

Выявленное в нашем исследовании повышение содержания глюкозы и лактата венозной крови по сравнению с должными величинами отражает активность воспалительных нарушений в лёгких и свидетельствует о распространённости тяжёлых нарушений метаболизма среди пациентов с НКИ, получающих лечение в ОРИТ. Исходно выраженные нарушения метаболических показателей не были связаны с побочным эффектом глюкокортикоидов, так как введение дексаметазона в дозе 16–20 мг/сут у всех пациентов, вошедших в исследование, начиналось только с момента перевода больного в ОРИТ, а продолжительность терапии соответствовала не меняющимся в этом разделе с июля 2020 г. временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению НКИ.

Резистентность выявленных метаболических нарушений у пациентов контрольной группы, несмотря на проводимое этиотропное и патогенетическое лечение, свидетельствует о важности поиска альтернативных путей медикаментозной коррекции последствий тканевой гипоксии. Вместе с тем, несмотря на положительную динамику метаболических показателей при использовании 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, низкая скорость их коррекции и сохранение на 11-е сутки наблюдения гиперлактатемии и гипергликемии у 3,9 и 9,8% пациентов основной группы соответственно свидетельствует о стойкости нарушений углеводного энергетического обмена. Это требует либо поиска направлений для дополнительного усиления комплекса антигипоксических мероприятий в условиях ОРИТ, либо смещения акцента на профилактику развития метаболических нарушений, то есть использования предлагаемой схемы введения препарата в более ранние сроки — с момента госпитализации в стационар.

Дополнительно следует отметить доказанную ранее связь сохраняющихся или прогрессирующих гиперлактатемии и гипергликемии с дополнительной разбалансировкой между воспалительными и противовоспалительными цитокинами, резким повышением концентрации глюкозы в секрете эпителия дыхательных

путей и прогнозируемой летальностью [3, 13]. Данный факт приобретает особую значимость ввиду большей частоты инфекционных, в первую очередь лёгочных, осложнений [1].

Однонаправленность изменений глюкозы и лактата крови у больных с тяжёлым течением НКИ, не имеющих диагноза «сахарный диабет», подчёркивает существование единого универсального механизма нарушения углеводного обмена при НКИ [14], поэтому постепенный содружественный регресс выявленных нарушений на фоне инфузий раствора меглюмина натрия сукцината можно также рассматривать как универсальное средство коррекции, а возможно, и профилактики нарушений углеводного обмена.

Положительная динамика показателей кислотно-основного состояния и газов крови под влиянием изучаемого препарата обусловлена наличием в его составе субстратного антигипоксанта — сукцината, метаболизм которого способствует поддержанию рН крови в первую очередь за счёт коррекции гиперлактатемии и восполнения дефицита буферных оснований. Постепенная коррекция гиперкапнии и гипоксемии может быть связана с уменьшением воспалительных изменений в паренхиме лёгких, прямая связь которых с уровнем лактатемии была показана в ряде исследований [4, 15]. Поддержание более высокого рН за счёт коррекции гиперкапнии и дефицита буферных оснований также могло внести свой вклад в выживание пациентов с НКИ, хотя механизмы реализации этого до сих пор не доказаны [4].

Выявленное поддержание, а затем и постепенное восстановление нарушений экскурсии диафрагмы в группе пациентов, получавших раствор меглюмина натрия сукцината, следует рассматривать как одно из перспективных направлений лечения и профилактики ОДН и тесно связанной с ней гипоксии смешанного генеза при НКИ. Уменьшение этого параметра ниже уровня должных величин (у мужчин 18 ± 3 мм, у женщин 16 ± 3 мм) в настоящее время можно использовать для прогнозирования перевода больного на инвазивную ИВЛ [12], поэтому выявленное при поступлении в ОРИТ снижение экскурсии правого купола диафрагмы ниже 1,7 см у 36,2% пациентов, возможно, стало причиной непредотвратимости у них летального исхода, что требует дальнейшего исследования и анализа.

Спорным вопросом до сих пор остаётся влияние качественного состава инфузионной терапии на исход НКИ при её тяжёлом течении. Однако обнаруженная тенденция к сни-

жению летальности и доказанное уменьшение продолжительности лечения после перевода из ОРИТ на фоне применения сбалансированного полиэлектролитного сукцинат-содержащего раствора внушают сдержанный оптимизм и определяют потребность в расширении объёма исследования.

Выводы

1. Развитие острой дыхательной недостаточности при новой коронавирусной инфекции, требующее продолжения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, сопровождается снижением экскурсии правого купола диафрагмы менее 1,7 см у 36,2% пациентов, развитием гипергликемии и гиперлактаемии — у 92,4% пациентов.

2. Включение сбалансированного полиэлектролитного 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината в комплекс интенсивной терапии пациентов с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции позволяет сократить продолжительность метаболических нарушений, что оказывает положительное влияние на степень респираторной дисфункции, депрессии экскурсии диафрагмы и сроки лечения после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии.

Участие авторов. А.Ю.Я. — руководство работой, проведение исследования, сбор и анализ результатов; А.А.П., М.В.Д., Ю.В.И. и М.С.Б. — проведение исследования, сбор и анализ результатов

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, Suárez Fernández C, Freire Castro SJ, Luordo D, Pesqueira Fontan PM, Blázquez Encinar JC, Magallanes Gamboa JO, de la Peña Fernández A, Torres Peña JD, Fernández Solà J, Napal Lecumberri JJ, Amorós Martínez F, Guisado Espartero ME, Jorge Ripper C, Gómez Méndez R, Vicente López N, Román Bernal B, Rojano Rivero MG, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021;53(1):103–116. DOI: 10.1080/07853890.2020.1836566.

2. Mazori AY, Bass IR, Chan L. Hyperglycemia is associated with increased mortality in critically ill patients with COVID-19. *Endocr Pract* 2021;27(2):95–100. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.12.015.

3. Velavan TP, Le Thi Kieu Linh, Kreidenweiss A, Gabor J, Krishna S, Kremsner PG. Longitudinal monitoring of

lactate in hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(3):1041–1044. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1282.

4. Bezuidenhout MC, Wiese OJ, Moodley D, Maasdorp E, Davids MR, Koegelenberg SF, Lalla U, Khine-Wamono AA, Zemlin AE, Allwood BW. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(2):95–101. DOI: 10.1177/0004563220972539.

5. Alfano G, Fontana F, Mori G, Giaroni F, Ferrari A, Giovanella S, Ligabue G, Ascione E, Cazzato S, Ballestri M, Di Gaetano M, Meschiari M, Menozzi M, Milic J, Andrea B, Franceschini E, Cuomo G, Magistroni R, Musini C, Cappelli G, Guaraldi G; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int Urol Nephrol*. 2021;11:1–6. DOI: 10.1007/s11255-021-02855-1.

6. Vassiliou AG, Jahaj E, Ilias I, Markaki V, Malachias S, Vrettou C, Ischaki E, Mastora Z, Douka E, Keskiniidou C, Tspilis S, Vassiliadi DA, Kotanidou A, Dimopoulou I. Lactate kinetics reflect organ dysfunction and are associated with adverse outcomes in intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary results from a GREEK single-centre study. *Metabolites*. 2020;28;10(10):386. DOI: 10.3390/metabol10100386.

7. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):121–127. [Tikhonova EO, Lyapina EP, Shuldyakov AA, Satarova SA. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(11):121–127. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20168811121-127.

8. Толкач А.Б., Долгих В.Т. Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и лёгочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;(3):69–75. [Tolkach AB, Dolgikh VT. The influence of reamberin on oxygen balance, oxidative stress and lung dysfunction in patients with abdominal sepsis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;(3):69–75. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-69-75.

9. Усенко Л.В., Царёв А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2016;(4):72–78. [Usenko LV, Tsariov AV. Modern opportunities of energy protection in critical states. *Meditina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2016;(4):72–78. (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75820.

10. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачёва О.В., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):78–98. [Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, Afanasyev VV, Khilenko IA. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *General reanimatology*. 2021;17(3):78–98. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98.

11. Guarracino F, Vetrugno L, Forfori F, Corradi F, Orso D, Bertini P, Ortalda A, Federici N, Copetti R, Bove T. Lung, heart, vascular, and diaphragm ultrasound examination of COVID-19 patients: A comprehensive approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(6):1866–1874. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.06.013.

12. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):83–92. [Neklyudova GV, Avdeev SN.

Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(3):86–92. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129.

13. Philips BJ, Meguer JX, Redman J. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003;29:2204–2210. DOI: 10.1007/s00134-003-1961-2.

14. Bar-Or D, Rael LT, Madayag RM. Stress hypergly-

cemia in critically ill patients: insight into possible molecular pathways. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:54. DOI: 10.3389/fmed.2019.00054.

15. Turcato G, Panebianco L, Zaboli A, Scheurer C, Ausserhofer D, Wieser A, Pfeifer H. Correlation between arterial blood gas test and CT volumetry in patients with SARS-CoV-2 in the emergency department. *Int J Infect Dis*. 2020;97:233–235. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.033.

Сведения об авторах

Яковлев Алексей Юрьевич, докт. мед. наук, доц., куратор отделений реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; aritnru@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4616-5711>

Певнев Алексей Александрович, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30», г. Нижний Новгород, Россия; alpevnev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2293-634X>

Дудорова Марина Витальевна, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; orit.okbnn@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9263-9738>

Ильин Юрий Владимирович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; goldoc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2296-7805>

Белоус Михаил Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; belousem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Author details

Alexey Yu. Yakovlev, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., intensive care unit supervisor, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; aritnru@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4616-5711>

Alexey A. Pevnev, M.D., Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist-resuscitator, City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia; alpevnev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2293-634X>

Marina V. Dudorova, M.D., anesthesiologist-resuscitator, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; orit.okbnn@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9263-9738>

Yuri V. Ilyin, M.D., Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist-resuscitator, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; goldoc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2296-7805>

Mikhail S. Belous, M.D., anesthesiologist-resuscitator, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; belousem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Сравнительный анализ результатов лечения пациенток с раком молочной железы с применением различных методик реконструкции

О.И. Каганов^{1,2}, Н.А. Орлов², М.В. Ткачев^{1,2*}

¹Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара, Россия;

²Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Реферат

Актуальность. Рак молочной железы во многих случаях становится основной причиной ухудшения качества жизни пациенток, обусловленного наличием выраженной послеоперационной асимметрии.

Цель. Сравнить ближайшие и отдалённые результаты, показатели качества жизни и экономическую эффективность при лечении больных с диагнозом «рак молочной железы» с использованием эндопротеза и реконструкции липофилингом.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное исследование результатов лечения 72 больных с диагнозом «рак молочной железы». Пациенткам контрольной группы (n=40) выполняли подкожную мастэктомию с пластикой эндопротезом. Пациенткам основной группы (n=32) проводили подкожную мастэктомию с первичной реконструкцией липофилингом. Проводили расчёт показателей, характеризующих эффективность использования госпитальных коек лечебного учреждения, выполнен подсчёт случаев и дней временной утраты трудоспособности, произведён анализ экономических затрат из расчёта тарифа на законченный случай лечения заболевания. Все статистические анализы выполнены с применением программы Statistica 10.0. В исследовании установлен критерий значимости $p < 0,05$.

Результаты. В сравниваемых группах ближайшие результаты хирургического лечения статистически значимо не различались ($p=0,973$), тогда как качество жизни у больных после подкожной мастэктомии с пластикой липофилингом по шкале социального функционирования было значимо выше (0,004), чем после реконструкции с применением эндопротеза. При использовании способа реконструкции с применением липофилинга удалось статистически значимо сократить сроки пребывания пациенток в стационаре.

Вывод. Использование липофилинга в качестве нового способа реконструкции у пациенток с диагнозом «рак молочной железы» позволяет сохранить значимо высокие показатели качества жизни по шкале социального функционирования в сравнении с группой больных, которым выполнена реконструкция эндопротезом, а также даёт возможность существенно сократить экономические затраты на лечение больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкология, липофилинг, качество жизни, эндопротез, реконструкция, экономические затраты.

Для цитирования: Каганов О.И., Орлов Н.А., Ткачев М.В. Сравнительный анализ результатов лечения пациенток с раком молочной железы с применением различных методик реконструкции. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):373–379. DOI: 10.17816/KMJ2022-373.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-373

Comparative analysis of the treatment results of patients with breast cancer using various reconstruction methods

O.I. Kaganov^{1,2}, N.A. Orlov², M.V. Tkachev^{1,2*}

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

*Для переписки: m9277477577@mail.ru

Поступила 18.11.2021; принята в печать 07.12.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: m9277477577@mail.ru

Submitted 18.11.2021; accepted 07.12.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. Breast cancer in many cases becomes the main cause of deterioration in the quality of life of patients due to the presence of severe postoperative asymmetry.

Aim. To compare immediate and long-term results, quality of life indicators and cost-effectiveness in the treatment of patients diagnosed with breast cancer using an endoprosthesis and lipofilling reconstruction.

Material and methods. A prospective study of the treatment results of 72 patients diagnosed with breast cancer was carried out. Patients in the control group (n=40) underwent subcutaneous mastectomy with endoprosthesis plastics. Patients of the main group (n=32) underwent subcutaneous mastectomy with primary reconstruction by lipofilling. The calculation of indicators characterizing the efficiency of the use of hospital beds of a medical institution was carried out, the number of cases and days of temporary disability was calculated, an analysis of economic costs was made based on the tariff for a completed case of treatment of the disease. All statistical analyzes were performed using the Statistica 10.0 software. The study established a significance test of $p < 0.05$.

Results. In the compared groups, the immediate results of surgical treatment did not differ statistically significantly ($p=0.973$), while the quality of life in patients after subcutaneous mastectomy with plastic lipofilling was significantly higher on the social functioning scale (0.004) than after reconstruction with the use of an endoprosthesis. When using the method of reconstruction with the use of lipofilling, it was possible to statistically significantly reduce the length of stay of patients in the hospital.

Conclusion. The use of lipofilling as a new method of reconstruction in patients diagnosed with breast cancer allows maintaining significantly high quality of life indicators on the scale of social functioning in comparison with the group of patients who underwent reconstruction with an endoprosthesis, and also makes it possible to significantly reduce the economic costs of treating patients.

Keywords: breast cancer, oncology, lipofilling, quality of life, endoprosthesis, reconstruction, economic costs.

For citation: Kaganov OI, Orlov NA, Tkachev MV. Comparative analysis of the treatment results of patients with breast cancer using various reconstruction methods. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):373–379. DOI: 10.17816/KMJ2022-373.

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения, рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) — важная социальная и медицинская проблема онкологии, занимающая первое место у женщин среди причин смерти при злокачественных новообразованиях [1]. РМЖ во многих случаях становится основной причиной ухудшения качества жизни пациенток, обусловленного наличием выраженной послеоперационной асимметрии [2].

Хирургический метод в настоящее время служит основной составляющей на этапе комбинированного и комплексного лечения пациенток с диагнозом РМЖ [3, 4]. Оперативное лечение данной категории больных трансформировалось из сверхрадикального удаления молочной железы с большой и малой грудными мышцами до выполнения органосохраняющих операций. Это стало возможным в результате накопления новых знаний о природе развития опухолей молочной железы и внедрения дополнительных современных методов терапии [5].

Помимо органосохраняющих операций, в хирургии молочной железы используют реконструктивно-пластические методы. Так, при малом размере молочных желёз часто реконструкцию выполняют с использованием эндопротезов [3, 4]. Нами предложен новый способ реконструкции у больных при малом объёме

молочной железы с применением липофилинга.

Важным моментом является то обстоятельство, что от результата хирургического этапа лечения зависит социальная активность больной [6, 7]. Отсутствие симметрии молочных желёз после проведённой реконструкции приводит к серьёзным последствиям: потере уверенности в себе и эмоциональной стабильности, дальнейшей социальной дезадаптации [8, 9].

Цель

Цель проводимого исследования — сравнить ближайшие и отдалённые результаты лечения и показатели качества жизни у больных с диагнозом РМЖ при использовании эндопротеза и реконструкции липофилингом.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе онкологического отделения (общая онкология) Самарского областного клинического онкологического диспансера в период с 2015 по 2020 г. Проведено спланированное проспективное исследование результатов лечения 72 больных с диагнозом РМЖ. Исследование одобрено на заседании этического комитета ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (СОКОД), протокол №4 от 14.04.2014.

Пациенткам контрольной группы (n=40) выполняли подкожную мастэктомию с пластикой

эндопротезом стандартным способом с полным мышечным укрытием. Пациенткам основной группы ($n=32$) проводили подкожную мастэктомию с первичной реконструкцией липофилингом. У больных групп сравнения объём молочной железы не превышал 150 мл. Возраст пациенток был от 25 до 55 лет: в контрольной группе средний возраст $43,18 \pm 8,64$ года, в основной — $40,78 \pm 6,57$ года ($p=0,955$).

У всех больных групп сравнения диагностирован инвазивный РМЖ. По стадии заболевания распределение проходило следующим образом: в контрольной группе у 9 (22,5%) пациенток диагностирована I стадия заболевания, у 31 (77,5%) — II стадия; в основной группе у 8 (25%) больных — I стадия, у 24 (75%) — II стадия ($p=0,804$). В контрольной группе: люминальный А подтип определён у 19 (47,5%) человек, люминальный В — у 10 (25%), Her2/neu-позитивный подтип выявлен у 6 (15%), трижды негативный подтип — у 5 (12,5%) женщин. В основной группе: люминальный А подтип диагностирован у 13 (40,62%) пациенток, люминальный В — у 9 (28,13%), Her2/neu-позитивный подтип — у 6 (18,75%), трижды негативный подтип тип — у 4 (12,5%) больных ($p=0,845$).

При поступлении в стационар на дооперационном этапе всем больным групп сравнения проводили разметку. Новый способ реконструкции у больных при малом объёме молочной железы с применением липофилинга осуществляют следующим образом. Выполняют в положении пациентки стоя дооперационную разметку (рис. 1).

На этапе операции проводят забор необходимого объёма жировой ткани из донорских зон больной. Осуществляют дугообразный разрез по контуру ареолы, после чего производят кожесохраняющую мастэктомию с ушиванием раны послойно. В дальнейшем через подмышечный доступ выполняют лимфодиссекцию (биопсию сигнального лимфатического узла) с установкой дренажа и послойным ушиванием раны. Осуществляют прокол кожи вдоль субмаммарной складки для введения с помощью канюли для липофилинга 0,9% раствора натрия хлорида, таким образом проводят проверку на герметичность сформированной полости. В дальнейшем в канюлю вводят собственную жировую ткань пациентки, заготовленную из донорских зон, на 30–40% большего объёма, чем удалённая ткань молочной железы. В послеоперационном периоде в течение 5 следующих дней выполняют гипербарическую оксигенацию.

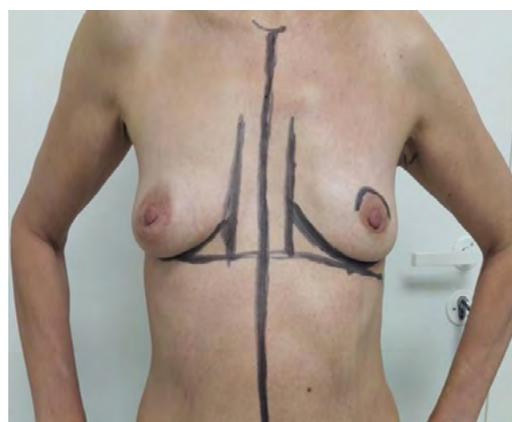


Рис. 1. Дооперационная разметка у пациентки основной группы

Получен патент РФ на соответствующее изобретение: «Способ реконструкции после кожесохраняющей мастэктомии при малом объёме молочной железы» [10].

В процессе работы проведён анализ качества жизни пациенток на основании опросника SF-36¹ [11]. Опросник разработан для анализа психометрических стандартов, необходимых при сравнении, позволяет оценить общее состояние здоровья, основываясь на неспецифичных для возрастных групп, заболеваний и схем лечения показателях, отражающих качество жизни. Показатели качества жизни до операции в группах сравнения статистически значимо не различались (критерий Пирсона 1,16; $p=0,814$).

Нами проведён анализ показателей, характеризующих эффективность использования госпитальных коек лечебного учреждения; выполнен подсчёт случаев и дней временной утраты трудоспособности, произведён расчёт экономических затрат из расчёта тарифа на законченный случай лечения заболевания.

Методическими рекомендациями Минздрава России «Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении» среди показателей оценки качества лечебно-диагностического процесса в многопрофильном стационаре отражается: число койко-дней, средняя длительность пребывания больного на койке и распределение больных по срокам лечения. Данные показатели рассчитаны по форме Ф.066/у-02 «Статистическая карта выбывшего из стационара».

Стационарное хирургическое лечение у пациенток с диагнозом РМЖ сопровождалось

¹ SF-36 (от англ. Short Form-36 Health Survey Questionnaire) — краткая форма опросника для оценки качества жизни.

Таблица 1. Ближайшие результаты лечения пациенток в группах сравнения

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=32)	p
Время операции, мин	110,6±17,4	115±21,5	0,961
Кровопотеря, мл	80,8±10	70±15	0,609
Послеоперационная лимфорея, дни	16±2,4	17,1±3,7	0,986

временной утратой трудоспособности. Подсчёт случаев и дней временной утраты трудоспособности проводили по листкам нетрудоспособности по форме Ф.025-9/у-96 «Талон на законченный случай временной нетрудоспособности».

Анализ экономических затрат в каждой подгруппе производили из расчёта тарифа на законченный случай лечения заболевания в зависимости от клинико-статистической группы. Расчёт тарифа подушевого норматива финансирования медицинской организации выполняли с учётом необходимых затрат на оказание медицинской помощи ГБУЗ СОКОД, установленных тарифным соглашением, заключаемым в субъекте Российской Федерации в соответствии со статьёй 30 Федерального закона.

Все статистические анализы выполнены с применением программы Statistica 10.0. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (критерии Манна–Уитни, критерий χ^2 и точный критерий Фишера). Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. В исследовании установлен критерий значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведён анализ ближайших результатов лечения больных в группах сравнения (табл. 1).

Оценивая ближайшие результаты при хирургическом лечении пациенток групп сравнения, можно сказать, что по времени операции, интраоперационной кровопотере и послеоперационной лимфореи статистически значимых различий не было.

В контрольной группе у 3 (7,5%) больных в раннем послеоперационном периоде после выписки из стационара возникли осложнения — нагноение ложа эндопротеза. В результате выполнены повторные операции с удалением эндопротезов. У 1 (3,125%) пациентки основной группы в результате компрессии сформированной молочной железы возникло расхождение краёв раны с эвакуацией донорского жира. Частота послеоперационных осложнений в группах сравнения статистически значимо не различалась (критерий Пирсона 0,516; $p=0,42$).



Рис. 2. Вид больной контрольной группы через 1 мес после операции



Рис. 3. Пациентка основной группы через 1 мес после операции

Через 1 мес после хирургического этапа пациенток групп сравнения осматривал оперирующий врач. Вид больной контрольной группы через 1 мес после хирургического этапа представлен на рис. 2. Пациентке установлен эндопротез объёмом 130 мл. По фотографии видно, что даже такой малый по объёму эндопротез не обеспечивает симметрию молочных желёз после реконструкции.

Вид пациентки основной группы через 1 мес после операции представлен на рис. 3. После выполнения реконструкции с применением нового способа удалось достичь визуальной симметрии молочных желёз.

Выбор методов специального лечения определялся стадией заболевания и биологическим подтипом опухоли. У больных групп сравнения выбор методов адъювантного лечения не зави-

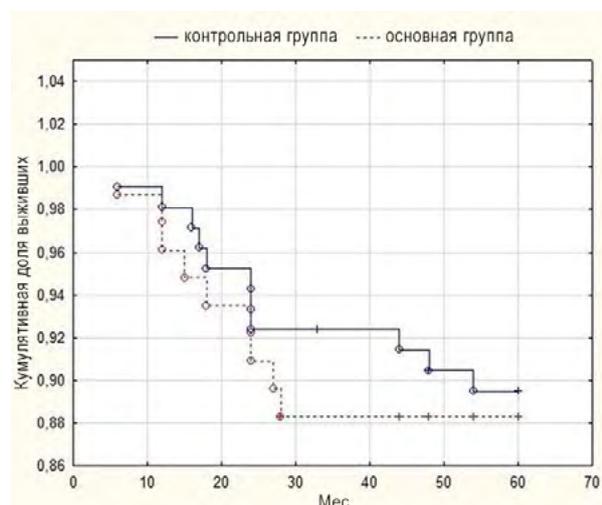
Таблица 2. Показатели качества жизни у пациенток в группах сравнения через 1 мес после окончания специального лечения (баллы)

Шкала качества жизни SF-36	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=32)	p
Шкала физического состояния	72,34±12,6	67,5±10,7	0,842
Шкала социального функционирования	72,12±14,2	42,4±19,8	0,003
Шкала психологического здоровья	51,4±14,8	54,3±21,32	0,913
Переходный момент здоровья, оценённый самостоятельно	65,2±18,24	59,1±13,57	0,826

Таблица 3. Средняя длительность пребывания больной на койке

Длительность пребывания	Контрольная группа (n=40)		Основная группа (n=32)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
10–14 дней	14	35	20	62,5	0,008
15–19 дней	26	65	12	37,5	0,037
Всего	40	100	32	100	—

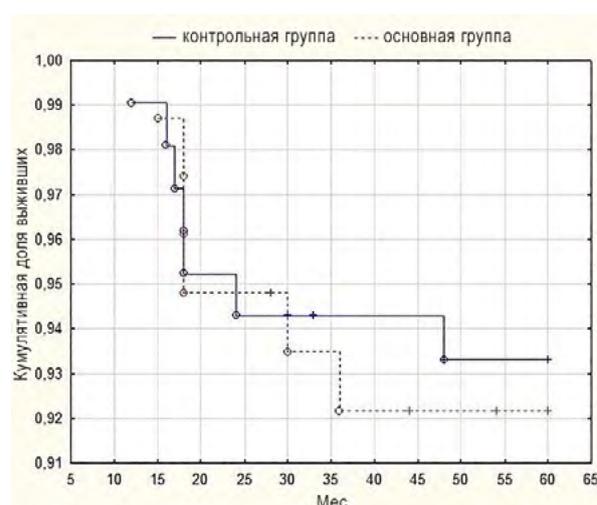
Примечание: критерий χ^2 5,394, p=0,021.

**Рис. 4.** Безрецидивная выживаемость в группах сравнения

сел от способа реконструкции молочной железы. Разница в объёмах адъювантного лечения в группах сравнения не была статистически значимой (p=0,724).

Нами проведена оценка результатов безрецидивной выживаемости в данных группах сравнения (рис. 4). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе достигла 89,49%, а в основной — 88,38%. Кривые безрецидивной выживаемости в группах сравнения различались без статистической значимости (логранговый критерий 0,762; p=0,841).

Общая выживаемость в данных группах сравнения отражена на рис. 5. Пятилетняя выживаемость в основной и контрольной группах составила 92,12 и 93,31% соответственно. Общая выживаемость в контрольной и основной группах статистически значимо не различалась (логранговый критерий 0,812; p=0,961).

**Рис. 5.** Общая выживаемость в группах сравнения

Оценка качества жизни нами проведена через 1 мес после окончания специального лечения. Показатели качества жизни (SF-36) у пациенток в группах сравнения представлены в табл. 2. Показатели в каждой шкале составлены таким образом, что чем выше значение (от 0 до 100), тем лучше оценка по данной шкале.

Из табл. 2 видно, что качество жизни у больных после подкожной мастэктомии с пластикой липофилингом по шкале социального функционирования было выше, чем после пластики эндопротезом (p=0,003).

В дальнейшем проведён анализ показателей, характеризующих эффективность использования госпитальных коек лечебного учреждения. Средняя длительность пребывания пациентки на койке отражена в табл. 3.

Таким образом, при использовании способа реконструкции с применением липофилинга

удалось статистически значимо сократить сроки пребывания пациенток в стационаре.

Стационарное хирургическое лечение сопровождалось временной утратой трудоспособности, средняя продолжительность 1 случая временной утраты трудоспособности у пациенток контрольной группы составил 32,777 дня, в основной группе — 20,241 дня, разница была статистически значима ($p=0,002$)

В результате экономические затраты при выполнении реконструкции на 1 больную с использованием эндопротеза в условиях ГБУЗ СОКОД составили 92 652,11 руб., в то время как при операции с применением липофилинга — 65 442,88 руб.

Выводы

1. Использование липофилинга в качестве нового способа реконструкции у пациенток с диагнозом «рак молочной железы» позволяет сохранить значимо высокие показатели качества жизни по шкале социального функционирования по сравнению с группой больных, которым выполнена реконструкция эндопротезом.

2. Внедрение нового способа реконструкции липофилингом даёт возможность существенно сократить экономические затраты на лечение больных.

Участие авторов. О.И.К. — концепция и дизайн исследования; Н.А.О. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; М.В.Т. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Зикирходжаев А.Д., Масри А.А., Сухотко А.С., Усов Ф.Н., Старкова М.В., Ратушная В.В., Евтягина Н.В. Клинический пример использования липофилинга при отсроченных реконструкциях. *Исследования и практика в медицине.* 2017;4(1):63–67. [Zikiryakhodzhayev AD, Masri AA, Sukhotko AS, Usov FN, Starkova MV, Ratushnaya VV, Evtyagina NV. Clinical example of the use of lipofilling with delayed reconstruction. *Research and practical medicine journal.* 2017;4(1):63–67. (In Russ.)] DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-8.

2. Эволюция липофилинга. От восстановления объёма мягких тканей к регенеративной медицине. <http://www.abriel.ru> (дата обращения: 15.11.2021).

[*Evolyutsiya lipofillinga. Ot vosstanovleniya ob'ema myagkikh tkaney k regenerativnoy meditsine.* (The evolution of lipofilling. From soft tissue volume restoration to regenerative medicine.) <http://www.abriel.ru> (access date: 15.11.2021). (In Russ.)]

3. Кошель А.П. Качество жизни пациентов и принципы реконструктивно-пластической абдоминальной хирургии. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2014;17(1):6–10. [Koshel AP. Quality of patients' life and principles of reconstructive and plastic abdominal surgery. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii.* 2014;17(1):6–10. (In Russ.)]

4. Agha RA, Fowler AJ, Herlin C, Goodacre TEE, Orgill DP. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(2):143–161. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.10.038.

5. Brennan ME, Spillane AJ. Uptake and predictors of post-mastectomy reconstruction in women with breast malignancy-systematic review. *Eur J Surgery Oncology.* 2013;39(6):527–541. DOI: 10.1016/JE.JSO.2013.02.021.

6. Butler PD, Nelson JA, Fischer JP, Wink JD, Chang B, Fosnot J, Wu LC, Serletti JM. Racial and age disparities persist in immediate breast reconstruction: an updated analysis of 48,564 patients from the 2005 to 2011 American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program data sets. *Am J Surgery.* 2016;212(1):96–101. DOI: 10.1016/J.AMJSURG.2015.08.025.

7. Iskandar ME, Dayan E, Lucido D, Samson W, Sultan M, Dayan JH, Boolbol SK, Smith ML. Factors influencing incidence and type of postmastectomy breast reconstruction in an urban multidisciplinary cancer center. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):270–276. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000888.

8. Rowland JH, Holland JC, Chaglassian T, Kinne D. Psychological response to breast reconstruction. Expectations for and impact on postmastectomy functioning. *Psychosomatics.* 1993;34(3):241–250. DOI: 10.1016/S0033-3182(93)71886-1.

9. Yang RL, Newman AS, Lin IC, Reinke CE, Karakousis GC, Czerniecki BJ, Wu LC, Kelz RR. Trends in immediate breast reconstruction across insurance groups after enactment of breast cancer legislation. *Cancer.* 2013;119(13):2462–2468. DOI: 10.1002/cncr.28050.

10. Орлов А.Е., Козлов С.В., Воздвиженский М.О., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачёв М.В., Борисов А.П., Кочетков Р.И., Буканова М.С., Ламонов М.С., Катюшин А.А., Коновалова Т.В. *Способ реконструкции после кожесохранивающей мастэктомии при малом объёме молочной железы.* Патент РФ №2662897. Булл. №22 от 21.07.2018. [Orlov AE, Kozlov SV, Vozdvizhenskiy MO, Kaganov OI, Savel'ev VN, Tkachyov MV, Borisov AP, Kochetkov RI, Bukanova MS, Lamonov MS, Katyushin AA, Konovalova TV. *Sposob rekonstruktsii posle kozhesokhranyayushchey mastektomii pri malom ob'yome molochnoy zhelezy.* (A method of reconstruction after skin-sparing mastectomy with a small volume of the mammary gland.) Patent for invention RF No. 2662897. Bulletin No. 22 issued at 21.07.2018. (In Russ.)]

11. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A manual for users of version 1.* Second edition. JE Ware, M Kosinski eds. Lincoln. RI: QualityMetric; 2001. 237 p.

Сведения об авторах

Каганов Олег Игоревич, докт. мед. наук, доц., зам. глав. врача по научной работе, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; зав. каф., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Самарский

государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; okaganov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Орлов Никита Андреевич, студ., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; tkachevmv@samaraonko.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0406-6803>

Ткачев Максим Валерьевич, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение (общая онкология) ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; асс., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия; m9277477577@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Author details

Oleg I. Kaganov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Chief Physician for Research, State Budgetary Institution of Healthcare Samara Clinical Oncological Dispensary; Head, Depart. of Oncology, Samara State Medical University, Samara, Russia; okaganov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Nikita A. Orlov, Stud., Samara State Medical University, Samara, Russia; tkachevmv@samaraonko.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0406-6803>

Maksim V. Tkachev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Depart. (General Oncology), State Budgetary Institution of Healthcare Samara Clinical Oncological Dispensary; Assistant, Depart. of Oncology, Samara State Medical University, Samara, Russia; m9277477577@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Микроструктурные особенности щитовидной железы жителей эндемичной по зобу территории дальневосточного региона

К.И. Агеенко

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного
отделения Российской академии наук, г. Магадан, Россия

Реферат

Актуальность. В настоящее время актуально использование информативных интеграционных критериев оценки экологического благополучия здоровья населения. Мониторинг морфофункциональных параметров щитовидной железы и её функциональных индексов у жителей различных регионов позволяет контролировать степень напряжения адаптационных резервов в ответ на воздействие среды.

Цель. Установление особенностей морфофункционального статуса тиреоидной паренхимы у жителей эндемичной по зобу территории дальневосточного региона.

Материал и методы исследования. Использовано 168 секционных щитовидных желёз без морфологических признаков тканевой патологии. Применены подходы с учётом возрастной периодизации человека, в зависимости от массы железы и коллоидно-эпителиальных отношений тиреоидной ткани (I эпителиальный, II эпителиальный, коллоидный типы желёз). Изучены качественные и количественные характеристики макро- и микроанатомии щитовидной железы.

Результаты. На основании кластерного анализа были выделены три морфологические группы (типа) щитовидных желёз: коллоидный (61,9%), I эпителиальный (33,3%), II эпителиальный (4,7%). При дискриминантном анализе установлены структурные компоненты, определяющие отнесение железы к конкретному типу (гормональный коллоид и интерфолликулярный эпителий). В нормальных по массе железах в равной степени встречаются варианты гистоструктуры коллоидного и I эпителиального типа. Для гипертрофированных желёз характерна морфология коллоидного типа (86,67%), незначительно выражен I эпителиальный тип (13,33%) и практически не встречается II эпителиальный тип. Определено, что в возрастном аспекте ведущим является коллоидный тип.

Вывод. Установлены два фактора — морфологической стабильности и функциональной активности, которые могут быть рассмотрены как информативные маркёры компенсаторно-приспособительных реакций и уровня активности ткани щитовидной железы жителей эндемичной по зобу территории дальневосточного региона.

Ключевые слова: север, щитовидная железа, тиреоидная паренхима, морфологические типы, стромально-паренхиматозные отношения, коллоид, интерфолликулярный эпителий.

Для цитирования: Агеенко К.И. Микроструктурные особенности щитовидной железы жителей эндемичной по зобу территории дальневосточного региона. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):380–389. DOI: 10.17816/KMJ2022-380.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-380

Microstructural features of the thyroid gland in far eastern region goiter endemic zone inhabitants

K.I. Ageenko

Scientific Research Center “Arktika” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,
Magadan, Russia

*Для переписки: kir.ageenko@yandex.ru

Поступила 21.12.2021; принята в печать 08.02.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: kir.ageenko@yandex.ru

Submitted 21.12.2021; accepted 08.02.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. At present, the use of informative integration criteria for assessing the ecological well-being of the population's health is relevant. Monitoring of the morphofunctional parameters of the thyroid gland and its functional indices in inhabitants of different regions makes it possible to control the degree of tension of adaptive reserves in response to environmental influences.

Aim. Establishment of the features of the morphofunctional status of the thyroid parenchyma in inhabitants of the territory endemic for goiter in the Far East region.

Material and methods. 168 sectional thyroid glands without morphological signs of tissue pathology were used. Approaches were applied taking into account the age periodization of a person, depending on the mass of the gland and colloid-epithelial relations of the thyroid tissue (I epithelial, II epithelial, colloid types of glands). The qualitative and quantitative characteristics of thyroid gland macro- and microanatomy were studied.

Results. Based on cluster analysis, three morphological groups (types) of thyroid glands were identified: colloidal (61.9%), I epithelial (33.3%), II epithelial (4.7%). In the discriminant analysis, structural components that determine the assignment of the gland to a specific type (hormonal colloid and interfollicular epithelium) were established. In normal-weight glands, variants of the histostructure of colloidal and epithelial type I were equally found. For hypertrophied glands, the morphology of the colloidal type was characteristic (86.67%), the I epithelial type was slightly expressed (13.33%) and the II epithelial type was practically not found. It is determined that in the age aspect the colloidal type is the leading one.

Conclusion. Two factors — morphological stability and functional activity, have been established, which can be considered as informative markers of compensatory-adaptive reactions and the level of activity of the thyroid tissue of far eastern region goiter endemic zone inhabitants.

Keywords: north, thyroid gland, thyroid parenchyma, morphological types, stromal-parenchymal ratio, colloid, interfollicular epithelium.

For citation: Ageenko KI. Microstructural features of the thyroid gland in far eastern region goiter endemic zone inhabitants. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):380–389. DOI: 10.17816/KMJ2022-380.

Актуальность

Приморская территория Магаданской области по медико-биологической оценке показателей функционирования основных систем организма не менее дискомфортна, чем территории субарктической и арктической зон Российской Федерации [1]. В проведённых ранее исследованиях пришлого и аборигенного населения Севера установлено, что у человека здесь формируется комплекс негативных синдромов и состояний [2], одним из которых бывает гипертрофия щитовидной железы (ЩЖ) [3].

ЩЖ человека признана маркёром среды [4], она чрезвычайно чувствительна к экзогенным воздействиям [5–8]. Данная особенность тиреоидной системы не удивительна, поскольку спектр действия гормонов ЩЖ очень широк — эти гормоны, «специфично действуя на внутриклеточные рецепторы, регулируют энергетический обмен, функционирование сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма» [9]. О степени дискомфорта среды позволяет судить различная степень напряжения тиреоидной системы, которая видимым образом фиксируется в макро- и микроанатомических параметрах ЩЖ. Вследствие этого мониторинг морфологических параметров ЩЖ населения северных регионов нашей страны служит одним из важных ин-

струментов в установлении особенностей дискомфорта данных регионов для организма человека.

Макроанатомическое исследование ЩЖ, хотя оно и достаточно информативно, тем не менее, всегда требует подкрепления данными о состоянии микроструктуры органа, которые способствуют выяснению причин макропреобразований. По этой причине специалисту в области экологической морфологии ЩЖ следует всесторонне рассматривать морфофункциональное состояние базовых элементов тиреоидной паренхимы на гисто- и цитологическом уровнях её структурной организации, выявляя скрытые взаимосвязи и закономерности, соотнося железы с тем или иным морфологическим типом известных классификаций её гистоструктуры.

Цель

Цель настоящего исследования — выявление особенностей морфофункционального статуса тиреоидной паренхимы у жителей эндемичной по зубу территории северного региона.

Материал и методы исследования

Взятие ЩЖ у жителей приморской территории Магаданской области проводили на базе Магаданского областного бюро судмедэкспертизы

от лиц обоего пола, не имевших морфологических признаков тканевой патологии. Всего взято 168 желёз: 126 у мужчин и 42 у женщин.

Для изучения возрастных изменений ЩЖ использована возрастная периодизация человека: юношеский возраст (мужчины — 17–21 год, женщины — 16–20 лет), 1-й зрелый возраст (мужчины — 22–35 лет, женщины — 21–35 лет), 2-й зрелый возраст (мужчины — 36–60 лет, женщины — 36–55 лет), пожилой возраст (мужчины — 61–74 года, женщины — 56–74 года), старческий возраст (мужчины — 75–90 лет, женщины — 75–90 лет). Распределение материала по возрасту и полу представлено в табл. 1.

В соответствии с весовыми и объёмными критериями зоба [10, 11] ЩЖ также были разделены ещё на две группы: железы с нормальной массой (мужчины — <26,5 г, женщины — <19,08 г) и гипертрофированные железы (мужчины — ≥26,5 г, женщины — ≥19,08 г). Распределение материала по возрасту, полу и массе желёз представлено в табл. 2.

Для приготовления гистологических препаратов отбирали периферические и центральные участки правой доли. Препараты готовили с использованием общепринятых гистотехнических приёмов. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, Шифф-йодной кислотой.

Железы анализировали в соответствии с тремя подходами:

- 1) с учётом возрастной периодизации человека;
- 2) в зависимости от массы железы — нормальные, гипертрофированные;
- 3) исходя из коллоидно-эпителиальных отношений тиреоидной ткани.

Гистологическое описание проводили под световыми микроскопами фирм WPI и Ampleval. Описательная морфология включала разноплановую характеристику тиреоидной ткани: фолликулярный аппарат (застой и резорбция коллоида), явления десквамации тиреоидного эпителия, интрафолликулярная пролиферация

Таблица 1. Распределение материала по возрасту и полу

Возрастной период	Общее количество, абс.	Мужчины, абс.	Женщины, абс.
Юношеский	7	7	—
Зрелый 1-й	29	25	4
Зрелый 2-й	97	81	16
Пожилой	32	13	19
Старческий	3	—	3

фолликулярного эпителия, наличие лимфоидных инфильтраций и другие гистологические параметры. Это позволило установить гетероморфность фолликулярной структуры.

Под световым микроскопом при помощи окуляр-микрометра МОВ-15 измеряли диаметр ядер, высоту тироцитов, расстояние между тироцитами, диаметр фолликулов.

Точечным методом в 10 полях зрения определяли относительные объёмы тканевых компонентов: коллоида, фолликулярного эпителия, интерфолликулярного эпителия, десквамированного эпителия, стромы, кровеносных сосудов.

Данные морфометрии позволили рассчитать ряд морфофункциональных индексов: функции паренхимы (разработан магаданским учёным В.А. Суховерховым [12]), склерозирования, кровоснабжения, накопления коллоида (Брауна), активности фолликулярного эпителия (АФЭ), ядерно-цитоплазматический (ЯЦИ) и коллоидно-эпителиальный (КЭ). Два индекса (АФЭ и КЭ) были сформулированы нами и в литературе ранее не встречались. Индекс АФЭ — частное высоты и ширины фолликулярных тироцитов, индекс КЭ — частное коллоидного компонента и суммы всех популяций эпителия (фолликулярного, интерфолликулярного и десквамированного).

Статистическая обработка проведена при помощи пакета стандартных прикладных программ Microsoft Excel 2007, методы многомерного анализа применяли в Statistica 8.

Таблица 2. Распределение материала по возрасту, полу и массе

Возрастной период	Мужчины с мЩЖ <26,5 г, абс.	Мужчины с мЩЖ ≥26,5 г, абс.	Женщины с мЩЖ <19,08 г, абс.	Женщины с мЩЖ ≥19,08 г, абс.
Юношеский	6	1	—	—
Зрелый 1-й	18	7	1	3
Зрелый 2-й	47	34	13	3
Пожилой	9	4	12	7
Старческий	—	—	1	2

Примечание: мЩЖ — масса щитовидной железы.

Разведка групп (кластеров) схожих объектов при исследованиях одноразмерных параметров гистологии ЩЖ выполнена с помощью кластерного анализа. Для определения признаков, разделявших выборки, использовали дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных. Выявление скрытых взаимосвязей гисто- и цитологических параметров ЩЖ проведено методом многофакторного дисперсионного анализа.

Исследование одобрено комиссией по этике Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук 29 октября 2021 г., протокол №18.

Результаты и обсуждение

Исследования морфологии ЩЖ жителей г. Магадана были начаты в 1970-е годы и продолжены в 1990-е и 2000-е годы [13–15].

В 1970-е годы В.А. Суховерховым [12] были определены весовые показатели и некоторые особенности микроанатомии ЩЖ. Однако средние значения массы рассчитали без учёта половой дифференцировки, что необходимо при отнесении желёз к «нормальным» или гипертрофированным, поскольку у мужской и женской субпопуляций свои нормативы гипертрофии органа. По этой причине на основании данных В.А. Суховерхова [12] мы можем лишь предположительно высказаться в пользу отсутствия увеличения массы ЩЖ у жителей Магаданской области в 1970-е годы.

Максимальная средняя масса ЩЖ была отмечена в возрастной группе 40–49 лет и составляла 23,1 г, минимальная масса — 15,3 г в возрастной группе 60 лет и старше. Динамика массы железы в онтогенезе была стандартной — возрастание к 40–49 годам, то есть ко 2-му зрелому возрасту, и последующий спад. При этом основной формой тканевой организации ЩЖ оказался нормопластический тип (по классификации П.В. Сиповского [16]), гипопластический тип был характерен для аборигенного населения.

Кроме того, В.А. Суховерхов предложил формулы индексов «функции паренхимы» и «функции железы», выведенные автором эмпирическим путём и имеющие высокую степень положительной коррелятивной связи с показателем относительной концентрации йода.

По прошествии 20 лет в результате изучения ЩЖ жителей региона, взятых при судебно-медицинском исследовании, а также на основании прижизненного ультразвукового исследования ЩЖ было установлено, что приморская территория Магаданской области эндемична по зобу

[15]. Гистологическое описание полученного материала позволило сделать вывод о тканевых основах гипертрофии железы у части популяции [17]. По нашим данным, удельный вес гипертрофированных ЩЖ жителей данного региона составляет 36,53%.

Увеличенные ЩЖ присутствуют во всех возрастных группах. Исходя из положения, что местность признают эндемичной по зобу, если более 30% её взрослого населения имеют гипертрофированные ЩЖ [18], результаты нашего исследования подтверждают выводы проведённого ранее ультразвукового исследования объёма ЩЖ жителей данной территории [15].

Кроме того, о тяжести зубной эндемии можно судить по индексу Ленца–Бауэра, представляющему собой соотношение частоты зоба среди мужчин и женщин [19]. Если индекс Ленца–Бауэра составляет 1:6 и выше, речь идёт об очаге слабой эндемии. При соотношении зоба среди мужчин и женщин 1:1–1:3 степень эндемичности считают тяжёлой. По нашим данным, доля мужчин с гипертрофированной ЩЖ (при её массе $\geq 26,5$ г) внутри мужской популяции составляет 36,80%, доля женщин (при массе $\geq 19,08$ г) — 35,71%. Таким образом, равный «вклад» лиц мужского и женского пола в распространённость зоба свидетельствует о факте тяжёлой эндемии в Магаданской области.

Гистоструктура ЩЖ магаданцев, по результатам проведённого исследования, соответствует нормопластическому типу строения, вне зависимости от пола, возраста и величины массы. Железы имеют следующие характеристики:

- явления аккумуляции и выведения коллоида, распространённые в первую очередь в гипертрофированных железах;
- повышенную пролиферативную активность паренхимы, о чём свидетельствует наличие очагов интра- и экстрафолликулярной пролиферации тироцитов;
- десквамацию эпителия фолликулов как проявление гиперфункции.

Кроме того, для желёз с повышенной массой типичны фолликулы с более высокими значениями их диаметра, а также некоторое понижение высоты тироцитов и диаметра их ядер, что указывает на спад функциональной активности главной клеточной группировки тиреоидной паренхимы.

Заслуживает внимания тот факт, что интрафолликулярная пролиферация тироцитов характерна как для мужчин, так и для женщин. Однако, если в мужской субпопуляции при гипертрофии ЩЖ её уровень ощутимо падает (приблизительно в 3 раза), то в женской субпо-

пуляции её показатели относительно «нормы» практически не изменяются, оставаясь при этом более высокими, чем у мужчин (и в «норме», и при гипертрофии).

На основании полученных гисто- и цитологических данных, которые включают стромально-паренхиматозные отношения, а также линейные и объёмные размеры фолликулов и фолликулярных тироцитов, мы рассчитали известные и авторские морфофункциональные индексы, что позволило оценить работу ЩЖ и определить степень её напряжения у жителей Магаданской области. Поскольку наиболее существенные характеристики паренхимы ЩЖ — удельная плотность коллоида и эпителиального компонента, а также различные параметры фолликулов и тироцитов фолликулярного эпителия, то наибольшее внимание было обращено на следующий ряд индексов, базирующийся на данных характеристиках: функции паренхимы, индексы КЭ, накопления коллоида, ЯЦИ и АФЭ.

Большая часть морфофункциональных индексов (функции паренхимы, АФЭ, ЯЦИ и склерозирования) в норме и при гипертрофии ЩЖ у мужчин находится на одном уровне, что указывает на общую стратегию тиреоидного напряжения — накопление коллоида при умеренной активности фолликулярных тироцитов. В свою очередь, значения индекса КЭ (почти в 2 раза) и индекса Брауна (в 1,3 раза) при гипертрофии ЩЖ у мужчин превышают их величины в норме. Следовательно, в железах повышенной массы аккумуляция гормонального коллоида становится ещё более интенсивной, что однозначно свидетельствует о «коллоидном происхождении» гипертрофии ЩЖ у мужчин, проживающих в данных природно-климатических условиях.

В женской субпопуляции показатели морфофункциональных индексов имеют свою специфику: индексы функции паренхимы, Брауна и склерозирования выше при гипертрофии (первый — в 2,3 раза, второй — в 1,6 раза, третий — в 2,6 раза), индекс кровоснабжения выше в 1,6 раза в «нормальных» ЩЖ, значения индексов АФЭ, ЯЦИ и КЭ существенно не разнятся.

Увеличение индекса функции паренхимы в гипертрофированных ЩЖ у женщин обеспечивается ростом процентного содержания коллоида, фолликулярного и десквамированного эпителия на фоне снижения удельной плотности стромы и сосудистого компонента. Индекс Брауна возрастает, поскольку в ЩЖ повышенной массы в женской субпопуляции фолликулы имеют больший диаметр при незначительном

понижении высоты тироцитов. Кроме того, ранее мы уже писали, что уровень интрафолликулярной пролиферации у женщин бывает высоким и в норме, и при гипертрофии.

Исходя из приведённого анализа морфофункциональных индексов тиреоидной ткани женщин, мы можем сделать вывод о наличии у них двух источников гипертрофии — аккумуляция коллоида и межфолликулярная пролиферация. Таким образом, у женщин тиреоидная ткань более морфологически динамична, что детерминировано особенностями женской физиологии (зависимость от фазы цикла), при которых в тиреоидной паренхиме могут присутствовать как макрофолликулы, так и значимое количество интерфолликулярного и десквамированного эпителия.

Возрастная динамика морфофункциональных индексов в основном соответствует главной линии развития постнатального онтогенеза. По нашим данным, и у мужчин, и у женщин к пожилому возрасту происходит существенный спад активности, поскольку величина индекса функции паренхимы уменьшается (в 5,7 и 2,0 раза соответственно), но у женщин происходит нетипичное его возрастание в старческом возрасте. Индекс Брауна имеет динамику, аналогичную индексу функции паренхимы, что обусловлено ведущей ролью коллоидного компонента в обоих показателях.

Индексы склерозирования и кровоснабжения к пожилому возрасту принимают меньшие значения по сравнению с юношеским и зрелым возрастом, причём у мужчин индекс кровоснабжения, представляющий собой соотношение стромы и сосудистого компонента, в юношеском, 1-м зрелом и 2-м зрелом возрасте сохраняется на одном уровне, что свидетельствует о морфофункциональной стабильности соединительнотканного каркаса. В пожилом возрасте в тиреоидной ткани мужчин происходит незначительное возрастание индекса кровоснабжения, что, однако, не позволяет сделать вывод о кардинальных гистологических преобразованиях в этот период.

Индекс АФЭ остаётся без изменений и свидетельствует, что клетки фолликулярного эпителия на протяжении постнатального онтогенеза чаще всего имеют умеренную активность и, как следствие, кубическую форму. Индекс КЭ у мужчин незначительно возрастает от юношеского к зрелому 1-му возрастному периоду и в 3 раза снижается между 2-м зрелым и пожилым возрастом. У женщин величина индекса КЭ остаётся сопоставимой во всех возрастных группах (во 2-м зрелом, пожилом и старческом возрасте).

При гистологическом исследовании наиболее значимым и показательным подходом следует признать определение, в рамках доступных классификаций, морфологического типа или морфологических типов, характеризующих ЩЖ жителей того или иного региона [16, 20]. Необходимость в подобных классификациях гистоструктуры железы вполне оправдана, поскольку установление соответствия исследуемой ЩЖ и конкретного морфологического «портрета» (типа) позволяет с высокой точностью оценить её морфофункциональный статус.

На сегодняшний день самой широко используемой и самой востребованной специалистами в области морфологии ЩЖ классификацией служит классификация П.В. Сиповского [16]. Исходя из принципа фолликулярной организации тиреоидной паренхимы, её автор предложил следующие типы строения ЩЖ: гипопластический, нормопластический, гиперпластический, полиморфнопластический и диспластический. В качестве численно выраженного классифицирующего параметра исследователь использовал диаметр фолликулов.

Другой вариант типизации тиреоидной гистоструктуры — классификация О.К. Хмельницкого [20], который описал три типа у диффузно зобноизменённых ЩЖ: паренхиматозный, коллоидный и нормопластический. Данная классификация в основном носит описательный характер. Только при характеристике нормопластического типа автор пишет, что наибольший диаметр фолликулов для ЩЖ этого типа не должен превышать 250 мкм. Строго говоря, при исследовании «нормальных» ЩЖ применима только классификация П.В. Сиповского.

Ранее на основе центильного подхода нами были дифференцированы три типа гистоструктуры ЩЖ жителей магаданского региона — эпителиальный, коллоидный и смешанный (переходный) [17]. В ходе дальнейших исследований мы сочли возможным уточнить и переработать центильный вариант дифференцировки морфотипов ЩЖ, используя более сложные виды статистического анализа (кластерный и дискриминантный).

Кластерный анализ позволил выявить три морфологические группы (кластера) ЩЖ. Первый кластер, названный нами коллоидным типом, составил 61,91%, второй (I эпителиальный) — 33,33%, третий (II эпителиальный) — 4,76% исследуемых желёз.

Дискриминантный анализ установил 2 корня. Оба корня были достоверными, что подтверждается тестом χ^2 . Для первой канониче-

ской переменной $\chi^2=92,35$ при $df=8$ и $p < 0,001$; для второй $\chi^2=9,88$ при $df=3$, $p=0,02$. Первая каноническая переменная описывает 96,37% изменчивости и имеет тесную корреляционную связь с относительными объёмами коллоида (+0,65) и интерфолликулярного эпителия (-0,66). Вторая каноническая переменная описывает только 7,65% изменчивости и, соответственно, не вносит существенного вклада в дифференцировку кластеров. Таким образом, разделение установленных кластеров происходит по первой канонической переменной. Наибольшее значение в этом разделии имеют относительные объёмы коллоидного компонента и интерфолликулярного эпителия, которые следует рассматривать как классифицирующие параметры.

Нами установлено, что центры выборок кластеров находятся на статистически достоверном расстоянии друг от друга (расстояние Махаланобиса для кластеров 1 и 2 — 14,67, для кластеров 1 и 3 — 28,31, для кластеров 2 и 3 — 76,02). Уровень межгрупповой дисперсии (кластеры 1 и 2 — 42,20, кластеры 1 и 3 — 15,67, кластеры 2 и 3 — 44,65 при $p < 0,001$) превышает уровень внутригрупповой (3,37). Классификационная матрица показывает, что все определения имеют стопроцентную корректность.

Полученные статистические данные позволяют сделать вывод о том, что выделенные кластеры (морфологические типы) жёстко обособлены, и между ними нет перераспределения.

Особенность коллоидного типа — значительное накопление в ЩЖ гормонального коллоида (табл. 3, рис. 1) на фоне очень низкого содержания интерфолликулярного эпителия (камбиальной ткани, определяющей пролиферативные возможности и гипертрофию ЩЖ).

Для I эпителиального типа характерно повышенное содержание интерфолликулярного эпителия (см. табл. 3) на фоне умеренного накопления коллоида, что предполагает высокий уровень пролиферативной активности тироцитов; для II эпителиального типа — предельно высокое (см. табл. 3) содержание интерфолликулярного эпителия, то есть максимальный уровень пролиферации тироцитов при крайне незначительном содержании гормонального коллоида.

Распространённость выявленных типов гистоструктуры ЩЖ у мужчин, проживающих на приморской территории Магаданской области, представлена на рис. 2.

В нормальных по массе железах мужской субпопуляции приблизительно в равной сте-

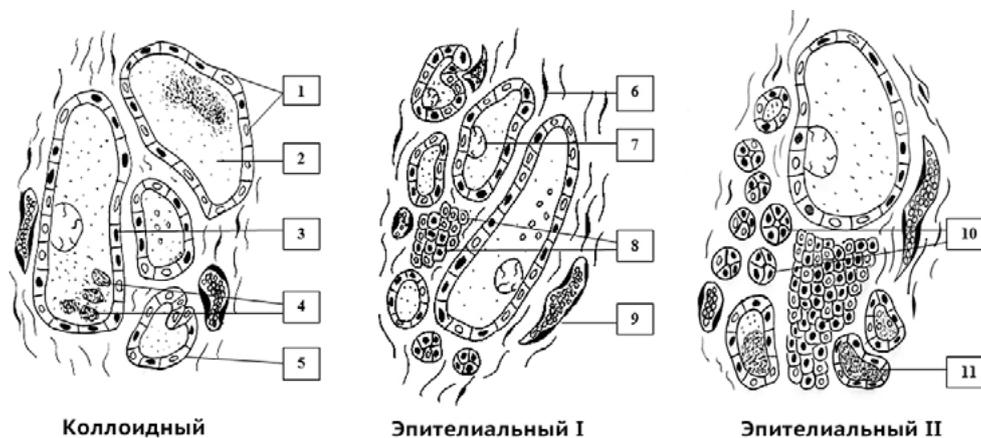


Рис. 1. Гистологическая структура морфологических типов щитовидной железы жителей приморской территории Магаданской области: 1 — тироциты фолликулярного эпителия; 2 — коллоид низкой плотности; 3 — макрофолликул; 4 — десквамированный эпителий; 5 — фолликул среднего диаметра; 6 — фибробласт; 7 — резорбционная вакуоль; 8 — тироциты интерфолликулярного эпителия; 9 — кровеносный сосуд; 10 — микрофолликулы; 11 — коллоид высокой плотности

Таблица 3. Гистологические параметры, служащие классифицирующими при определении принадлежности к морфотипу щитовидной железы

Морфологический тип	Относительный объём компонента тиреоидной паренхимы, %	
	Коллоид	Интерфолликулярный эпителий
I эпителиальный	16,0–33,8	12,0–33,4
II эпителиальный	3,0–10,4	40,4–44,0
Коллоидный	32,0–56,6	0–17,6

пени встречаются варианты гистоструктуры коллоидного и I эпителиального типа. Для гипертрофированных желёз в основном характерна морфология коллоидного типа (86,67%), незначительно выражен I эпителиальный тип (13,33%) и практически не встречается II эпителиальный тип. У жителей зрелого возраста наиболее типичны ЩЖ, имеющие тканевую структуру коллоидного типа. В пожилом возрасте железы с морфологией коллоидного типа встречаются крайне редко. Для пожилых в основном характерны I и II эпителиальные типы. Таким образом, преобладающим морфологическим типом ЩЖ человека, характеризующим региональную норму в дискомфортных природно-климатических условиях приморской территории Магаданской области, бывает коллоидный тип.

Для установления скрытых закономерностей функционирования тиреоидной ткани мы провели многофакторный анализ. Выполняли его по девяти параметрам, характеризующим гисто- и цитологический уровень структурной организации ЩЖ (относительные объёмы

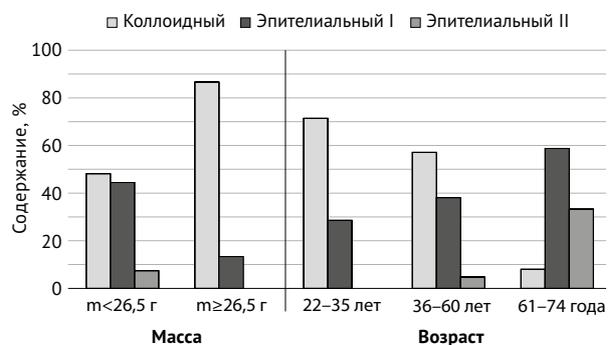


Рис. 2. Частота морфологических типов щитовидной железы у мужчин приморской территории Магаданской области в зависимости от массы железы (m) и возраста (%)

коллоида, фолликулярного эпителия, интерфолликулярного эпителия, десквамированного эпителия, стромы и сосудистого компонента, диаметр фолликулов, диаметр ядер тироцитов и высота тироцитов).

В ходе многофакторного анализа была построена корреляционная матрица микроанатомических параметров, которая позволила установить несколько групп корреляционных связей:

- 1-я группа (очень сильные отрицательные корреляции) — между относительными объёмами коллоида и интерфолликулярного эпителия ($r = -0,82$);
- 2-я группа (сильные отрицательные корреляции) — между относительными объёмами коллоида и стромы ($r = -0,69$);
- 3-я группа (сильные положительные корреляции) — между относительными объёмами интерфолликулярного эпителия и стромы ($r = 0,53$);
- 4-я группа (заметные отрицательные корреляции) — между диаметром фолликулов

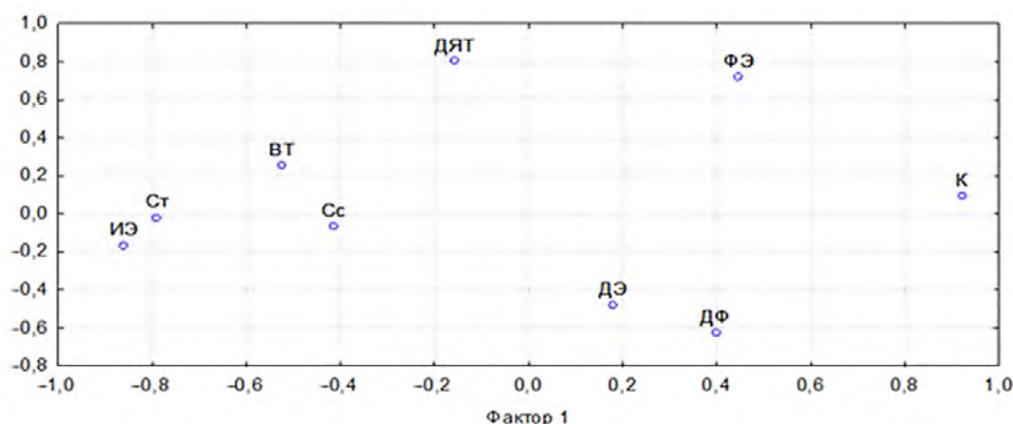


Рис. 3. Взаиморасположение гисто- и цитологических параметров щитовидной железы жителей приморской территории Магаданской области в корреляционном поле; К — относительный объём коллоида; ФЭ — относительный объём фолликулярного эпителия; ИЭ — относительный объём интерфолликулярного эпителия; ДЭ — относительный объём десквамированного эпителия; Ст — относительный объём стромы; Сс — относительный объём сосудистого компонента; ВТ — высота тироцитов; ДЯТ — диаметр ядер тироцитов; ДФ — диаметр фолликулов

и относительным объёмом интерфолликулярного эпителия ($r=-0,33$), диаметром фолликулов и диаметром ядер тироцитов ($r=-0,38$), относительными объёмами коллоида и сосудистого компонента ($r=-0,40$), относительным объёмом коллоида и высотой тироцитов ($r=-0,43$), относительными объёмами фолликулярного и интерфолликулярного эпителиев ($r=-0,49$), относительными объёмами фолликулярного эпителия и стромы ($r=-0,32$);

– 5-я группа (заметные положительные корреляции) — между диаметром фолликулов и относительным объёмом десквамированного эпителия ($r=0,45$), относительными объёмами коллоида и фолликулярного эпителия ($r=0,35$), относительным объёмом фолликулярного эпителия и диаметром ядер тироцитов ($r=0,46$), относительным объёмом интерфолликулярного эпителия и высотой тироцитов ($r=0,38$), относительными объёмами стромы и сосудистого компонента ($r=0,31$), диаметром ядер тироцитов и их высотой ($r=0,38$).

Взаимосвязь микроанатомических параметров представлена в виде корреляционного поля на рис. 3.

Полученные корреляционные взаимоотношения статистически подтверждают следующие закономерности морфофизиологии ЩЖ:

– при значительном увеличении диаметра фолликулов и застое коллоида происходит усиление процесса десквамации фолликулярного эпителия как варианта экстренного выведения тиреоидных гормонов;

– при значительном увеличении диаметра фолликулов и относительного объёма коллоида происходит дезактивация ядерно-цитоплазматического аппарата;

– чем больше относительный объём интерфолликулярного (пролиферирующего) эпителия, тем меньше объём фолликулярного эпителия и диаметр фолликулов;

– чем больше содержание фолликулярного эпителия, тем активнее выстилающие его тироциты;

– при повышенном содержании коллоида относительный объём стромы незначителен;

– склеротизация тиреоидной ткани тормозит развитие и нормальное функционирование фолликулярного эпителия;

– активный ядерный аппарат тироцитов нуждается в развитой цитоплазме.

В ходе проведённого анализа установлено также наличие двух факторов, охватывающих более 55% изменчивости функционирования тиреоидной ткани. На фактор 1 приходится 34,19% общей дисперсии (или 33,59% при вращении факторов методом варимакс нормализованный), на фактор 2 — 20,89% общей дисперсии (или 21,49%). Фактор 1 имеет наибольшие нагрузки со стороны относительных объёмов коллоида (0,92), интерфолликулярного эпителия (-0,86) и стромы (-0,79). Фактор 2 более всего зависим от относительного объёма фолликулярного эпителия (+0,72) и диаметра ядер фолликулярных тироцитов (+0,80). При вращении факторов методом варимакс нормализованные факторы 1 и 2 сохранили прежний характер нагрузок со стороны вышеупомянутых параметров.

По-нашему мнению, параметры, имеющие наибольшие нагрузки на фактор 1, свидетельствуют о наличии компенсаторной гипертрофии, поэтому фактор 1 можно рассматривать как фактор морфологической стабильности

ЩЖ. В свою очередь, относительный объём фолликулярного эпителия и диаметр ядер фолликулярных тироцитов служат важнейшими характеристиками при определении уровня синтетической и экскреторной активности железы, поэтому фактор 2 можно обозначить как фактор функциональной активности ЩЖ.

Таким образом, проведённый нами статистический анализ основных характеристик гистоструктуры ЩЖ жителей приморской территории Магаданской области позволил сделать выводы о морфологии органа, установить статистически обоснованные критерии классификации тиреоидной паренхимы, подтвердить и выявить ряд общих закономерностей взаимодействия её структур тканевого и клеточного уровня.

Вывод

Установлены два фактора — морфологической стабильности и функциональной активности, которые формируются за счёт комбинации параметров основных структурных компонентов и могут быть рассмотрены как информативные маркёры компенсаторно-приспособительных реакций и уровня активности ткани щитовидной железы жителей эндемичной по зобу территории дальневосточного региона. Первый фактор имеет наибольшие нагрузки со стороны относительных объёмов коллоида, интерфолликулярного эпителия и стромы, второй — со стороны относительного объёма фолликулярного эпителия и диаметра ядер фолликулярных тироцитов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lugovaya EA, Averyanova IV. Assessing tension coefficient of body adaptation reserves under chronic exposure to factors existing in Polar regions. *Health Risk Analysis*. 2020;(2):110–116. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.11.eng.
2. Максимов А.Л. Современные проблемы адаптационных процессов и экологии человека в приполярных и арктических регионах России: концептуальные подходы к решению. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;(1):131–143. [Maksimov AL. Modern problems of adaptation processes and human ecology in the polar and arctic regions of Russia: conceptual approaches to solve them. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2015;(1):131–143. (In Russ.)]
3. Белобородов Г.С., Горбачёв А.Л. Влияние закаливания на функциональное состояние организма. *Наука на Северо-Востоке России. Сборник научных трудов преподавателей филиала РГГУ в г. Магадане*.

Выпуск 4. Магадан; 2011. с. 102–114. [Beloborodov GS, Gorbachev AL. The effect of hardening on the functional state of the body. In: *Nauka na Severo-Vostoke Rossii. Sbornik nauchnykh trudov преподавателей филиала РГГУ в г. Магадане*. (Science in the North-East of Russia. Collection of scientific papers of teachers of the RSHU in Magadan. Issue 4.) Magadan; 2011. p. 102–114. (In Russ.)]

4. Хмельницкий О.К. *Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии*. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2003. 228 с. [Khmel'nikskiy OK. *Shchitovidnaya zheleza zhiteley Sankt-Peterburga v norme i pri patologii*. (Thyroid gland of St. Petersburg residents in normal and pathological conditions.) St. Petersburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2003. 228 p. (In Russ.)]

5. Суханов С.Г., Карманова Л.В. *Морфо-физиологические особенности эндокринной системы у жителей арктических регионов Европейского Севера России*. Архангельск: Изд-во Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова; 2014. 107 с. [Sukhanov SG, Karmanova LV. *Morfo-fiziologicheskie osobennosti endokrinnoy sistemy u zhiteley arkticheskikh regionov Evropeyskogo Severa Rossii*. (Morphophysiological profiles of endocrine system in residents of the Arctic regions of European North of Russia.) Arkhangelsk: Izd-vo Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta im. M.V. Lomonosova; 2014. 107 p. (In Russ.)]

6. Веремчук Л.В., Андрюков Б.Г., Янькова В.И., Виткина Т.И., Симонова И.Н. Особенности и критерии воздействия климатических факторов на щитовидную железу жителей Владивостока. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015;(5):15–20. [Veremchuk LV, Andryukov BG, Yankova VI, Vitkina TI, Simonova IN. Features and criteria influence of climatic factors on the thyroid gland in Vladivostok. *Zdorove, meditsinskaya ekologiya, nauka*. 2015;(5):15–20. (In Russ.)]

7. Егорова А.И., Гармаева Д.К. Структурная организация щитовидной железы у мужчин коренной и некоренной национальности Республики Саха (Якутия) в зимний период. *Бюллетень науки и практики*. 2016;(9):47–52. [Egorova AI, Garmaeva DK. Structural organization of the thyroid gland at men of the radical and not radical nationality of the Republic of Sakha (Yakutia) during the winter period of year. *Byulleten nauki i praktiki*. 2016;(9):47–52. (In Russ.)] DOI: 10.5281/zenodo.154216.

8. Кучиева М.Б., Чаплыгина Е.В. Анатомическая изменчивость размеров щитовидной железы. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2020;20(9):172–175. [Kuchieva MB, Chaplygina EV. Anatomical features of the sizes of the thyroid gland. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2020;20(9):172–175. (In Russ.)]

9. Шпаков А.О. *Тиреоидная система в норме и при сахарном диабете 1-го и 2-го типов*. СПб.: Изд-во Политехнического университета; 2016. 222 с. [Shpakov AO. *Tireoidnaya sistema v norme i pri sakharnom diabete 1-go i 2-go tipov*. (Thyroid system in normal conditions and in 1 and 2 type diabetes.) St. Petersburg: Izdatel'stvo Politekh'nicheskogo universiteta; 2016. 222 p. (In Russ.)]

10. Шипуло Н.Г. *Практическое руководство по УЗИ*. Москва: Высшая школа; 1995. Кн. 1. 240 с. [Shipulo NG. *Prakticheskoe rukovodstvo po UZI*. (Handbook to ultrasound examination.) Moscow: Vysshaya shkola; 1995. Part 1. 240 p. (In Russ.)]

11. Касаткина Э.П., Петракова В.А., Мартынова М.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечение. *Проблемы эндокринологии*.

1999;45(6):29–30. [Kasatkina EP, Petrakova VA, Martynova MI, Mel'nichenko GA, Gerasimov GA. Consensus. Endemic goiter in children: terminology, diagnosis, prevention and treatment. *Problems of Endocrinology*. 1999;45(6):29–30. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl199945629-30.]

12. Суховерхов В.А. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы у жителей Северо-Востока СССР в возрастном аспекте. Основные аспекты географической патологии на Крайнем Севере. Тезисы докладов Всесоюзной научной конференции. Норильск; 1976. с. 97–99. [Sukhoverkhov VA. Morphofunctional characteristics of the thyroid gland in inhabitants of the North-East of the USSR in the age aspect. In: *Osnovnye aspekty geograficheskoy patologii na Kraynem Severe*. (The main aspects of geographical pathology in the Far North.) Proceedings of the All-Union Scientific Conference. Norilsk; 1976. p. 97–99. (In Russ.)]

13. Горбачёв А.Л., Шуберт Э.Е., Теселкина А.В., Курьянов А.В., Агеенко К.И. Проблема гиперплазии щитовидной железы (региональный аспект). *Колыма*. 1997;(3):58–62. [Gorbachev AL, Shubert EE, Teselkina AV, Kur'yanov AV, Ageenko KI. The problem of thyroid hyperplasia (regional aspect). *Kolyma*. 1997;(3):58–62. (In Russ.)]

14. Луговая Е.А., Агеенко К.И. Возрастная динамика микроструктуры щитовидной железы у жителей г. Магадана. Системные механизмы адаптации человека на Севере. Сборник трудов молодых учёных. Магадан: МНИЦ «Арктика» СВНЦ ДВО РАН; 2000. с. 72–87. [Lugovaya EA, Ageenko KI. Age dynamics of thyroid microstructure in residents of Magadan. In: *Sistemnye mekhanizmy adaptatsii cheloveka na Severe*. Sbornik trudov molodykh uchenykh. (Systemic mechanisms of human adaptation in the North. Collection of works of young scientists.) Magadan: ISRC “Arktika” NESCFEB RAS; 2000. p. 72–87. (In Russ.)]

15. Горбачёв А.Л., Ефимова А.В., Луговая Е.А. Эндемический зоб у детей г. Магадана. Эпидемиология, экологические факторы. Магадан: Изд-во СМУ; 2004. 106 с. [Gorbachev AL, Efimova AV, Lugovaya EA. *Endemicheskiy zob u detey g. Magadana. Epidemiologiya, ekologicheskie faktory*. (Endemic goiter in children of Magadan. Epidemiology, environmental factors.) Magadan: Izd-vo SMU; 2004. 106 p. (In Russ.)]

16. Сиповский П.В. Материалы к изучению географической патологии щитовидной железы (патоморфология щитовидной железы эндемической по зобу местности предгорья Памира). Ленинград: ВМА; 1946. 331 с. [Sipovskiy PV. *Materialy k izucheniyu geograficheskoy patologii shchitovidnoy zhelezy (patomorfologiya shchitovidnoy zhelezy endemicheskoy po zobu mestnosti predgor'ya Pamira)*. (Materials for the study of geographical pathology of the thyroid gland (thyroid gland pathomorphology in goiter endemic zone of the foothills of the Pamirs.)) Leningrad: VMA; 1946. 331 p. (In Russ.)]

17. Агеенко К.И., Горбачёв А.Л., Шуберт Э.Е. Особенности гистоструктуры щитовидной железы у жителей г. Магадана. Фундаментальные исследования. 2011;(9-2):191–195. [Ageenko KI, Gorbachev AL, Shubert EE. Profiles of thyroid gland histostucture observed in Magadan residents. *Fundamental research*. 2011;(9-2):191–195. (In Russ.)]

18. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина; 2007. 816 с. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. *Fundamental'naya i klinicheskaya tiroidologiya*. (Fundamental and clinical thyrology.) М.: Medtsina; 2007. 816 p. (In Russ.)]

19. Сапарова К.Г., Сальменбаева Г.К., Сартбаева Е.Ж. Индекс Лэнца–Бауэра хирургических больных с заболеваниями щитовидной железы, оперированных в период с 2004–2014 гг. в АО «Санатории Казахстана» Госпиталь МВД. Национальная ассоциация учёных. 2015;(2-8):71–75. [Saparova KG, Salmenbayeva GK, Sartabayeva EZh. The Lents Bauer index of surgical patients with diseases of the thyroid gland operated during 2004–2014 period in JSC “Kazakhstan sanatorium” hospital Ministry of internal affairs. *Natsionalnaya assotsiatsiya uchenykh*. 2015;2(2-8):71–75. (In Russ.)]

20. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика неопухолевых заболеваний щитовидной железы. Пособие для врачей. Под ред. Г.Б. Ковальского. СПб.; 1999. 56 с. [Khmelnitskiy OK. *Gistologicheskaya diagnostika neopukholeyvykh zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy*. Posobie dlya vrachey. (Histological diagnostics of thyroid gland non-tumor diseases. A manual for physicians.) GB Kovalskiy, editor. St. Petersburg; 1999; 56 p. (In Russ.)]

Сведения об авторе

Кирилл Игоревич Агеенко, канд. биол. наук, научный сотрудник, группа биоэлементологии и функциональной морфологии, Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан, Россия; kir.ageenko@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8297-931X>

Author details

Kirill I. Ageenko, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Bioelementology and Functional Morphology Research Group, Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia; kir.ageenko@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8297-931X>

Анализ применения антибактериальных средств и оценка исходов кесарева сечения в региональном перинатальном центре в два временных периода с 10-летним интервалом

Ч.Б. Таштанбекова^{1*}, А.А. Евстратов², Э.Г. Александрова¹,
Е.А. Чуенкова², Л.Е. Зиганшина^{3,4,5}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия;

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

⁴Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

⁵Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Инфекционные воспалительные осложнения, возникшие у женщин после кесарева сечения, могут повлиять на продолжительность пребывания в стационаре. Своевременная лекарственная терапия играет основную роль в предотвращении развития осложнений в послеоперационном периоде.

Цель. Провести сравнительный фармакоэпидемиологический анализ использования антибиотиков и оценить исходы операции (со стороны родильницы и новорождённого) у женщин, родоразрешённых кесаревым сечением.

Материал и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ 1025 историй родов женщин после планового и экстренного кесарева сечения с детализированной оценкой применения антибиотиков в двух временных периодах с 10-летним интервалом: в 2007–2009 гг. (первый период, n=523) и в 2016–2017 гг. (второй период, n=502). Изучали исходы операции, продолжительность пребывания в стационаре, длительность применения антибиотиков. Достоверность различий относительных показателей оценивали по Пирсону (χ^2).

Результаты. Частота назначений антибиотиков в монотерапии при плановом и экстренном кесаревом сечении в обоих временных периодах не различалась. Случаев использования двух антибиотиков одновременно было больше в первом периоде как при плановой (88 случаев, 35,5%), так и при экстренной операции (93 случая, 34%; p=0,001). Комбинации из трёх антибиотиков использовали чаще в первом периоде, чем во втором. Повышение температуры тела после операции (>37,5 °C) было статистически неразличимо в двух периодах. Продолжительность пребывания в стационаре при преимущественной антибиотикотерапии в первом периоде составила 6 койко-дней, при преимущественной антибиотикопрофилактике во втором периоде — 4 койко-дня. Обострение инфекций мочевыводящих путей при экстренном и плановом кесаревом сечении диагностировали в 4 и 5 раз чаще в первом периоде, чем во втором. Исход со стороны новорождённого — оценка по шкале Апгар меньше 7 баллов чаще встречалась при экстренном вмешательстве во втором периоде (10%), чем в первом (3,5%; p=0,003).

Вывод. В первом изучаемом временном периоде (2007–2009) при комбинированной антибиотикотерапии после кесарева сечения зарегистрированы более длительное пребывание женщин в стационаре, более высокая частота обострений мочевыводящих путей у родильниц и лучшая оценка состояния новорождённых по шкале Апгар по сравнению с этими показателями во втором временном периоде (в 2016–2017), когда преимущественно использовали антибиотикопрофилактику.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, материнские исходы, неонатальные исходы, экстренное и плановое кесарево сечение.

*Для переписки: cholpon.bolotbekovna@mail.ru
Поступила 25.09.2021; принята в печать 01.03.2022;
опубликована: 10.06.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: cholpon.bolotbekovna@mail.ru
Submitted 25.09.2021; accepted 01.03.2022;
published: 10.06.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Таштанбекова Ч.Б., Евстратов А.А., Александрова Э.Г., Чуенкова Е.А., Зиганшина Л.Е. Анализ применения антибактериальных средств и оценка исходов кесарева сечения в региональном перинатальном центре в два временных периода с 10-летним интервалом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):390–401. DOI: 10.17816/KMJ2022-390.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-390

Analysis of the antibacterial drugs use and evaluation of the caesarean section outcomes in the regional perinatal center in two time periods with a 10-year interval

Ch.B. Tashtanbekova^{1*}, A.A. Evstratov², E.G. Alexandrova¹, E.A. Chuenkova², L.E. Ziganshina^{3,4,5}

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁵Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Background. Infectious inflammatory complications that occur in women after caesarean section may affect the length of hospital stay. Timely drug therapy plays a major role in preventing the development of complications in the postoperative period.

Aim. To conduct a comparative pharmacoepidemiological analysis of antibiotics use and evaluate the surgery outcomes (on the part of the puerperal and the newborn) in women delivered by caesarean section.

Material and methods. A retrospective analysis of 1025 birth histories of women after planned and emergency caesarean section with a detailed assessment of the antibiotics use in two time periods with a 10-year interval: in 2007–2009 (first period, n=523) and in 2016–2017 (second period, n=502) was carried out. The operation outcomes, the length of hospital stay, the duration of antibiotics use were studied. The significance of differences in relative indicators was assessed by Pearson (χ^2).

Results. The frequency of prescribing antibiotics in monotherapy for planned and emergency cesarean section in both time periods did not differ ($p=0.858$; $p=0.726$). There were more cases of using two antibiotics at the same time in the first period, both for planned (88 cases, 35.5%) and for emergency surgery (93 cases, 34%; $p=0.001$). Combinations of three antibiotics were used more frequently in the first period than in the second. The increase in body temperature after surgery (>37.5 °C) was statistically indistinguishable in two periods. The duration of hospital stay with primary antibiotic therapy in the first period was 6 bed-days, with primary antibiotic prophylaxis in the second period — 4 bed-days. Exacerbation of urinary tract infections during emergency and planned caesarean section was diagnosed 4 and 5 times more often in the first period than in the second. Outcome on the part of the newborn — an Apgar score of less than 7 points was more common with emergency intervention in the second period (10%) than in the first (3.5%; $p=0.003$).

Conclusion. In the first studied time period (2007–2009), with combined antibiotic therapy after caesarean section, a longer stay of women in the hospital, a higher frequency of urinary tract exacerbations in puerperas, and a better assessment of the condition of newborns according to the Apgar score were registered, compared with these indicators in the second time period (in 2016–2017), when antibiotic prophylaxis was predominantly used.

Keywords: pharmacoepidemiology, antibiotic prophylaxis, antibiotic therapy, maternal outcomes, neonatal outcomes, planned and emergency cesarean section.

For citation: Tashtanbekova ChB, Evstratov AA, Alexandrova EG, Chuenkova EA, Ziganshina LE. Analysis of the antibacterial drugs use and evaluation of the caesarean section outcomes in the regional perinatal center in two time periods with a 10-year interval. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(3):390–401. DOI: 10.17816/KMJ2022-390.

Актуальность

Кесарево сечение (КС) и его роль в современном родоразрешении — один из наиболее важных аспектов, касающихся снижения материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов, во всём мире [1]. В настоящее время считают, что, несмотря на улучшение показателей материнской смертности и перинатальных исходов после КС, риск ухуд-

шения материнского здоровья в 12 раз выше, чем при вагинальных родах [2].

Саму технику выполнения операции в целом считают безопасной, но КС может вызвать серьёзные, а иногда и необратимые осложнения, послеродовое кровотечение, инфекцию в области хирургического вмешательства, послеродовую лихорадку, анемию и др. [3, 4]. Инфекционные воспалительные осложнения, возникшие

у женщин после КС, могут повлиять на продолжительность пребывания в стационаре [5, 6].

Своевременная лекарственная терапия играет основную роль в предотвращении развития инфекционных и других осложнений в послеоперационном периоде при КС и сокращает продолжительность пребывания в стационаре [7]. Эффективность профилактики инфекционных осложнений при КС и снижение продолжительности пребывания в стационаре зависят от рационального назначения антибактериальных средств [8].

Крайне актуальными представляются исследования, направленные на изучение исходов лекарственной терапии при проведении фармакоэпидемиологического анализа [9]. На сегодняшний день фармакоэпидемиологические исследования служат важным инструментом для оценки результатов и изучения долговременных тенденций проведённой лекарственной терапии, что помогает провести сравнительные анализы использования лекарственных средств в разные временные промежутки [10]. Кроме того, фармакоэпидемиологические исследования способствуют рациональному использованию наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств [11].

Настоящее исследование служит продолжением нашей работы, в которой были проанализированы частота, длительность назначения и суммарное потребление антибактериальных средств при абдоминальном родоразрешении [12].

Цель

Цель исследования — провести сравнительный фармакоэпидемиологический анализ использования антибактериальных средств в два временных промежутка с 10-летним интервалом и оценить исходы операции (со стороны родильницы и новорождённого) у женщин, родоразрешённых КС.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе перинатального центра Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан в 2017–2021 гг. Источником информации были истории родов женщин после планового и экстренного КС.

Мы провели квази-случайную выборку историй родов женщин, подвергшихся плановой и экстренной операции КС, и осуществили ретроспективный анализ антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии у 1025 женщин, которым было выполнено КС.

Метод квази-случайной выборки заключался в отборе историй родов из стопок папок, рас-

положенных по месяцам в алфавитном порядке: из каждой стопки, соответствующей букве алфавита, отбирали каждую пятую историю родов по порядку их расположения в стопке.

Мы изучили и сравнили два временных промежутка (периода) с 10-летним интервалом: 2007–2009 гг. (первый временной период) и 2016–2017 гг. (второй временной период). Распределение историй родов по годам было следующим: 2007 г. — 222 истории родов, 2009 г. — 301, 2016 г. — 198, 2017 г. — 304 истории родов. Выборку первого периода составили 523 истории родов (249 — плановое КС, 274 — экстренное КС), второго — 502 (275 — плановое КС, 227 — экстренное КС).

Для исследования мы создали базу данных в формате рабочей книги Excel. Сведения из историй родов вносили в базу данных ручным способом. Электронная запись по каждой роженице в базе данных включала назначенные лекарственные средства до, во время и после операции (дозы, пути и время введения, длительность применения), возраст, диагноз, срок гестации при родоразрешении, длительность пребывания в стационаре, показатели клинического состояния матери (артериальное давление, температура тела) и результаты лабораторных анализов (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов до и после оперативного вмешательства). По исходам со стороны новорождённого были доступны данные по оценке по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минутах), рост и масса тела при рождении.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №01/32/67 от 28.12.2017).

Оценка физического статуса проведена по шкале анестезиологического перинатального риска при оперативном родоразрешении, разработанной А.В. Куликовым [13]. Оценка по шкале предусматривает анализ следующих характеристик рожениц: клинический диагноз, физический статус роженицы и акушерские факторы, факторы перинатального риска, связанные с сопутствующими заболеваниями роженицы и состоянием плода.

В исследовании анализировали следующие показатели:

- повышение температуры тела у родильницы после КС до 37,5 °С и более (да/нет);
- продолжительность пребывания в стационаре (в днях);
- инфекционно-воспалительные заболевания (стадии ремиссии и обострения) после операции (есть/нет);

– суммарная нагрузка противомикробными средствами в установленных суточных дозах [12].

Исходы со стороны новорождённого:

– результат оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения (7 баллов и меньше или более 7 баллов);

– масса тела новорождённого (в граммах);

– маловесный плод (не меньше 1500 г и не больше 2500 г).

Статистический анализ включал вычисление средних величин (медиана), диапазона значений (минимальное и максимальное значения), относительных величин [доли (%) общего числа пациенток], количественных признаков. Для оценки достоверных различий относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, а для расчёта статистического различия количественных признаков — t-критерий Стьюдента. Различия между выборками считали достоверными при значении $p < 0,05$. Критерий χ^2 Пирсона позволяет оценить статистическую значимость различий между двумя или несколькими относительными показателями (частоты, доли) при анализе выборки, t-критерий Стьюдента даёт возможность провести анализ при расчёте количественных признаков. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты

Возраст пациенток, включённых в исследование, колебался от 17 до 45 лет, показатели [Me (min–max)] возраста пациенток первого периода составили 28 (18–44) лет, второго периода — 30 (17–45) лет. Роженицы, включённые в два сравниваемых временных промежутка, не различались по возрасту и количеству предшествующих родов [$M \pm m = 28,3 \pm 5,2$ (первый временной период); $30,5 \pm 4,9$ (второй временной период); $p = 1,972$].

В первом временном периоде доля первородящих составила 60% (315/523), повторнородящих — 40% (208/523); во втором периоде доля первородящих была 41% (208/502), повторнородящих — 59% (294/502; $p = 1,972$). В первом временном периоде в 7 случаях беременность была индуцирована с помощью экстракорпорального оплодотворения, во втором временном периоде — в 20 случаях; все эти женщины были родоразрешены операцией КС.

Оценка физического статуса рожениц проведена по шкале анестезиологического перинатального риска при оперативном родоразрешении, разработанной А.В. Куликовым [13], которая включает пять классов физического состояния (от здорового состояния с наличием

лёгкой системной патологии до крайне тяжёлого с вероятностью летального исхода).

К I и II классам по шкале анестезиологического перинатального риска относят женщин с акушерскими факторами, которые не угрожают жизни матери, а состояние плода соответствует гестационному сроку, таких рожениц родоразрешают операцией КС в плановом (I класс) и экстренном (II класс) порядке.

К III и IV классам по шкале анестезиологического перинатального риска относятся женщины с акушерскими факторами с потенциальной и прямой угрозой жизни женщины (отслойка плаценты, умеренная и тяжёлая преэклампсия, эклампсия, жировой гепатоз, HELLP-синдром¹, кровопотеря до 1500 мл, угрожающий разрыв матки, разрыв матки, предлежание и вращение плаценты, преждевременные роды и многоплодная беременность) и факторами риска состояния плода (хроническая гипоксия плода, острая гипоксия плода с нарушением кровотока I и II степени, синдром задержки роста плода I и II степени, выпадение петель пуповины). Их родоразрешают в плановом и экстренном порядке.

При V классе по шкале анестезиологического перинатального риска родоразрешение проводят в условиях реанимационных мероприятий при остановке сердечной деятельности женщины (тромбозомболия лёгочной артерии, инфаркт миокарда, эмболия амниотической жидкостью) и при отягощающих факторах со стороны плода (острая гипоксия плода или антенатальная гибель плода).

В сравниваемых группах пациентки имели равный физический статус по шкале перинатального риска А.В. Куликова (табл. 1).

В первом временном периоде было назначено 13 противомикробных средств из 8 фармакологических групп, во втором периоде — 7 средств из 5 групп.

В первом временном периоде в монотерапии чаще назначали противомикробные средства из группы ингибитор-защищённых аминопенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов, макролидов.

Также в первом временном периоде были назначены комбинации из двух, трёх, четырёх противомикробных средств (антибактериальные средства и противогрибковый антибиотик нистатин).

¹ HELLP-синдром — вариант гестоза, проявляющийся гемолизом (Hemolysis), повышением активности печёночных ферментов (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопенией (Low Platelets).

Таблица 1. Оценка физического статуса (ФС) женщин при плановом и экстренном кесаревом сечении (КС) по шкале перинатального риска А.В. Куликова, абсолютное число (%)

Класс ФС	Первый временной период, 2007–2009 гг., n=523		Второй временной период, 2016–2017 гг., n=502		p	
	Плановое КС, n=249	Экстренное КС, n=274	Плановое КС, n=275	Экстренное КС, n=227	П ₁ –П ₂	Э ₁ –Э ₂
I и II	224 (90)	206 (75)	237 (86)	164 (72)	0,385	0,631
III и IV	25 (10)	68 (25)	38 (14)	63 (28)		

Примечание: П₁–П₂ — сравнение показателей первого временного периода с таковыми второго временного периода при плановом КС; Э₁–Э₂ — сравнение показателей первого временного промежутка с таковыми второго временного периода при экстренном КС.

Это были различные комбинации ингибитор-защищённых аминопенициллинов (ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота), цефалоспоринов [цефазолин (I поколение), цефуроксим (II поколение), цефоперазон (III поколение), цефотаксим (III поколение), цефтриаксон (III поколение)], фторхинолонов (ципрофлоксацин), аминогликозидов (гентамицин), линкозамидов (клиндамицин), метронидазола и нистатина.

В первом временном периоде в 55% (n=287) случаев назначали комбинации противомикробных средств, из всех комбинаций в 38% (n=110) случаев использовали антибактериальные средства с нистатином, который служит противогрибковым антибиотиком, практически не всасывается в системный кровоток при приёме внутрь и эффективен в таблетках только при кандидозе кишечника [14].

Во втором временном периоде в монотерапии чаще были назначены антибактериальные средства из группы цефалоспоринов (цефазолин, цефтриаксон), ингибитор-защищённых аминопенициллинов (амоксициллин + клавулановая кислота) и метронидазол.

Комбинации из двух, трёх антибактериальных средств, которые были назначены во втором временном периоде, составили комбинации цефалоспоринов (цефазолин, цефтриаксон), ингибитор-защищённых аминопенициллинов, фторхинолонов (левофлоксацин, ципрофлоксацин) и метронидазола. Комбинация из трёх антибактериальных средств была использована только в 2 случаях, по 1 при экстренном и плановом КС.

Расчёт суммарной антибактериальной нагрузки позволил установить: в первом временном периоде потребление антибактериальных средств составило 3,4 установленной суточной дозы, во втором временном периоде — 2,5 установленной суточной дозы, то есть потребление антибактериальных средств снизилось в 1,4 раза во втором временном периоде [12].

Во втором временном периоде однократную дозу (однократное введение) антибактериального средства за 30–60 мин до операции (антибиотикопрофилактику) получили 55% пациенток при плановом КС, а при экстренном КС — 45% пациенток. В первом временном периоде большинство пациенток получили противомикробную терапию, а не антибиотикопрофилактику, а в 5% при плановом КС и 4% случаев при экстренном КС антибиотики вводили однократно после пережатия пуповины.

В первом временном периоде в качестве терапии чаще назначали комбинации из двух и трёх противомикробных средств по сравнению со вторым периодом (p=0,001.) Также в первом периоде использовали комбинации из четырёх (p=0,002) и пяти противомикробных средств как при плановом, так и при экстренном КС (табл. 2).

В качестве исхода КС со стороны женщины мы проанализировали продолжительность пребывания в стационаре, разбив выборку по длительности назначения антибактериальных средств (табл. 3).

В первом временном периоде при плановом и экстренном КС средняя продолжительность пребывания пациенток в стационаре составила 6 койко-дней. Во втором временном периоде среднее пребывание в стационаре составило 4 койко-дня.

Мы проанализировали продолжительность пребывания в стационаре пациенток, которым назначали антибиотики преимущественно для профилактики однократно до или во время операции.

Была достоверная разница в продолжительности пребывания в стационаре у пациенток, которым назначали комбинацию из двух и трёх противомикробных средств в качестве терапии, как при плановом (табл. 4), так и при экстренном КС (табл. 5). При использовании комбинации из четырёх и пяти противомикробных средств в первом периоде продолжительность

Таблица 2. Частота использования комбинаций антибактериальных средств (АС) после кесарева сечения (КС) для профилактики и лечения инфекционных осложнений, абс. (%)

Комбинации АС	Частота использования комбинаций АС					
	Первый временной период, 2007–2009 гг., n=523		Второй временной период, 2016–2017 гг., n=502		p	
	Плановое КС, n=249	Экстренное КС, n=274	Плановое КС, n=275	Экстренное КС, n=227	$\Pi_1-\Pi_2$	$\Xi_1-\Xi_2$
Монотерапия	104 (42)	107 (39)	117 (42)	114 (50,5)	0,858	0,726
Комбинации из двух АС	88 (35,5)	93 (34)	2 (0,7)*	2 (1)#	0,001	0,001
Комбинации из трёх АС	38 (15)	48 (18)	1 (0,3)*	1 (0,5)#	0,001	0,001
Комбинации из четырёх АС	5 (2)	11 (4)	—	— #	0,019	0,002
Комбинации из пяти АС	1 (0,5)	3 (1)	—	—	0,293	0,068
Однократное введение АС перед операцией	13 (5)	12 (4)	150 (55)*	103 (45)#	0,001	0,001
Не назначали АС	—	—	5 (2)	7 (3)	0,033	0,012
Итого	249 (100)	274 (100)	275 (100)	227 (100)	—	—

Примечание: $\Pi_1-\Pi_2$ — сравнение показателей первого временного периода с таковыми второго временного периода при плановом КС; $\Xi_1-\Xi_2$ — сравнение показателей первого временного промежутка с таковыми второго временного периода при экстренном КС.

Таблица 3. Продолжительность пребывания в стационаре после операции в зависимости от длительности назначения антибактериальных средств (АС) при плановом и экстренном кесаревом сечении (КС)

Длительность назначения АС	Продолжительность пребывания в стационаре после операции, число койко-дней, Ме [min–max]			
	Первый временной период, 2007–2009 гг.		Второй временной период, 2016–2017 гг.	
	Плановое КС	Экстренное КС	Плановое КС	Экстренное КС
Однократно	5 [4–6]	5 [5–7]	4 [3–9]	4 [3–12]
3 сут	5 [3–8]	5 [3–8]	4 [4–9]	4 [3–7]
4 сут	6 [4–8]	6 [4–10]	4 [4–7]	4 [4–7]
5–6 сут	6 [5–11]	6 [5–14]	5 [5–10]	5 [5–7]
7–8 сут и более	7 [7–9]	8 [7–14]	10	7 [7–10]
Не назначали	—	—	4 [4–5]	4 [4–5]
Среднее	6 [3–11]	6 [3–14]	4 [3–10]*	4 [3–12]*

Примечание: *p=0,001 — по сравнению с соответствующими показателями первого временного периода.

пребывания в стационаре составила 7 и 8 койко-дней соответственно. Пациентки, которым назначали однократную дозу антибактериального средства, в первом периоде пребывали в стационаре 6 койко-дней при экстренном КС и 5 койко-дней при плановом КС, во втором периоде — 4 койко-дня. Пациентки, которым не проводили антибиотикопрофилактику, во втором периоде пребывали в стационаре также 4 койко-дня (см. табл. 4 и табл. 5).

В первом периоде при плановом и экстренном КС в 3 раза чаще было зарегистрировано повышение температуры тела (29 случаев, 6%) по сравнению со вторым периодом (10 случаев, 2%; p = 0,014).

Мы провели оценку частоты обострений инфекционных заболеваний у пациенток

в послеоперационном периоде. Основным осложнением при КС бывает хронический эндометрит.

В первом временном периоде не было ни одного случая документирования диагноза «хронический эндометрит», во втором временном периоде такой диагноз был поставлен в 7% случаев при плановом КС и в 5% случаев при экстренном КС (p = 0,001). Отсутствие случаев хронического эндометрита в первом временном периоде, возможно, связано с особенностями и требованиями к диагностике и/или ведению медицинской документации. Во втором временном периоде была 21 пациентка с диагнозом «хронический эндометрит» при плановом КС, при экстренном КС — 11 пациенток. У женщин с диагнозом «хронический

Таблица 4. Продолжительность пребывания в стационаре в зависимости от количества назначенных антибактериальных средств (АС) при плановом кесаревом сечении, число койко-дней, Ме [min–max] (n)

Число назначенных АС	Первый временной период, 2007–2009 гг.	Второй временной период, 2016–2017 гг.	p
Одно АС	6 [3–11] (104)	4 [4–9] (117)	0,909
Два АС	6 [3–9] (88)	4 [4–10] (2)	0,001
Три АС	6 [4–8] (38)	10 (1)	0,001
Четыре АС	8 [6–8] (5)	—	—
Пять АС	12 (1)	—	—
Не назначали	—	4 [4–5] (5)	—

эндометрит» в среднем антибиотикотерапия продолжалась в течение 4 и 5 сут при плановом и экстренном КС во втором временном периоде, продолжительность пребывания составила в среднем 5 койко-дней.

Анализ частоты обострений хронического пиелонефрита показал, что она была в первом временном периоде (при преимущественном использовании антибиотикотерапии) при экстренном КС в 4 раза выше, при плановом КС — в 5 раз выше (28 и 26 случаев соответственно) по сравнению со вторым временным промежутком при плановом и экстренном КС (5 и 6 случаев; $p=0,04$; $p=0,001$).

У пациенток были обострения других сопутствующих хронических очагов инфекции (тонзиллиты, фарингиты, гаймориты, риниты) и хронических заболеваний (гастриты, гастроудениты, колиты, холециститы) при плановом и экстренном КС (22 и 11 случаев; 8,5 и 4,4%), но не было достоверных различий ($p=0,068$).

Оценка состояния новорождённых по шкале Апгар включает анализ следующих показателей: окраска кожи, частота сердечных сокращений, оценка рефлексов и мышечного тонуса, дыхания. Оценку по шкале Апгар проводят дважды: через 1 и 5 мин после рождения. В норме на 1-й минуте оценка новорождённых должна быть более 7 баллов, а к 5-й минуте достигать 10 баллов. При экстренном КС было достоверно больше новорождённых, оценённых на 7 баллов и ниже, во втором периоде (24/233, 10%), чем в первом периоде (10/281, 3,5%) ($p < 0,05$; $p=0,003$). При плановом КС не было различий в показателях по шкале Апгар.

Маловесный плод — новорождённый с массой тела 1500–2500 г, один из основных исходов у новорождённых. В первом временном периоде были новорождённые с массой тела

Таблица 5. Продолжительность пребывания в стационаре в зависимости от количества назначенных антибактериальных лекарственных средств (АС) при экстренном кесаревом сечении, число койко-дней, Ме [min–max] (n)

Число назначенных АС	Первый временной период, 2007–2009 гг.	Второй временной период, 2016–2017 гг.	p
Одно АС	6 [3–11] (107)	4 [3–7] (114)	0,823
Два АС	6 [3–14] (93)	4 (2)	0,001
Три АС	6 [4–10] (48)	10 (1)	0,001
Четыре АС	7 [6–10] (11)	—	—
Пять АС	8 [8–14] (3)	—	—
Не назначали	—	4 [4–5] (7)	—

ниже 2500 г только при плановом КС в 2 (0,8%) случаях, во втором временном периоде такие новорождённые были при плановом КС в 8/283 (3%) случаях ($p=0,133$). При экстренном КС в первом временном периоде не зарегистрировано таких исходов, а во втором временном периоде при экстренном КС — 10/233 (4%) случаев ($p=0,002$).

Обсуждение

В наших проведённых ранее исследованиях мы анализировали частоту назначения антибиотиков, длительность назначения антибиотиков и суммарную антибактериальную нагрузку [12]. Настоящее исследование стало одним из первых исследований, в которых проведён фармакоэпидемиологический анализ использования антибиотиков с оценкой исходов операции КС, исходов со стороны родильницы и со стороны новорождённого. Мы провели ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ в двух временных промежутках с разницей в 10 лет, сравнили длительность применения антибиотиков и их комбинаций, такие исходы операции, как продолжительность пребывания в стационаре, повышение температуры тела (37,5 °C и более), частоту обострений инфекционных заболеваний в послеоперационном периоде после КС и оценку состояния новорождённых.

При анализе длительности назначения противомикробных средств выявили, что в первом временном периоде их назначали преимущественно в режиме антибиотикотерапии, более 5–6 сут при плановом и экстренном КС. Во втором временном периоде исследования антибиотики применяли в основном преимущественно в режиме антибиотикопрофилактики, только в 1-е сутки при плановом и экстренном КС.

Профилактическое назначение антибиотиков до КС предотвращает инфекционную заболеваемость матери в послеоперационном периоде, а нерациональное назначение приводит к развитию нежелательных исходов [15, 16]. Послеродовые инфекции становятся основной причиной продолжительного пребывания в стационаре и увеличивают затраты системы здравоохранения [17]. Предотвращение послеродовых инфекционных осложнений зависит от выбора антибактериального средства [18].

В исследовании К. Abu El Aish сравнивали эффективность цефазолина до операции с комбинацией цефазолина, гентамицина и метронидазола после операции. В результате назначение цефазолина до операции было эффективным, продолжительность пребывания в стационаре была меньше, чем в группе комбинации из трёх антибактериальных средств после операции [15]. В рандомизированном исследовании М. S. Juothi сравнивали однократную дозу цефазолина и плацебо с комбинацией цефазолина и азитромицина до операции, оценивали основной исход (инфекция в области операционной раны) и вторичные исходы (развитие эндометрита, повышение температуры тела, продолжительность пребывания в стационаре), комбинация цефазолина и азитромицина была эффективной в предотвращении исходов в послеоперационном периоде при КС [19].

При антибиотикотерапии в первом временном периоде назначенные средства были из разных фармакологических групп, использовали различные их комбинации, во втором временном периоде назначали в основном антибиотики из группы цефалоспоринов I и III поколений.

В первом временном периоде (в 2007–2009 гг.) большинство пациенток получили противомикробную терапию, а не антибиотикопрофилактику. Назначали комбинации двух и более антибактериальных средств в 53 и 57% случаев при плановом и экстренном КС соответственно, в то время как во втором временном периоде (в 2016–2017 гг.) доля комбинаций составила 1% случаев при плановом и 1,5% случаев при экстренном КС.

Во втором временном периоде преимущественно использовали антибиотикопрофилактику, снизилось суммарное потребление антибактериальных средств в 1,4 раза по сравнению с первым временным промежутком [13].

Продолжительность пребывания в стационаре после операции при неакушерских оперативных вмешательствах определена как важный показатель при оказании стационарной помощи, но исследований продолжительности

пребывания в стационаре при акушерских оперативных вмешательствах очень мало [20].

Y. J. Blumenfeld и К. А. Rabiú оценивали факторы, влияющие на продолжительность пребывания в стационаре после КС. Чаще приводили к продолжительному пребыванию в стационаре эндометрит, раневая инфекция, кишечная непроходимость, обильное кровотечение во время операции, анемия в анамнезе, хориоамнионит, большая длительность операции и неудовлетворительное общее состояние новорождённых, однако в этом исследовании не была изучена практика лекарственной терапии [17, 21].

Изменение продолжительности пребывания в стационаре может быть связано не только с антибиотикотерапией, но и с влиянием других факторов, таких как контингент рожениц, сопутствующая патология и медико-экономические стандарты пребывания родильниц в стационаре после КС, так как в исследовании мы сравнивали разные временные промежутки (10-летний интервал).

Одним из частых осложнений после КС бывает развитие послеоперационного эндометрита [22], и большинство послеродовых материнских инфекций протекает в лёгкой форме и хорошо поддаётся лечению. В нашем исследовании проанализированы причины увеличения продолжительности пребывания в стационаре. Частыми причинами были обострение хронического эндометрита в анамнезе, хронического пиелонефрита, субинволюция матки, неудовлетворительное состояние матери и новорождённого, повышение температуры тела.

В Кокрейновском систематическом обзоре приведены результаты 10 рандомизированных испытаний. В нём оценивали время введения антибиотика 5041 женщине. В полученных результатах выявлено снижение почти в 2 раза риска развития всех послеродовых инфекций у матери при назначении антибиотиков до операции по сравнению с их назначением после перерезания пуповины [23].

В современных клинических рекомендациях показано введение антибактериальных средств за 30–60 мин до операции, и препаратами первого выбора служат цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефуросим) и ингибитор-защищённые аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам) как наиболее эффективные и безопасные. При аллергических реакциях на пенициллины и/или цефалоспорины рекомендованы клиндамицин или эритромицин [24].

В нашем исследовании для антибиотикопрофилактики во втором временном периоде паци-

енткам с диагнозом «хронический эндометрит» в анамнезе преимущественно назначали цефалоспорины I и III поколения. Повышение температуры тела рожениц чаще происходило при антибиотикотерапии в первом временном периоде (при плановом КС в 4 раза, при экстренном КС в 3 раза) по сравнению со вторым временным промежутком.

Обострение инфекций мочевыводящих путей и хронические пиелонефриты [25] также могут повлиять на продолжительность пребывания в стационаре. В настоящем исследовании мы анализировали частоту таких инфекций. При экстренном КС в 4 раза чаще было зафиксировано обострение при преимущественной антибиотикотерапии в первом периоде (10,2 и 2,6% при антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике соответственно, $p=0,04$), а при плановом КС — в 5 раз чаще (10,5 и 2% при антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике соответственно; $p=0,001$).

В другом Кокрейновском систематическом обзоре авторы изучали как материнские исходы, так и исходы новорождённых, которые были связаны с профилактическим введением дозы антибиотика до операции (до пережатия пуповины) при КС. Такое введение антибиотиков может стать причиной изменения общего состояния новорождённых после рождения — маскирование септических осложнений, а также причиной дисбактериоза, кандидоза полости рта у новорождённых [26].

Показатели по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения могут сигнализировать о необходимости немедленной реанимации, а на 5-й минуте обладают наибольшей информативностью в отношении исходов со стороны новорождённого. Увеличение показателя по этой шкале к 5-й минуте по сравнению с 1-й минутой — благоприятный признак [27]. Также одним из важных исходов со стороны новорождённых при КС бывает чрезмерная убыль веса новорождённых [28]. Мы изучили исходы новорождённых — показатели по шкале Апгар и массу тела новорождённого, эти показатели были доступны по историям родов.

При экстренном КС оценка менее 7 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте достоверно чаще была зарегистрирована во втором периоде, чем в первом ($p=0,003$). В оценке по шкале Апгар на 5-й минуте не было достоверных различий при плановом и экстренном КС в первом и втором периодах ($p=0,080$). По массе тела новорождённых не было достоверных различий при плановом и экстренном КС. Лучшая оценка новорождённых по шкале Апгар на 1-й минуте

в первый временный период при преимущественной антибиотикотерапии, возможно, мало зависит от практики назначения антибиотиков, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

Ограничения исследования. Очевидно, что ограничением исследования является изучение только двух неонатальных исходов — оценки по шкале Апгар и массы тела новорождённых, которые были доступны из историй родов и которые напрямую могут быть не связаны с применением антибактериальных средств у рожениц/родильниц.

Выводы

1. В первом периоде исследования (в 2007–2009 гг.) при преимущественной комбинированной антибиотикотерапии зарегистрированы более продолжительное пребывание в стационаре, повышение температуры тела у рожениц в послеоперационном периоде, более высокая частота случаев инфекций мочевыводящих путей, но не других сопутствующих инфекций.

2. Во втором периоде исследования (в 2016–2017 гг.) при преимущественной антибиотикопрофилактике установлена меньшая продолжительность пребывания в стационаре, чем при введении антибиотиков во время и после операции (антибиотикотерапия).

3. В первом периоде исследования при преимущественной комбинированной антибиотикотерапии зарегистрирована лучшая оценка состояния новорождённых по шкале Апгар на 1-й минуте.

Участие авторов. Ч.Б.Т. — исследование, сбор и анализ данных, первоначальная версия и редактирование рукописи; А.А.Е. и Е.А.Ч. — сбор материала и консультирование; Э.Г.А. — консультирование и редактирование рукописи; Л.Е.З. — концепция работы, администрирование проекта и руководство, анализ и валидация данных, редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Пастарнак А.Ю. Современные тенденции в родоразрешении женщин с оперированной маткой. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(2):284. [Pastarnak AYU. Present tendencies in the scope of delivery of women with surgically operated uterus. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;(2):284. (In Russ.)] EDN: SBWGN.

2. Савельева Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2008;(3):10–15. [Savel'yeva GM. Cesarean section and its role in modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;(3):10–15. (In Russ.)] EDN: JSDZRR.
3. Gedefaw G, Demis A, Alemnew B, Wondmieneh A, Getie A, Waltengus F. Prevalence, indications, and outcomes of caesarean section deliveries in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Patient Saf Surg*. 2020;14:11. DOI: 10.1186/s13037-020-00236-8.
4. Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баринов С.В., Белокриницкая Т.Е., Блауман С.И., Братищев И.В., Бухтин А.А., Вартанов В.Я., Волков А.Б., Гороховский В.С., Долгушина Н.В., Дробинская А.Н., Кинжалова С.В., Китишвили И.З., Коган И.Ю., Королёв А.Ю., Краснопольский В.И., Кукарская И.И., Курцер М.А., Маршалов Д.В., Матковский А.А., Овезов А.М., Пенжоян Г.А., Пестрикова Т.Ю., Петрухин В.А., Приходько А.М., Протопопова Н.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Распопин Ю.С., Рогачевский О.В., Рязанова О.В., Савельева Г.М., Семёнов Ю.А., Ситкин С.И., Фаткуллин И.Ф., Фёдорова Т.А., Филиппов О.С., Швечкова М.В., Шмаков Р.Г., Щёголев А.В., Заболотских И.Б. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;3:9–33. [Shifman YeM, Kulikov AV, Ronenson AM, Abazova IS, Adamyan LV, Andreyeva MD, Artymuk NV, Bayev OR, Barinov SV, Belokrinitskaya TYe, Blauman SI, Bratishchev IV, Bukhtin AA, Vartanov VYa, Volkov AB, Gorokhovskiy NV, Dolgushina NV, Drobinskaya AN, Kinzhalova SV, Kitiashvili IZ, Kogan IYu, Korolev AYu, Krasnopol'skiy VI, Kukarskaya II, Kurtser MA, Marshalov DV, Matkovskiy AA, Ovezov AM, Penzhoyan GA, Pestrikova TYu, Petrukhin VA, Prikhod'ko AM, Protoporova NV, Protsenko DN, Pyregov AV, Raspopin YuS, Rogachevskiy OV, Ryzanova OV, Savelyeva GM, Semenov YuA, Sitkin SI, Fatkullin IF, Fedorova TA, Filipov OS, Shvechkova MV, Shmakov RG, Shchegolev AV, Zabolotskikh IB. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Annals of critical care*. 2019;3:9–33. (In Russ.)] DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-9-33.
5. Fawsitt CG, Bourke J, Greene RA, Everard CM, Murphy A, Lutomski JE. At what price? A costeffectiveness analysis comparing trial of labour after previous caesarean versus elective repeat caesarean delivery. *PLoS ONE*. 2013;8:58577. DOI: 10.1371/journal.pone.0058577.
6. Silver RM. Delivery after previous cesarean: long-term maternal outcomes. *Semin Perinatol*. 2010;34(4):258–266. DOI: 10.1053/j.semperi.2010.03.006.
7. Коробков Н.А., Цой Е.Р., Волкова В.Н. Рациональная антибактериальная терапия поверхностной инфекции области хирургического вмешательства после кесарева сечения. *Инфекции в хирургии*. 2018;16(1–2):114–119. [Korobkov NA, Tsoy YeR, Volkova VN. Rational antibiotic therapy of superficial infection of the surgical area after cesarean section. *Infektsii v khirurgii*. 2018;16(1–2):114–119. (In Russ.)] EDN: YQHGO.
8. Кан Н.Е., Балущкина А.А., Вересова А.А., Закревская И.В., Тютюнник В.Л. Профилактика послеоперационных осложнений при абдоминальном родоразрешении. *Медицинский совет*. 2014;(9):96–99. [Kan NE, Balushkina AA, Veresova AA, Zakrevskaya IV, Tyutyunnik VL. Prevention of postoperative complications in abdominal delivery. *Meditinskiy sovet*. 2014;(9):96–99. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2014-9-96-99.
9. Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р., Евстигнеев С.В., Титаренко А.Ф., Хазиахметова В.Н., Зиганшина Л.Е. Программа мониторинга и обучения использованию лекарств в многопрофильном учреждении здравоохранения: влияние на использование антибиотиков. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(3):403–411. [Aleksandrova EG, Abakumova TR, Evstigneyev SV, Titarenko AF, Khaziakhmetova VN, Ziganshina LYe. Multidisciplinary health care monitoring and training program: impact on antibiotic use. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):403–411. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-403.
10. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):34–41. [Belousov DYu, Cheberda AYe. Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1):34–41. (In Russ.)] EDN: ZAFDLF.
11. Зырянов С.К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра. *Фарматека*. 2003;(3):13–17. [Zyryanov SK. Pharmacoepidemiology yesterday, today and tomorrow. *Farmateka*. 2003;(3):13–17. (In Russ.)]
12. Таштанбекова Ч.Б., Евстратов А.А., Чуенкова Е.А., Зиганшина Л.Е. Периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальном родоразрешении в региональном перинатальном центре. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(4):428–438. [Tashtanbekova ChB, Evstratov AA, Chuenkova EA, Ziganshina LE. Perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery at the regional perinatal center. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102(4):428–438. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2021-428.
13. Куликов А.В., Дубровин С.Г., Малкова О.Г. Шкала анестезиологического перинатального риска и прогнозирование перинатальных результатов при операции кесарева сечения. *Анестезиология и реаниматология*. 2012 (6):44–47. [Kulikov AV, Dubrovin SG, Malkova OG. Perinatal anaesthesia risk scale and perinatal results prognosis during cesarean section. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012 (6):44–47. (In Russ.)] EDN: PSYJZD.
14. *Справочник-путеводитель практикующего врача. Лекарственные средства*. Под ред. Р.В. Петрова (гл. ред.), Л.Е. Зиганшиной (отв. ред.). Серия «Докладательная медицина». М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003. 800 с. [Spravochnik-putevoditel' praktikuyushchego vracha. *Lekarstvennyye sredstva*. Pod red RV Petrova (gl red), LYe Ziganshinoi (otv red). Seriya "Dokazatel'naya meditsina". (Handbook-guide of the practitioner. Medicines. Petrova RV, Ziganshina LE, editors. Series "Evidence Based Medicine". M.: GEOTAR-MED; 2003. 800 p. (In Russ.)]
15. Abu El Aish K, Zourob H, Madi W, El Hams S. Cefazolin alone versus cefazolin, gentamicin, and metronidazole for prophylaxis in women undergoing caesarean section: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:S15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30340-4.
16. Таштанбекова Ч.Б., Чуенкова Е.А., Евстратов А.А. Сравнительный анализ назначения антимикробных препаратов при операции кесарева сечения в интервале 10 лет. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(S1):43. [Tashtanbekova ChB, Chuenkova YeA, Yevstratov AA. Comparative analysis of the prescription of antimicrobial drugs for caesarean section in the interval of 10 years. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018;20(S1):43. (In Russ.)] EDN: XZOQSL.

17. Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Lyell DJ, Nelson LM, Butwick AJ. Risk factors for prolonged postpartum length of stay following Cesarean delivery. *Am J Perinatol*. 2015;32(9):825–832. DOI: 10.1055/s-0034-1543953.
18. Kawakita T, Landy HJ. Surgical site infections after cesarean delivery: Epidemiology, prevention and treatment. *Matern Health, Neonatol Perinatol*. 2017;3:12. DOI: 10.1186/s40748-017-0051-3.
19. Jyothi MS, Kalra JK, Arora A, Patil A, Suri V, Jain V, Shafiq N, Saini SS, Gautam V. Randomized controlled trial of cefazolin monotherapy versus cefazolin plus azithromycin single dose prophylaxis for cesarean deliveries: A developing country's perspective. *J Family Med. Primary Care*. 2019;8(9):3015–3021. DOI: 10.4103/jfmpc.fmpc_593_19.
20. Gruskay JA, Fu M, Basques BA, Bohl DD, Buerba RA, Webb ML, Grauer JN. Factors affecting length of stay and complications after elective anterior cervical discectomy and fusion: A study of 2164 patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project Database (ACS NSQIP). *Clin Spine Surg*. 2016;29(1):E34–E42. DOI: 10.1097/BSD.000000000000080.
21. Rabiou KA, Akinlusi FM, Adewunmi AA, Alausa TG, Durojaiye IA. Risk factors for postcesarean wound infection in a Tertiary Hospital in Lagos, Nigeria. *Niger Med J*. 2020;61(5):262–268. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_1_20.
22. Bailey SR, Field N, Townsend CL, Rodger AJ, Brocklehurst P. Antibiotic prophylaxis for women undergoing caesarean section and infant health. *BJOG Int J Obstet Gyn*. 2016;123:875–876. DOI: 10.1111/1471-0528.13701.
23. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Berghella V, Baxter JK. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12):CD009516. DOI: 10.1002/14651858.CD009516.pub2.
24. Шмаков Р.Г., Мартиросян С.В., Михайлов А.В., Пырегов А.В., Фаткуллин И.Ф., Шифман Е.М., Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баранов И.И., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф., Белокриницкая Т.Е., Вагущенко У.А., Долгушина Н.В., Заболотских И.Б., Кинжалова С.В., Климов В.А., Козырко Е.В., Колташева И.М., Костин И.Н., Краспольский В.И., Крутова В.А., Куликов А.В., Логутова Л.С., Любасовская Л.А., Малышкина А.И., Обоскалова Т.А., Овезов А.М., Пекарев О.Г., Пепеляева Н.А., Первозкина О.В., Петрухин В.А., Полушкина Е.С., Припутневич Т.В., Приходько А.М., Проценко Д.Н., Радзинский В.Е., Романов А.Ю., Роненсон А.М., Савельева Г.М., Семёнов Ю.А., Серов В.Н., Трошин П.В., Филлипов О.С., Филлипович Г.В. *Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путём кесарева сечения»*. Утв. МЗ РФ 30 июня 2021 г. (КР 639-1). М.; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 11.01.2022). [Shmakov RG, Martirosyan SV, Mikhaylov AV, Pyregov AV, Fatkullin IF, Shifman YeM, Adamyan LV, Artymuk NV, Bayev OR, Baranov II, Bashmakova NV, Bezhenar' VF, Belokrinitskaya TYe, Vagushchenko UA, Dolgushina NV, Zabolotskikh IB, Kinzhalova SV, Klimov VA, Kozyrko YeV, Koltasheva IM, Kostin IN, Kraspol'skiy VI, Krutova VA, Kulikov AV, Logutova LS, Lyubasovskaya LA, Malysheva AI, Oboskalova TA, Ovezov AM, Pekarev OG, Pelyayeva NA, Perevozkina OV, Petrukhin VA, Polushkina YeS, Priputnevich TV, Prikhod'ko AM, Protsenko DN, Radzinskiy VYe, Romanov AYU, Ronenson AM, Savel'yeva GM, Semenov YUA, Serov VN, Troshin PV, Fillipov OS, Fillipovich GV. *Klinicheskiye rekomendatsii "Rodny odnoplodnyye, rodorazresheniye putem kesareva secheniya"*. [Clinical guidelines "Singleton delivery, delivery by caesarean section". Approved. Ministry of Health of the Russian Federation June 30, 2021 (CG 639-1). М.; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (access date: 11.01.2022). (In Russ.)]
25. Conroy K, Koenig AF, Yu YH, Courtney A, Lee HJ, Norwitz ER. Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev Obstet Gynecol*. 2012; 5(2):69–77.
26. Smail FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007482. DOI: 10.1002/14651858.CD007482.pub2.
27. Obsa MS, Shanka GM, Menchamo MW, Fite RO, Awol MA. Factors associated with Apgar score among newborns delivered by Cesarean sections at Gandhi Memorial Hospital, Addis Ababa. *J Pregnancy*. 2020;2020:5986269. DOI: 10.1155/2020/5986269.
28. Bakar FT, Ozen A, Karatepe HÖ, Berber M, Ercan H. Impact of early weight loss on growth of Caesarean delivered babies: how long does it last? *Child Care Health Dev*. 2012;38(5):706–713. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2011.01291.x.

Сведения об авторах

Таштанбекова Чолпон Болотбековна, ассистент, каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия; cholpon.bolotbekovna@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0749-9863>

Александрова Эльвира Григорьевна, канд. мед. наук, доц., каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия; elvira_alex_75@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8206-9866>

Евстратов Алексей Андреевич, врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отд., отд. анестезиологии и реанимации, перинатальный центр, Республиканская клиническая больница при МЗ РТ, г. Казань, Россия; virinea2005@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-2611>

Чуенкова Елена Александровна, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отд. анестезиологии и реанимации, Республиканская клиническая больница при МЗ РТ, г. Казань, Россия; e-chuenkova@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9029-656X>

Зиганшина Лилия Евгеньевна, докт. мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия; проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия; lezign@mail.ru, ORCID; <http://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

Author details

Cholpon B. Tashtanbekova, assistant, Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; cholpon.bolotbekovna@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0749-9863>

El'vira G. Aleksandrova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; elvira_alex_75@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8206-9866>

Aleksey A. Evstratov, M.D., Head, Depart. of Resuscitation and Intensive Care, Perinatal Center, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia; virineia2005@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-2611>

Elena A. Chuenkova, M.D., Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist-resuscitator of the department of anesthesiology and resuscitation, Republican Clinical Hospital under the MH RT, Kazan, Russia; e-chuenkova@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9029-656X>

Liliya E. Ziganshina, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia; Prof., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Prof., Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; lezign@mail.ru, ORCID; <http://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

Оценка эффективности применения природной лечебно-столовой гидрокарбонатной минеральной воды в реабилитационной терапии пациентов с мочекаменной болезнью

О.Р. Радченко*, Ю.А. Кнни, Е.В. Архипов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Мочекаменную болезнь можно отнести к социально значимым болезням не только потому, что она чаще поражает людей в трудоспособном возрасте, но и потому, что заболевание часто переходит в хроническую форму, приводя к увеличению уровня инвалидности. Это диктует необходимость поиска эффективных методов лечения и профилактики рецидивов заболеваний, среди которых важная роль отведена применению немедикаментозных методов лечения — бальнеологическим лечебным факторам.

Цель. Оценка эффективности применения природной слабоминерализованной минеральной воды «Тарханская-3» в реабилитационной терапии мочекаменной болезни у пациентов трудоспособного возраста.

Материал и методы исследования. В программе исследования приняли участие 33 пациента с мочекаменной болезнью. Пациенты основной группы (22 человека), не имеющие сопутствующей соматической острой или хронической патологии, в течение 28 дней 6 раз в день принимали минеральную воду в домашних условиях под контролем врача и медицинской сестры поликлиники, из расчёта 4 мл/кг на 1 приём, негазированную, подогретую до 22–26 °С. Контрольной группе (11 человек) минеральную воду в качестве немедикаментозной терапии не назначали. Были изучены анамнез заболевания, изменения в общем анализе мочи и самочувствии (качество жизни по Висконсинской анкете). Достоверность различий считали по общепринятым значениям критерия Стьюдента и χ^2 .

Результаты. При сравнительной оценке предъявляемых жалоб и качества жизни было отмечено улучшение состояния пациентов, принимавших минеральную воду: исчез дискомфорт при мочеиспускании, уменьшилось количество больных с положительным симптомом поколачивания, тогда как в контрольной группе изменений не зафиксировано. У больных основной группы выявлена тенденция к снижению уровня мочевой кислоты с 326 до 256 мкмоль/л ($t=0,96$; $p > 0,05$). Получены достоверные данные о влиянии приёма минеральной воды на неорганический мочевой осадок — снижение уровня кристаллурии (оксалатурии) в 70% случаев ($\chi^2=3,9$; $p=0,048$). Самостоятельное отхождение кристаллов солей было зарегистрировано у 2/3 пациентов, увеличение суточного диуреза — у всех пациентов, принимавших минеральную воду. При оценке качества жизни значения пациентов основной группы показали достоверное улучшение самочувствия по шкале «влияние на здоровье» ($t=2,13$; $p < 0,05$). Оценка клинико-лабораторных показателей не выявила значимого влияния на электролитный обмен и концентрационную функцию почек.

Вывод. Приём минеральной воды «Тарханская-3» с целью вторичной профилактики в реабилитационной терапии мочекаменной болезни положительно влияет на течение заболевания.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, минеральная вода, качество жизни.

Для цитирования: Радченко О.Р., Кнни Ю.А., Архипов Е.В. Оценка эффективности применения природной лечебно-столовой гидрокарбонатной минеральной воды в реабилитационной терапии пациентов с мочекаменной болезнью. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):402–408. DOI: 10.17816/KMJ2022-402.

*Для переписки: radch.olga@gmail.com

Поступила 09.08.2021; принята в печать 11.10.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: radch.olga@gmail.com

Submitted 09.08.2021; accepted 11.10.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-402

Evaluation of the natural medical-table hydrocarbonate mineral water application effectiveness in rehabilitation therapy of patients with urolithiasis

O.R. Radchenko*, Yu.A. Knni, E.V. Arkhipov
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Urolithiasis can be considered as a socially significant disease not only because it affects mostly people of working age, but also because it often turns into a chronic form, leading to an increase in the level of disability. This dictates the need to search for effective methods of treatment and prevention of disease recurrence, among which an important role is given to the use of non-pharmacological treatment methods — balneological therapeutic factors.

Aim. Evaluation of the effectiveness of the natural low-mineralized mineral water “Tarkhanskaya-3” use in the rehabilitation therapy of urolithiasis in working-age patients.

Material and methods. The study program involved 33 patients with urolithiasis. The patients of the main group (22 people), who did not have concomitant somatic acute or chronic pathology, took mineral water for 28 days 6 times a day, at home under the supervision of a polyclinic doctor and a nurse, at the rate of 4 ml/kg, degassed, heated to 22–26 °C. The control group (11 people) did not receive mineral water as a non-pharmacological therapy. The history of the disease, changes in the general analysis of urine and well-being (quality of life according to the Wisconsin questionnaire) were studied. The significance of differences was considered according to the generally accepted values of the Student's criterion and χ^2 .

Results. Comparative assessment of complaints and quality of life showed an improvement in the condition of patients who took mineral water: discomfort during urination disappeared, the number of patients with a positive costovertebral angle tenderness decreased, while no changes were recorded in the control group. In patients of the main group, a tendency towards a decrease in the level of uric acid from 326 to 256 $\mu\text{mol/L}$ ($t=0.96$; $p>0.05$) was revealed. Reliable data were obtained on the effect of mineral water intake on inorganic urinary sediment — a decrease in the level of crystalluria (oxalaturia) in 70% of cases ($\chi^2=3.9$, $p=0.048$). Spontaneous discharge of salt crystals was registered in 2/3 of patients, an increase in daily urine output — in all patients who took mineral water. The assessment of the quality of life of the main group patients showed a significant improvement in the state of health according to the scale “impact on health” ($t=2.13$; $p<0.05$). Evaluation of clinical and laboratory parameters did not reveal a significant effect on the electrolyte metabolism and concentration function of the kidneys.

Conclusion. The intake of “Tarkhanskaya-3” mineral water for the purpose of secondary prevention in the rehabilitation therapy of urolithiasis has a positive effect on the course of the disease.

Keywords: urolithiasis; mineral water; quality of life.

For citation: Radchenko OR, Knni YuA, Arkhipov EV. Evaluation of the natural medical-table hydrocarbonate mineral water application effectiveness in rehabilitation therapy of patients with urolithiasis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):402–408. DOI: 10.17816/KMJ2022-402.

Актуальность

Мочекаменная болезнь — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в урологической клинической практике [1, 2]. Вероятно, поэтому в 2018 г. исследователи США назвали нефролитиаз «молчаливым убийцей», так как эта болезнь почек — 8-я ведущая причина смерти [3]. Согласно среднемулетним статистическим данным Министерства здравоохранения Республики Татарстан (2014–2019), смертность от болезней мочеполовой системы среди людей трудоспособного возраста (мужчин 16–59 лет, женщин 16–54 лет) занимает 10-е место и составляет $2,6 \pm 0,16$ на 100 тыс. среднегодового постоянного населения (или 0,59%) [4]. При этом показатель первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы среди

взрослого населения составляет $30,15 \pm 0,24\%$ (6-е место, или 8,09% всех болезней), а на долю мочекаменной болезни (N20–N23) приходится 5,39% среди всех болезней мочеполовой системы [4].

Особенность мочекаменной болезни заключается в том, что она поражает людей всех возрастных групп, но чаще заболеваемость регистрируют в трудоспособном возрасте [1, 5–7]. При этом особого внимания заслуживает проблема перехода заболевания в «рецидивирующую» хроническую форму, что диктует необходимость поиска эффективных методов лечения и профилактики для снижения уровня заболеваемости и инвалидизации.

Многочисленные исследователи отмечают, что, несмотря на современные достижения

фарминдустрии, проблема эффективного лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей до конца не решена: современные антибактериальные средства, подавляя развитие инфекционного агента, отрицательно действуют на функциональное состояние почек, вследствие чего невозможно добиться длительной ремиссии у больных при медикаментозной терапии [3, 8–10]. Зарубежные и отечественные исследователи подчёркивают, что важную роль в реабилитационных мероприятиях по профилактике рецидивов заболеваний мочеполовой системы играет терапия с применением бальнеологических лечебных факторов: минеральные воды, которые буквально «вымывают» и бактериальный агент, и продукты его жизнедеятельности, а также мелкие камни и кристаллы солей из мочевыводящей системы, создавая условия для выздоровления [2, 7–10].

Цель

Цель исследования — оценка эффективности применения природной слабоминерализованной минеральной воды «Тарханская-3» в реабилитационной терапии мочекаменной болезни у пациентов трудоспособного возраста.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани с сентября по декабрь 2019 г. В нём приняли участие 33 пациента, которые были рандомизированы в две группы, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим проявлениям и тяжести заболевания (основная группа — средний возраст пациентов $46,78 \pm 15,91$ года, 18 мужчин и 4 женщины; контрольная группа — средний возраст пациентов $42,25 \pm 10,9$ года, 10 мужчин и 1 женщина). Пациенты не имели сопутствующей соматической острой или хронической патологии. Программа исследования была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол №6 от 25 июня 2019 г.).

Медицинские показания к применению минеральной воды «Тарханская-3»: мочекаменная болезнь с наличием в почках и/или мочеточниках небольших камней (от 5 до 10 мм в поперечном размере), способных к спонтанному отхождению, не нарушающих отток мочи, и отсутствием показаний к оперативному лечению, отсутствие инфекции мочевыводящих путей.

Пациенты основной группы принимали минеральную воду в домашних условиях из расчёта 4 мл/кг на один приём, дегазированную, температурой 22–26 °С, не менее 6 раз в день:

3 обычных приёма до/во время еды и 3 раза через 2,5–3 ч после еды. Продолжительность приёма составила 28 дней (без учёта 4 дней, отведённых на проверку переносимости минеральной воды: приём по нарастающей, начиная с 1 мл/кг массы тела в 1-й день с постепенным увеличением к 4-му дню до полноценной дозы). Пациенты контрольной группы минеральную воду не получали.

Решение о выборе питьевой минеральной воды было продиктовано следующими факторами.

1. «Тарханская-3» — природная минеральная вода (Тетюшский муниципальный район Республики Татарстан, село Большие Тарханы, Тарханское месторождение), добываемая из скважины, расположенной на глубине 125 м, то есть «... является сравнительно более изолированной от воздействия поверхностных факторов, а следовательно, более природно-защищённой от воздействия сезонных природных факторов и антропогенных загрязнений» [11].

2. По своему химическому составу «Тарханская-3» является пресной — слабоминерализованной ($M 0,8–1,1$ г/дм³), сульфатно-гидрокарбонатной (гидрокарбонатной) магниевое-кальциево-натриевой с повышенным содержанием органических веществ. Из биологически-активных компонентов в бальнеологически значимой концентрации в минеральной воде «Тарханская-3» присутствуют органические вещества (Сорг) в концентрации от 5,0 до 8,0 мг/дм³, что определяет лечебные свойства данной воды и возможность её отнесения к категории лечебно-столовых минеральных вод. Остальные биологически активные компоненты содержатся в небольших количествах: бром — до 1,0 мг/дм³, железо — до 2,0 мг/дм³, мышьяк — до 0,005 мг/дм³, фтор — до 0,3 мг/дм³, метакремниевая кислота — 8,5–19,0 мг/дм³, ортоборная кислота — 1,7–7,8 мг/дм³, йод — менее 0,05 мг/дм³.

3. Вода соответствует техническому регламенту Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду» (ТР ЕАЭС 044/2017).

4. Минеральная вода «Тарханская-3» внесена в Реестр свидетельств государственной регистрации и соответствует регламентам Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ЕАЭС 044/2017, ТР ТС 022/2011 (свидетельство о государственной регистрации Таможенного союза Республики Беларусь, Республики Казахстан и Российской Федерации №0366679 Ru.77.99.32.006 E.001351.04.19 от 10.04.2019).

5. Вода введена в ГОСТ Р 54316-2020 «Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия». Относится к XXVIII группе минеральных вод Ундоровского типа, с высоким содержанием органических веществ поликомпонентного анионно-катионного состава и рекомендована для использования в лечебно-питьевых целях согласно установленным для неё медицинским показаниям, в том числе для лечения заболеваний мочевыводящих путей — мочекаменная болезнь, пиелонефрит, хронический цистит, уретрит.

Основываясь на анализе литературных данных, мы предположили, что минеральная вода «Тарханская-3» должна обладать литолитическим, диуретическим, спазмолитическим и противовоспалительным действиями, способствовать стабилизации кислотности и осмотичности мочи.

Участие в исследовании предполагало обязательное подписание информированного согласия и заполнение дневника по контролю самочувствия пациента в течение всего времени исследования. В дневник предлагали вносить массу тела, наличие отёков на лице, руках и/или ногах, количество ночных мочеиспусканий. Также мы просили пациентов отмечать своё самочувствие, выраженное в баллах — от 1 до 10 (где 1 балл — очень плохо, а 10 баллов — отлично). В исследовании была использована оценочная шкала качества жизни — русскоязычная версия Висконсинской анкеты WISQOL по 4 доменам шкалы Ликерта (социальное влияние, эмоциональное влияние, влияние на здоровье и влияние на жизненную активность) [12].

Исследование эффективности приёма минеральной воды в группе пациентов с мочекаменной болезнью проводили путём сопоставления и оценки изменений в самочувствии, по показателям клинико-лабораторных анализов и динамике коэффициента качества жизни до и после окончания применения минеральной воды.

Обработка результатов исследования включала применение методов параметрической и непараметрической статистики: для количественных переменных были рассчитаны средние величины и ошибка средней арифметической; для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента (t^2 — разность показателей считали достоверной при $t^2 \geq 1,98$; $p < 0,05$). Для атрибутивных (относительных) показателей использовали определение доли признака (%), оценку достоверности различий проводили путём расчёта критерия Пирсона (χ^2).

Результаты и обсуждение

Основными жалобами при первичном приёме у пациентов основной и контрольной групп, включённых в исследование, были следующие:

– тупые/тянущие боли в поясничной области у 30 человек [20 (90,9%) пациентов в основной и 9 (81,8%) человек в контрольной группе; $\chi^2=0,006$; $p=0,937$];

– положительный симптом поколачивания с одной стороны определялся у 6 (27,7%) пациентов основной и 4 (36,36%) контрольной группы ($\chi^2=0,001$; $p=0,993$), положительный симптом поколачивания с обеих сторон — у 4 (18,18%) человек основной и 1 (9,1%) пациента контрольной группы ($\chi^2=0,007$; $p=0,935$);

– дискомфорт (ощущение жжения/раздражения) при мочеиспускании соответственно группам — у 8 (36,3%) и 4 (36,3%) человек ($\chi^2=0,126$; $p=0,721$).

Продолжительность заболевания у всех обследованных пациентов составила от 2 до 9 лет ($5,34 \pm 2,52$ года).

Основные антропометрические показатели и показатели, определяемые при стандартном терапевтическом осмотре (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) пациентов основной и контрольной групп, не имели статистически-значимых различий (табл. 1). При регулярном графике потребления минеральной воды пациентами основной группы было отмечено значительное улучшение самочувствия: тупые, тянущие боли в поясничной области сохранились лишь у 3 человек в основной группе, тогда как в начале исследования они были у 20 пациентов ($\chi^2=26,327$; $p=0,001$); в контрольной группе жалобы сохранились у всех 9 пациентов ($p > 0,05$).

Дискомфорт (жжение/раздражение) при мочеиспускании, наблюдавшийся до приёма минеральной воды у 8 пациентов основной группы, сохранился лишь у 1 больного ($\chi^2=6,844$; $p=0,009$), в контрольной — у 3 пациентов из 4 человек ($p > 0,05$), предъявлявших подобные жалобы в начале исследования. Положительный симптом поколачивания с обеих сторон определялся у 4 (18,18%) пациентов основной и 1 (9,1%) пациента контрольной группы ($\chi^2=0,007$; $p=0,935$); положительный симптом поколачивания с одной стороны — у 6 (27,7%) пациентов основной и 4 (36,36%) пациентов контрольной группы ($\chi^2=0,287$; $p=0,593$). После приёма минеральной воды «Тарханская-3» положительный симптом поколачивания с обеих сторон сохранился у 1 пациента основной группы; положительный симптом поколачивания

Таблица 1. Сравнительные антропологические и физиологические данные пациентов основной и контрольной групп с диагнозом «мочекаменная болезнь», $M \pm m$

Показатели	Основная группа (n=22)		Контрольная группа (n=11)	
	До приёма минеральной воды	После приёма минеральной воды	Начало исследования	Окончание исследования
Возраст, годы	46,8±15,9		42,3±10,9	
Рост, см	171,8±8,5		169,5±10,1	
Масса тела, кг	77,4±10,4	76,3±9,9	76,7±14,7	76,72±14,6
Частота сердечных сокращений, в минуту	68,6±4,9	69,5±5,2	70,5±10,9	69,2±8,8
Частота дыхания, в минуту	16,2±0,4	16,2±0,4	15,7±0,5	16,1±0,4
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	124,8±16,0	122,8±12,0	123,2±11,6	123,7±12,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	78,9±9,2	79,1±9,2	78,7±6,3	77,5±6,4
Температура тела, °C	36,5±0,1	36,46±0,3	36,6±0,4	36,5±0,1
Баллы по шкале самочувствия (0–10)	6,8±1,7	8,2±1,6	6,7±1,8	6,8±1,9

с одной стороны определялся у 2 пациентов основной, тогда как в контрольной группе изменений не произошло. Самостоятельное отхождение кристаллов солей/конкрементов было зарегистрировано в 77,27% случаев, увеличение суточного диуреза отметили все пациенты.

Оценка клинико-лабораторных показателей (общий анализ мочи) показала, что приём минеральной воды «Тарханская-3» с профилактической целью в реабилитационной терапии мочекаменной болезни положительно влияет на течение заболевания, не оказывая какого-либо значимого влияния на функциональное состояние почек (величина скорости клубочковой фильтрации, $p > 0,05$). Не выявлено значимого влияния на электролитный обмен и концентрационную функцию почек ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии вовлечения тубулоинтерстиция в патологический процесс.

Мы считаем, что низкие значения относительной плотности мочи в конце (1013±2,75) исследования могут быть следствием повышенного водно-питьевого режима, что как раз способствует уменьшению кристаллурии при мочекаменной болезни (табл. 2). Значимое увеличение суточного диуреза выявлено только в группе принимавших минеральную воду: 1890±203 мл до приёма и 2630±314 мл после приёма ($p=1,87$). В контрольной группе изменения носили недостоверный характер: 1860±200 и 1920±0,3 мл соответственно ($p > 0,05$).

По результатам наблюдения, у пациентов основной группы выявлена тенденция к снижению уровня мочевой кислоты. Получены достоверные данные о влиянии приёма минеральной воды на неорганический мочевой

осадок — снижение уровня кристаллурии (оксалатурии) в 70% случаев, при этом на 20-й день лечения отмечено появление кристаллурии у 2 пациентов, исходно её не имевших. В целом полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии приёма минеральной воды «Тарханская-3» на стабилизацию мочи и, соответственно, на кристаллурию (что обусловлено присутствием магния в минеральной воде). Необходимо отметить, что у пациентов основной группы побочных эффектов (нежелательных бальнеологических реакций) при приёме минеральной воды не было.

Мы считаем, что литолитический и диуретический эффекты воды «Тарханская-3» обусловлены присутствием органических веществ (рассеянная нефтяная минерализация — гумины и битумы), которые в силу высокой липодотропности быстро всасываются в кровь в желудке и верхних отделах тонкой кишки. Проникая в кровь, они повышают мочеотделение, стимулируют выведение мочевого песка и мелких конкрементов, растворяют и выводят слизь из мочевыводящих путей. Приём минеральной воды «Тарханская-3» способствует восстановлению слизистой оболочки мочевыводящих путей (противовоспалительный эффект), что приводит к улучшению функционального состояния пациентов.

Кроме того, органические вещества усиливают минеральный обмен и всасывание воды из кишечника, а также активируют реакции биотрансформации токсических веществ в гепатоцитах, тем самым улучшая метаболическую функцию, что проявляется в снижении массы тела пациентов основной группы. Гумины

Таблица 2. Сравнительные клиничко-лабораторные данные пациентов основной и контрольной групп с диагнозом «мочекаменная болезнь», $M \pm m$

Показатели	Основная группа (n=22)		Контрольная группа (n=11)	
	До приёма минеральной воды	После приёма минеральной воды	Начало исследования	Окончание исследования
Биохимический анализ крови				
Калий, ммоль/л	4,53±0,29	4,2±0,01	4,02±0,22	4,28±0,08
Мочевина, ммоль/л	5,66±2,14	6,01±1,86	4,45±1,8	4,52±1,78
Мочевая кислота, ммоль/л	326,09±45,11	256,27±42,6	338,25±57,7	341,75±58,24
Креатинин, мкмоль/л	94,07±32,54	82,67±16,4	80,5±0,6	76±3,46
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	82,71±26,77	92,21±22,17	76,25±4,27	83,75±4,92
Общий анализ мочи				
Относительная плотность	1014,8±3,23	1013±2,75	1014,6±0,93	1014,25±1,71
Слизь	2 (9,0%)	1 (4,5%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)
Соли	18 (81,8%)	5 (22,7%)	9 (81,8%)	5 (45,4%)
Плоский эпителий	1,87±1,41	1,08±1,11	3,2±0,2	2,8±0,1
Белок	0	0	0	0
Лейкоциты	2,21±0,7	1,87±1,25	1,5±1,0	2,0±0,0

Таблица 3. Сравнительные данные показателей качества жизни пациентов основной и контрольной групп по Висконсинской анкете (баллы), $M \pm m$

Показатели	Основная группа (n=22)		Контрольная группа (n=11)	
	До приёма минеральной воды	После приёма минеральной воды	Начало исследования	Окончание исследования
Социальное влияние	26,4±6,09	35,5±6,6	28,72±8,09	27,94±8,12
Эмоциональное влияние	28,4±5,42	40,25±4,6	26,85±6,28	29,24±4,98
Влияние на здоровье	23,53±4,45	35,5±3,4*	26,65±6,12	25,36±5,51
Влияние на жизненную активность	8,2±5,92	12,01±4,2	9,72±4,89	10,03±5,92
Сумма баллов	86,53±18,45	123,25±17,6	90,94±19,32	92,57±16,41

Примечание: *достоверность различий ($p \leq 0,05$).

и битумы активируют микрофлору кишечника и способствуют выработке ими антибактериальных и биологически активных компонентов.

Спазмолитический эффект обусловлен присутствием в воде «Тарханская-3» магния, который влияет на тонус сосудов, снимая спазмы, что подтверждается некоторым снижением артериального давления и уменьшением (исчезновением) болевого синдрома в основной группе пациентов по сравнению с группой контроля.

Улучшение самочувствия подтверждается данными, полученными при анализе дневников наблюдения (субъективная оценка самочувствия пациентов основной группы увеличилась с $6,8 \pm 1,74$ до $8,2 \pm 1,65$ балла), а также объективной оценкой качества жизни пациентов (табл. 3).

Таким образом, у всех пациентов, находящихся под наблюдением (и основной, и контрольной групп), обследованных по опроснику «Висконсинская анкета» при первом посещении, отмечена неудовлетворённость общим со-

стоянием, выраженная в первую очередь влиянием на социальную активность и состояние здоровья. По данным повторного анкетирования после окончания приёма минеральной воды средние значения увеличились в основной группе по всем показателям качества жизни, тогда как в группе контроля значения по шкалам остались фактически на прежнем уровне.

Выводы

1. Приём минеральной воды «Тарханская-3» в качестве вторичной профилактики обострений мочекаменной болезни доказал свою эффективность: выявлена позитивная динамика в клинической картине заболевания, что подтверждается данными лабораторных, инструментальных и социально-гигиенических методов исследования (исчезновение основных болевых синдромов, улучшение самочувствия у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля).

2. При приёме минеральной природной лечебно-столовой воды «Тарханская-3» выявлены литолитический и диуретический эффекты.

Участие авторов. О.Р.Р. — разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста статьи; Ю.А.К. — написание обзора литературы, проведение исследования, сбор и анализ результатов; Е.В.А. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалёва Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;(2):4–12. [Apolihin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of the uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2014;(2):4–12. (In Russ.)]
2. Ferraro PM, Robertson WR. Unwin renal stone disease. *Medicine*. 2019;47(9):537–540. DOI: 10.1016/j.mpmed.2019.06.006.
3. Murabito S, Hallmark BF. Complications of kidney disease. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(4):579–588. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.07.010.
4. *Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2014–2019 годы)*. Учебно-методическое пособие. Казань: ГАУ «РМБИЦ»; 2020. 268 с. [Statistika zdorov'ya naseleeniya i zdravookhraneniya (po materialam Respubliki Tatarstan za 2014–2019 gody). Uchebno-metodicheskoe posobie. Kazan': GAU «RMBIC»; 2020. 268 p. (In Russ.)]
5. Barreto FC, Ziad A Massy, Tilman B Drüeke. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int Rep*. 2019;4(8):1043–1056. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.06.002.
6. Hornberger B, Bollner MR. Kidney stones. *Physician Assist Clin*. 2018;3(1):37–54. DOI: 10.1016/j.cpha.2017.08.006.
7. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis. *European Urology Supplements*. 2019;(12):802–806. DOI: 10.1016/j.eursup.2010.11.006.
8. Джиоев И.Г. Влияние минеральной воды «Тиб-2» на течение мочекаменной болезни и вторичного пиелонефрита у больных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;(8-2):243–247. [Dzhioev IG. Influence of mineral water “Tib-2” on the current of urolithiasis and secondary pyelonephritis in patients. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017;(8-2):243–247. (In Russ.)]
9. Неймарк А.И., Салдан И.П., Давыдов А.В. Использование минеральных вод в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью. *Урологические ведомости*. 2018;8(2):18–23. [Nejmark AI, Saldan IP, Davydov AV. Use of mineral water in rehabilitation therapy of patients with nephrolithiasis. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2018;8(2):18–23. (In Russ.)] DOI: 10.17816/uroved8218-23.
10. Stevens S. Obstructive kidney disease. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(4):569–578. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.07.007.
11. Курочкин В.Ю., Фёдоров А.А., Хорошавина Е.И., Бердников Т.Г., Ибрагимов Р.Л. Минеральные воды Тарханского месторождения с. Большие Тарханы Тетюшского муниципального района Республики Татарстан. *Курортная медицина*. 2019;(4):10–17. [Kurochkin VYu, Fedorov AA, Khoroshavina EI, Berdnikov TG, Ibragimov RL. Mineral waters of Tarkhany Deposit Bolshye Tarkhany village of tetyushsky municipal area in the Republic of Tatarstan. *Kurortnaya meditsina*. 2019;(4):10–17. (In Russ.)]
12. Пушкарь Д.Ю., Гвоздев М.Ю., Тупкина Н.В. Вопросы как инструмент оценки качества жизни пациентки урогинекологического профиля. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;(1):23–29. [Pushkar' DYu, Gvozdev MJu Tupikina NV. Questionnaires as a tool for assessing the quality of life in urogynecological patients. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2013;(1):23–29. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Радченко Ольга Рафаилевна, докт. мед. наук, проф., каф. общей гигиены, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист Минздрава Республики Татарстан по медицинской профилактике; olga.radchenko@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0616-2620>

Книи Юрий Андреевич, ст. препод., кафедра общей гигиены, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; happyknni@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5467-7100>

Архипов Евгений Викторович, канд. мед. наук, доц., кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; jekaland@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0654-1046>

Author details

Olga R. Radchenko, M.D., D.Sci. (Med.), Prof., Depart. of General Hygiene, Kazan State Medical University; Chief freelance specialist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan for medical prevention; olga.radchenko@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0616-2620>

Yuri A. Knni, M.D., Senior Lecturer, Depart. of General Hygiene, Kazan State Medical University; happyknni@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5467-7100>

Evgeny V. Arkhipov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. Of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University; jekaland@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0654-1046>

Сравнение диагностических возможностей фекальных и сывороточных маркёров в определении тяжести атаки язвенного колита

Е.В. Болотова¹, К.А. Юмусян^{1,2}, А.В. Дудникова^{1*}

¹Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия;

²Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1

им. С.В. Очаповского, г. Краснодар, Россия

Реферат

Актуальность. Клинические проявления язвенного колита неоднородны и могут меняться с течением времени. Основная проблема в настоящее время — поиск неинвазивных диагностических маркёров для оценки активности и тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом.

Цель. Сравнительная оценка диагностической значимости сывороточных и фекальных биомаркёров в зависимости от тяжести атаки язвенного колита.

Материал и методы исследования. 178 больных язвенным колитом были разделены на четыре группы в зависимости от наличия и тяжести атаки, группу контроля включала 40 пациентов с синдромом раздражённого кишечника. Определяли цитокиновый профиль (интерлейкины-1, -2, -4, -6, -10, -17, фактор некроза опухоли α) и концентрацию фекальных маркёров (лактоферрина, кальпротектина, неоптерина), оценивали индекс клинической активности (САИ), баллы по шкале Мейо. Применяли дисперсионный, корреляционный и ROC-анализ. Показатели представлены в виде M (SD) при параметрическом распределении и в виде Me (25–75) при непараметрическом. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с язвенным колитом выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с индексом САИ ($r=0,815$, $p=0,001$), интерлейкином-6 ($r=0,598$, $p=0,001$), интерлейкином-17 ($r=0,587$, $p=0,005$), фактором некроза опухоли α ($r=0,701$, $p=0,001$), фекальными кальпротектином ($r=0,881$, $p=0,001$), лактоферрином ($r=0,799$, $p=0,001$), неоптеринном ($r=0,791$, $p=0,001$). Выявлены статистически значимые корреляции между САИ и интерлейкином-6 ($r=0,525$, $p=0,001$), интерлейкином-17 ($r=0,587$, $p=0,005$), фактором некроза опухоли α ($r=0,624$, $p=0,001$), фекальными кальпротектином ($r=0,831$, $p=0,001$), лактоферрином ($r=0,672$, $p=0,005$), неоптеринном ($r=0,765$, $p=0,002$). Точки отсечения для сывороточных маркёров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания следующие: интерлейкин-6 — 9,6 пг/мл, интерлейкин-17 — 6,6 пг/мл, фактор некроза опухоли α — 7,6 пг/мл; точки отсечения для фекальных маркёров: кальпротектин — 78,6 мкг/г; лактоферрин — 765 мкг/г; неоптерин — 79,5 мкг/г.

Вывод. Выявлена более высокая диагностическая значимость применения фекальных биомаркёров по сравнению с сывороточными, а также преимущества фекального кальпротектина по чувствительности и специфичности среди всех изученных нами показателей.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, неинвазивные биомаркёры

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмусян К.А., Дудникова А.В. Сравнение диагностических возможностей фекальных и сывороточных маркёров в определении тяжести атаки язвенного колита. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3): 409–417. DOI: 10.17816/KMJ2022-409.

*Для переписки: avdudnikova@yandex.ru

Поступила 01.04.2022; принята в печать 05.05.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: avdudnikova@yandex.ru

Submitted 01.04.2022; accepted 05.05.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-409

Comparison of the diagnostic capabilities of fecal and serum markers in determining the severity of an ulcerative colitis attackE.V. Bolotova¹, K.A. Yumukyan^{1,2}, A.V. Dudnikova^{1*}¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;²Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia**Abstract**

Background. The clinical manifestations of ulcerative colitis are heterogeneous and may change over time. The main problem at present is the search for non-invasive diagnostic markers to assess the activity and severity of an attack in patients with ulcerative colitis.

Aim. Comparative evaluation of the diagnostic significance of serum and fecal biomarkers depending on the severity of an attack of ulcerative colitis.

Material and methods. 178 patients with ulcerative colitis were divided into 4 groups depending on the presence and severity of the attack, the control group included 40 patients with irritable bowel syndrome. The cytokine profile (interleukins-1, -2, -4, -6, -10, -17, tumor necrosis factor α) and the concentration of fecal markers (lactoferrin, calprotectin, neopterin) were determined, the clinical activity index (CAI) and scores according to Mayo scale were assessed. Dispersion, correlation and ROC analysis were used. The indicators are presented as M (SD) for parametric distribution and as Me (25–75) for non-parametric distribution. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Patients with ulcerative colitis showed a statistically significant correlation of Mayo scores with the CAI index ($r=0.815$, $p=0.001$), interleukin-6 ($r=0.598$, $p=0.001$), interleukin-17 ($r=0.587$, $p=0.005$), tumor necrosis factor α ($r=0.701$, $p=0.001$), fecal calprotectin ($r=0.881$, $p=0.001$), lactoferrin ($r=0.799$, $p=0.001$), neopterin ($r=0.791$, $p=0.001$). Statistically significant correlations between CAI and interleukin-6 ($r=0.525$, $p=0.001$), interleukin-17 ($r=0.587$, $p=0.005$), tumor necrosis factor α ($r=0.624$, $p=0.001$), fecal calprotectin ($r=0.831$, $p=0.001$), lactoferrin ($r=0.672$, $p=0.005$), neopterin ($r=0.765$, $p=0.002$) were found. Cut-off points for serum markers in predicting endoscopically active disease were as follows: interleukin-6 — 9.6 pg/ml, interleukin-17 — 6.6 pg/ml, tumor necrosis factor α — 7.6 pg/ml; cut-off points for fecal markers: calprotectin, 78.6 $\mu\text{g/g}$; lactoferrin — 765 $\mu\text{g/g}$; neopterin — 79.5 $\mu\text{g/g}$.

Conclusion. A higher diagnostic significance of the use of fecal biomarkers compared to serum biomarkers, as well as the advantages of fecal calprotectin in terms of sensitivity and specificity among all the indicators we studied were revealed.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, non-invasive biomarkers.

For citation: Bolotova EV, Yumukyan KA, Dudnikova AV. Comparison of the diagnostic capabilities of fecal and serum markers in determining the severity of an ulcerative colitis attack. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):409–417. DOI: 10.17816/KMJ2022-409

Актуальность

Язвенный колит (ЯК) — хроническое, рецидивирующее, иммунологически опосредованное заболевание, характеризующееся непрерывным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали существенную роль в развитии ЯК цитокинов, хемокинов и факторов роста ангиогенеза как медиаторов иммунновоспалительных реакций [2]. Клинические проявления и течение ЯК неоднородны и могут меняться с течением времени в виде различной степени выраженности атаки/ремиссии [1]. В этой связи основная проблема в настоящее время — оценка активности атаки у пациентов с ЯК.

Достижение заживления слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболе-

ваниями кишечника связано со стойкой клинической ремиссией, снижением частоты госпитализаций, неоплазии, иммуносупрессии, внекишечных проявлений ЯК и хирургических вмешательств [3].

Настоятельная потребность в неинвазивных методах оценки определяется глобальным ростом заболеваемости ЯК во всем мире за последние 50 лет, прежде всего, в трудоспособном возрасте (на втором-третьем десятилетии жизни) [2]. Ряд клинических, эндоскопических, гистологических и лабораторных показателей, используемых для оценки активности атаки, имеют свои преимущества и недостатки [1–3]. Так, клинические показатели обеспечивают только косвенную оценку активности заболевания и не отражают морфологические изменения. В свою очередь, эндоскопические

и гистологические исследования являются точными, но инвазивными и дорогостоящими [1–3]. Использование исследования фекальных тестов в повседневной клинической практике ограничено отсутствием единых референсных интервалов [3].

В этой связи поиск надёжных лабораторных маркеров, которые можно было бы использовать для оценки активности заболевания в условиях рутинной клинической практики, весьма актуален.

Цель

Целью нашего исследования была сравнительная оценка диагностической значимости сывороточных и фекальных биомаркеров в зависимости от тяжести атаки ЯК.

Материал и методы исследования

В исследование включены 178 больных ЯК (139 в стадии обострения и 39 в стадии ремиссии), проходивших стационарное и амбулаторное обследование и лечение в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» в 2018–2020 гг. В зависимости от наличия или отсутствия обострения ЯК и тяжести атаки пациенты были распределены на четыре группы, сопоставимые по возрасту и полу: в первую группу вошли 39 пациентов в фазе ремиссии, во вторую группу — 48 больных ЯК с атакой лёгкой степени тяжести, в третью — 46 пациентов с атакой средней степени тяжести, в четвертую группу — 45 пациентов с тяжёлой атакой ЯК. В контрольную группу были включены 40 пациентов с синдромом раздражённого кишечника с преобладанием диареи.

Для оценки воспаления слизистой оболочки при колоноскопии использовали шкалу Мейо [4]. Тяжесть атаки ЯК определяли следующим образом: 0–2 балла — ремиссия (при этом оценка параметров ректального кровотечения и эндоскопического состояния слизистой оболочки — 0 баллов); 3–5 баллов — лёгкая атака ЯК; 6–9 баллов — среднетяжёлая атака ЯК; 10–12 баллов — тяжёлая атака ЯК.

Клиническую активность оценивали с помощью индекса клинической активности (CAI — от англ. clinical activity index) [5]. Степени клинической активности были определены следующим образом: 1–4 — неактивное заболевание, 5–12 — умеренная активность, >12 — высокая активность [4].

Медикаментозную терапию больных ЯК проводили согласно стандартным протоколам лечения с использованием 5-аминосалицилатов,

преднизолона, будесонида, азатиоприна, меркаптопурина, метотрексата и антибиотиков [4].

Критерии включения в основную группу: больные ЯК в активной стадии заболевания, возраст >18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента. Критерии включения в группу контроля: наличие диагноза «синдром раздражённого кишечника», возраст >18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, положительный тест на антитела к вирусам гепатитов В и С, первичный и вторичный иммунодефицит, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, колэктомия, острые инфекционные заболевания, психические заболевания.

Сывороточную концентрацию фактора некроза опухоли α и интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 — в венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением одноимённых наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и планшетного фотометра StarFax-2100 (Awareness Technology Inc., США).

Образцы кала (примерно 0,1 г) разводили в чашке Петри ампулой физиологического раствора (изотонического раствора хлорида натрия, 10 мл), после чего фекальные экстракты в объёме 100 мкл подвергали замораживанию в пробирках Эппендорфа. Концентрации фекального лактоферрина (ФЛФ), фекального кальпротектина (ФКП) и фекального неоптерина (ФНП) определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования №67 от 05.10.2018 одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. С целью выбора метода статистического анализа проводили определение нормальности распределения. Проверку значимости различий между средними в разных группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA — от англ. analysis of variation). Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный

анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведён с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Показатели представлены в виде M (SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении, а также в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей при непараметрическом распределении. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клиничко-инструментальные данные и результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, возраст-половой состав групп был сопоставим. Достоверно более высокие средние значения индекса САИ, баллов по шкале Мейо и длительности заболевания, как и ожидалось, выявлены в группе с тяжёлой атакой ЯК ($p > 0,05$). Наиболее молодой средний возраст дебюта ЯК зарегистрирован в группе больных с тяжёлой атакой, наиболее старший возраст — в группе пациентов с ремиссией ЯК ($p = 0,001$).

Семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника составил 16,5% (36 человек) исследуемой когорты. Пациенты с семейным анамнезом воспалительных заболеваний кишечника достоверно чаще встречались в группах с атакой средней и тяжёлой степени ($p < 0,05$).

Доля активных курильщиков в изучаемой когорте составила 18,3% (40 человек), что статистически значимо ниже, чем доля бывших курильщиков, составившая 44,0% (96 человек; $\chi^2 = 5,67$, $p = 0,001$) и доля некурящих — 37,6% (82 человека; $\chi^2 = 4,59$, $p = 0,001$). Наиболее низкая частота курения выявлена в контрольной группе, где она составила 2,0% (8 человек), что сопоставимо с группой пациентов с тяжёлым течением ЯК ($p = 0,08$), в остальных группах преобладали активные курильщики. Частота пациентов с анамнезом курения (бывших курильщиков) в группах с ЯК оказалась сопоставима, наиболее низкая доля бывших курильщиков зарегистрирована в группе контроля ($p < 0,05$).

Наиболее частой локализацией поражения толстой кишки в когорте пациентов с ЯК был проктит — 42,1% (75), преимущественно он встречался в группе пациентов с лёгким течением и ремиссией, выявлены достоверные различия между первой и четвёртой группами (56,4% против 28,8%; $\chi^2 = 4,59$, $p = 0,04$). На втором месте стоял левосторонний колит, который встречался у 33,7% — 60 пациентов с ЯК.

Частота его в основных группах была сопоставима ($p > 0,05$). Частота тотального поражения кишечника (панколит) оказалась наименьшей и составила 23,6% (42 пациента с ЯК), наиболее часто панколит встречался в группе больных с тяжёлым течением ЯК. Получены достоверные различия между группами с лёгкой атакой и ремиссией ЯК и группами с тяжёлой атакой и средней тяжестью ($p < 0,05$).

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал достоверно более высокие средние уровни острофазовых маркёров — С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов — в группах больных ЯК с тяжёлой и среднетяжёлой атакой. Выявлены достоверные различия между группами пациентов с лёгкой атакой и ремиссией и группами с тяжёлой и среднетяжёлой атакой ЯК ($p < 0,5$).

Помимо стандартных показателей острофазового ответа, нами дополнительно были изучены перспективные сывороточные и фекальные биомаркёры (табл. 2).

Наибольшие средние значения концентрации фекальных биомаркёров ФКП, ФЛФ и ФНП выявлены в группах пациентов с тяжёлой атакой и атакой средней тяжести. Получены достоверные различия между средними значениями ФНП в группе пациентов с ремиссией и контрольной группе ($p = 0,002$), а также между значениями в группе пациентов с лёгкой атакой и атакой средней тяжести (вторая и третья группы), в группах пациентов с тяжёлой атакой и атакой средней тяжести ($p = 0,01$). Для ФЛФ получены достоверные различия между группой пациентов в ремиссии и пациентами с лёгкой атакой ($p = 0,02$), между пациентами с лёгкой атакой и атакой средней тяжести ($p = 0,002$), а также между пациентами с лёгкой и тяжёлой атакой ($p = 0,0001$). Единственным маркёром, имеющим достоверные различия между всеми группами, оказался ФКП.

Средний уровень фактора некроза опухоли α при тяжёлой атаке ЯК составил 31,7 (19,1–58,4) пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе пациентов с ремиссией ($p = 0,001$), в группе пациентов с лёгкой атакой ($p = 0,001$) и контрольной группе ($p = 0,0001$), тогда как при сравнении с группой пациентов с атакой средней тяжести значения оказались сопоставимыми ($p = 0,07$).

Сравнительный анализ концентрации ИЛ в зависимости от тяжести атаки ЯК продемонстрировал их достоверно более высокие значения в группах пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой атакой ЯК ($p < 0,05$). Статистически значимые различия между пациентами

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов, включённых в исследование (n=218), Me (25–75)

Показатели	Основные группы				Контрольная группа	Статистическая значимость различий
	Первая группа (ремиссия)	Вторая группа (лёгкая степень тяжести атаки)	Третья группа (средняя степень тяжести атаки)	Четвёртая группа (тяжёлая степень атаки)		
	n=39	n=48	n=46	n=45		
Пол м/ж, абс.	19/20	22/26	26/20	22/23	20/20	нд
Шкала Мейо, баллы, M±SD	—	3,4±0,9	6,5±1,1	10,7±1,3	—	p _{1,3} =0,001 p _{1,2} =0,03
Индекс клинической активности, баллы, M±SD	—	2,9±0,9	7,9±1,8	12,8±2,2	—	p _{1,3} =0,0001 p _{1,2} =0,001
Возраст на момент исследования, годы, M±SD	39,6±4,8	38,3±6,4	36,7±6,6	32,4±5,1	32,3±3,9	нд
Возраст на момент постановки диагноза, годы, M±SD	37,6±6,7	28,1±4,1	22,6±5,9	17,6±7,3	—	p _{1,4} =0,001
Средняя продолжительность заболевания, годы	1,6 (0,7–4,9)	5,5 (3,5–9,7)	7,9 (5,6–10,9)	11,6 (7,5–14,9)	—	p _{1,4} =0,001 p _{2,4} =0,001 p _{3,4} =0,01
Семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника, абс. (%)	5 (12,8)	5 (10,4)	11 (23,9)	12 (26,7)	3 (7,5)	p _{1,4} =0,01 p _{2,3} =0,01 p _{к,3} =0,01 p _{4,к} =0,001
Анамнез курения, абс. (%): – активный курильщик	11 (28,2)	8 (16,6)	7 (15,2)	6 (13,3)	8 (2,0)	p _{1,4} =0,01 p _{к,3} =0,01 p _{к,2} =0,01 p _{к,4} =0,01 p _{к,1} =0,01
– бывший курильщик	23 (58,9)	19 (39,5)	20 (43,5)	21 (46,7)	13 (32,5)	нд
– некурящий	5 (12,8)	21 (43,8)	19 (41,3)	18 (40,0)	19 (47,5)	p _{1,2} =0,01 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} =0,01 p _{к,1} =0,01
Локализация поражения, абс. (%): – левосторонний колит	11 (28,2)	18 (37,5)	17 (36,9)	14 (31,1)	—	нд
– проктит	22 (56,4)	25 (52,1)	15 (32,6)	13 (28,8)	—	p _{1,4} =0,003
– панколит	5 (12,8)	5 (10,4)	14 (30,4)	18 (40,0)	—	p _{1,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,001
С-реактивный белок, мг/л, Me (25–75)	2,9 (0,0–5,4)	5,2 (2,1–8,5,5)	10,1 (6,5–16,6)	22,5 (17,3–30,2)	2,1 (0,0–4,1)	p _{1,3} =0,001 p _{1,к} =0,001
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч, Me (25–75)	6,2 (4,4–7,8)	12,7 (8,6–15,9)	22,4 (18,6–28,9)	39,6 (28,7–41,1)	5,8 (4,1–7,8)	p _{1,3} =0,001 p _{2,к} =0,01 p _{1,4} =0,0001
Фибриноген, г/л	3,9 (2,9–4,4)	5,2 (3,9–5,5)	5,1 (4,5–6,6)	6,9 (4,9–7,1)	3,6 (2,1–4,1)	нд
Гемоглобин, г/л	127,2 (105,6–156,6)	128,9 (110,5–156,7)	126,9 (112,5–136,7)	123,5 (79,8–145,3)	135,3 (117,4–161,2)	нд

Примечание: нд — различия недостоверны; абс. — абсолютные значения.

Таблица 2. Значения фекальных и сывороточных маркёров у пациентов, включённых в исследование (n=218), Me (25–75)

Показатели	Основные группы, n=178				Контрольная группа n=40	Статистическая значимость различий
	Первая группа (ремиссия)	Вторая группа (лёгкая степень тяжести атаки)	Третья группа (средняя степень тяжести атаки)	Четвёртая группа (тяжёлая степень атаки)		
	n=39	n=48	n=46	n=45		
Фекальный неоптерин, нг/г	46,5 (38,2–99,6)	56,9 (50,5–78,9)	105,3 (56,1–248,6)	215,7 (75,6–302,6)	22,7 (7,4–61,3)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{1,к}=0,02$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{3,4}=0,01$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	66,9 (25,8–109,9)	208,5 (107,2–313,2)	631,2 (219,2–1237,1)	1431,4 (834,6–2013,5)	31,5 (20,3–82,5)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,к}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,001$ $p_{3,4}=0,001$
Фекальный лактоферрин, мг/г	53,2 (18,4–91,6)	124,6 (11,2–197,3)	533,1 (79–919,2)	903,2 (263,1–1890,5)	62,5 (13,5–86,7)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,002$ $p_{к,2}=0,001$ $p_{1,4}=0,0001$
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	3,9 (0,5–7,7)	15,2 (5,3–19,7)	25,4 (6,6–41,3)	31,7 (19,1–58,4)	4,0 (0,00–7,6)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,001$ $p_{2,к}=0,002$
ИЛ-1, пг/мл	2,5 (2,1–2,7)	3,4 (3,1–3,7)	3,9 (3,5–4,7)	4,9 (3,1–7,7)	2,3 (1,1–1,7)	$p > 0,05$
ИЛ-2, пг/мл	5,1 (2,3–6,1)	6,3 (3,9–7,9)	7,5 (0,0–12,3)	6,5 (0,0–12,3)	5,2 (0,0–7,8)	$p > 0,05$
ИЛ-4, пг/мл	0,7 (0,0–0,9)	1,2 (0,0–2,1)	1,1 (0,0–1,9)	0,8 (0,1–1,0)	0,5 (0,0–1,0)	$p > 0,05$
ИЛ-6, пг/мл	11,3 (8,9–14,4)	14,8 (6,2–27,3)	21,3 (6,1–33,2)	29,3 (17,8–54,8)	9,0 (0,0–17,5)	$p_{1,4}=0,001$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,к}=0,01$
ИЛ-10, пг/мл	4,5 (3,3–5,8)	5,8 (0,0–25,8)	6,4 (0,0–9,6)	8,1 (0,0–11,3)	3,5 (0,0–13,9)	$p > 0,05$
ИЛ-17, пг/мл	5,8 (3,3–7,9)	14,3 (5,8–21,8)	17,3 (5,9–27,7)	28,1 (8,1–62,6)	4,9 (0,0–13,2)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,01$ $p_{2,к}=0,01$

Примечание: ИЛ — интерлейкин.

в ремиссии (первая группа) и больными с тяжёлым среднетяжёлым течением (третья и четвёртая группы), а также между контрольной и основными группами были получены для ИЛ-6 и ИЛ-17 ($p < 0,05$). При ремиссии ЯК, лёгкой степени тяжести и в контрольной группе концентрация данных показателей была статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Достоверных различий в уровне ИЛ-2 и ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 получено не было ($p > 0,05$).

В исследуемой нами когорте пациентов с ЯК выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с индексом САИ ($r=0,815$, $p=0,001$), концентрациями сывороточных ИЛ-6 ($r=0,598$, $p=0,001$), ИЛ-17 ($r=0,587$, $p=0,005$), фактора некроза опухоли α , ($r=0,701$, $p=0,001$), а также концентрацией фекальных маркёров — ФКП ($r=0,881$, $p=0,001$), ФЛФ ($r=0,799$, $p=0,001$), ФНП ($r=0,791$, $p=0,001$). Корреляции между САИ

и вышеуказанными параметрами были сопоставимыми: концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови ($r=0,25$, $p=0,001$), ИЛ-17 ($r=0,587$, $p=0,005$), фактора некроза опухоли α ($r=0,624$, $p=0,001$) и концентрации ФКП ($r=0,831$, $p=0,001$), ФЛФ ($r=0,672$, $p=0,005$), ФНП ($r=0,765$, $p=0,002$). И напротив, статистически значимой корреляции между баллами по шкале Мейо и такими маркёрами, как сывороточная концентрация С-реактивного белка ($r=0,213$, $p=0,06$), ИЛ-2 ($r=0,227$, $p=0,07$), ИЛ-10 ($r=0,144$, $p=0,07$), ИЛ-4 ($r=0,164$, $p=0,07$), получено не было.

Анализ ROC-кривой выявил точку отсечения для ИЛ-6, равную 9,6 пг/мл, при прогнозировании эндоскопически активного заболевания: >1 балла по шкале Мейо, с чувствительностью 95%, специфичностью 80%, положительным прогностическим значением 95% и отрицательным прогностическим значе-

нием 50% — AUC [95% доверительный интервал (ДИ)] = 0,93 (0,844–1,000); $p=0,001$.

Точкой отсечения для ИЛ-17 стал уровень 6,6 пг/мл, что соответствовало чувствительности 92%, специфичности 60%, с положительным прогностическим значением 95% и отрицательным 50% — AUC (95% ДИ) = 0,928 (0,840–1,000); $p=0,001$.

Точкой отсечения для фактора некроза опухоли α стала концентрация 7,6 пг/мл, что соответствовало чувствительности 95% и специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 97% и отрицательным 80% — AUC (95% ДИ) = 0,975 (0,931–1,000); $p=0,001$.

Среди фекальных биомаркёров, точкой отсечения для ФКП стало значение 78,6 мкг/г соответственно чувствительности 97% и специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 91% и отрицательным 80% — AUC (95% ДИ) = 0,995 (0,979–1,000); $p=0,001$. Точка отсечения ФЛФ, равная 765 мкг/г, соответствовала чувствительности 97% и специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 95% и отрицательным 60% эндоскопически активного заболевания — AUC (95% ДИ) = 0,968 (0,915–1,000), $p=0,001$. Концентрация ФНП 79,5 мкг/г соответствовала чувствительности 96%, специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 93% и отрицательным 80% — AUC (95% ДИ) = 0,966 (0,871–1,000); $p=0,001$.

Обсуждение

В нескольких клинических исследованиях изучали полезность ФКП и ФЛФ в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздражённого кишечника, для прогнозирования рецидива и в качестве биомаркёра активности заболевания при ЯК [5, 6]. Проведённое в 2015 г. многоцентровое поперечное исследование ACERTIVE, включавшее 371 пациента, показало, что уровни ФКП были статистически выше у больных с эндоскопической и гистологической активностью, были предложены уровни отсечения 150–250 мкг/г [7]. В исследовании, проведённом в 2013–2017 гг. с участием 185 пациентов показано, что уровень ФКП ≥ 170 мкг/г предсказывает эндоскопическую активность, а ФКП ≥ 135 мкг/г — гистологическую активность [8]. По этой причине, мы полагаем, в клинической практике для оптимизации идентификации пациентов с постоянной эндоскопической и гистологической активностью заболевания могут быть выбраны более низкие пороговые значения ФКП.

Полученные нами данные демонстрируют преимущества ФКП как наиболее чувствительно маркёра, отражающего активность ЯК. Вместе с тем, анализ ROC-кривой показал, что наилучшая точка отсечения для концентрации ФКП, прогнозирующая эндоскопически активное заболевание, составляет 78,6 мкг/г, что несколько выше, чем в исследовании G. D’Haens, где точка отсечения соответствовала 50 мкг/г и ниже величины аналогичного показателя (100 мкг/г), полученного P.F. van Rheenen и соавт. [9, 10]. Согласно данным проведённого в 2009 г. метаанализа, чувствительность ФКП составляет 93% (95% ДИ 0,85–0,97), а специфичность — 96% (95% ДИ 0,79–0,99) [11].

Значение уровня ФЛФ 76,5 г/г соответствовало чувствительности 97%, специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 95% и отрицательным 60% при прогнозировании эндоскопически активного заболевания [12]. В другом метаанализе сообщают, что чувствительность ФЛФ составляет 80% (95% ДИ 78–83), а специфичность — 82% (95% ДИ 79–84) [13].

В исследовании N. Husain и соавт. предельное значение концентрации ФНП в кале было несколько выше, чем в нашей работе, составив 98,4 нг/г (чувствительность 87,5% для прогнозирования активного ЯК при специфичности 81,8%) [14]. Отмечена незначительная тенденция к увеличению концентрации ФНП в кале у пациентов с клинически активным панколитом по сравнению с пациентами с левосторонним колитом [14].

Синтез ФНП происходит почти исключительно в активированных макрофагах, главным образом под влиянием интерферона, в связи с этим уровень ФНП может повышаться при любой активации врождённого иммунитета с вовлечением кишечника [9]. Об этом свидетельствуют работы, посвящённые изучению данного фекального маркёра при COVID-19, данное явление обусловлено высвобождением множества цитокинов и хемокинов энтероцитами [15].

Среди сывороточных маркёров только ИЛ-6, ИЛ-17 и фактор некроза опухоли α достоверно коррелировали с величиной баллов по шкале Мейо. Корреляция между этими показателями и САИ также была достоверной, хотя и более слабой. ИЛ-6 — мощный плейотропный цитокин, который регулирует Т-клеточную дифференцировку, активацию и устойчивость к апоптозу. В частности, ИЛ-6 способствует накоплению мононуклеарных клеток в местах повреждения, главным образом за счёт продукции моноцитарного хемотаксического белка

МСР-1, ангиопролиферации и антиапоптотической функции [10–15]. Повышенные концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с активным ЯК, однако корреляция между концентрацией цитокинов и тяжестью заболевания остаётся спорной [15].

Передача сигналов ИЛ-6 в Т-клетках имеет решающее значение для дифференцировки Т-хелперов Th17, которые характеризуются экспрессией рецептора, связанного с секрецией ИЛ-17, — цитокина, обнаруженного повышенным при ЯК [15]. Он служит основным эффектором клеток Th17, но также продуцируется другими типами клеток, включая CD8⁺-Т-клетки, нейтрофилы и, возможно, тучные клетки [13]. Генетические исследования указывают на роль ИЛ-17 и Th17 в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [15].

На сегодняшний день получены данные, подтверждающие участие Th17 в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [11–15]. Высокая экспрессия ИЛ-17 мРНК¹ обнаружена в слизистой оболочке кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [14]. Точное место ИЛ-17 в патогенезе ЯК остаётся неясным, поскольку его защитная роль в воспалении кишечника предполагалась на основе Т-клеточно-зависимых и Т-клеточно-независимых моделей колита. Вместе с тем, несмотря на неясную роль ИЛ-17 в патогенезе ЯК, его концентрации в сыворотке крови тесно коррелируют с тяжестью заболевания [15].

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют более высокую диагностическую значимость применения фекальных биомаркёров по сравнению с сывороточными показателями воспаления, а также преимущества ФКП по чувствительности и специфичности среди всех изученных нами лабораторных показателей.

Выводы

1. У пациентов с язвенным колитом выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с индексом клинической активности, концентрациями сывороточных (интерлейкина-6, интерлейкина-17, фактора некроза опухоли α) и фекальных маркёров (кальпротектина, лактоферрина, неоптерина). Установлены статистически значимые корреляции между индексом клинической активности и теми же сывороточными и фекальными маркёрами.

2. При прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо),

согласно данным анализа ROC-кривой, установлены точки отсечения для сывороточных и фекальных маркёров.

Участие авторов. Е.В.Б. — редактирование текста; К.А.Ю. — сбор материала и анализ полученных данных, написание текста; А.В.Д. — анализ результатов, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., Князев О.В., Барановский А.Ю., Николаева Н.Н., Ткачев А.В. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. [Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, Belousova YA, Chashkova Y Yu, Lakhin AV, Knyazev OV, Baranovsky AYU, Nikolayeva NN, Tkachev AV. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.

2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017;79(3):3–9. [Tertychny AS, Akhrieva KhM, Maev IV, Zayratyants OV, Selivanova LS. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv patologii*. 2017;79(3):3–9. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20177933-9.

4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Achkasov SI, Baranovskij AYU,

¹ мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

Belousova EA, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Kostenko NV, Lapina TL, Maev IV, Moskalev AI, Nizov AA, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Rummyanov VG, Timerbulatov VM, Tertychnyj AS, Tkachev AV, Truhmanov AS, Halif AL, Hubezov DA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shchukina OB. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;25(1):48–65. (In Russ.) EDN: UIORXR.

5. Magro F, Lopes S, Coelho R, Cotter J, Dias de Castro F, Tavares de Sousa H, Salgado M, Andrade P, Vieira AI, Figueiredo P, Caldeira P, Sousa A, Duarte MA, Ávila F, Silva J, Moleiro J, Mendes S, Giestas S, Ministro P, Sousa P, Gonçalves R, Gonçalves B, Oliveira A, Chagas C, Torres J, Dias CC, Lopes J, Borralho P, Afonso J, Geboes K, Carneiro F; Portuguese IBD Study Group (GEDII). Accuracy of faecal calprotectin and neutrophil gelatinase B-associated lipocalin in evaluating subclinical inflammation in UlceRaTIVE Colitis — the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):435–444. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw170.

6. Hart L, Chavannes M, Kherad O, Maedler C, Mourad N, Marcus V, Afif W, Bitton A, Lakatos PL, Brassard P, Bessissow T. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):46–52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz107.

7. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802–819; quiz 820. DOI: 10.1038/ajg.2015.120.

8. Frin AC, Filippi J, Boschetti G, Flourie B, Draï J, Ferrari P, Hebuterne X, Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and

zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):11–16. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.001.

9. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Norman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2012;18:2218–2224. DOI: 10.1002/ibd.22917.

10. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369.

11. Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2009;15:1746–1754. DOI: 10.1002/ibd.20920.

12. Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, Ozaki R, Tokunaga S, Kikuchi O, Minowa S, Mitsui T, Miura M, Saito D, Hayashida M, Miyoshi J, Matsuura M, Yoneyama M, Ohnishi H, Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):197. DOI: 10.1186/s12876-021-01788-4.

13. Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasy MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(3):246–251. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb.

14. Grabherr F, Effenberger M, Pedrini A, Mayr L, Schwärzler J, Reider S, Enrich B, Fritsche G, Wildner S, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Scholl-Bürgi S, Müller T, Moschen A, Adolph TE, Tilg H. Increased fecal neopterin parallels gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(1):e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293.

15. Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, Sandborn WJ. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):374–388.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.018.

Сведения об авторах

Болотова Елена Валентиновна, докт. мед. наук, проф., каф. терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия; bolotowa_e@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-6257-354X

Юмукян Кнара Андраниковна, аспирант, каф. терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия; врач, гастроэнтерологическое отделение, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», г. Краснодар, Россия; yumukyan_ka@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9825-7610

Дудникова Анна Валерьевна, канд. мед. наук, врач, консультативно-диагностическое отделение, Клиника ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия; avdudnikova@yandex.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2601-7831

Author details

Elena V. Bolotova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; bolotowa_e@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-6257-354X

Knara A. Yumukyan, Postgrad. Stud., Depart. of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; gastroenterologist, Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital; Krasnodar, Russia; yumukyan_ka@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9825-7610

Anna V. Dudnikova, M.D., Cand. Sci. (Med.), therapist, Clinic of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; avdudnikova@yandex.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2601-7831

Влияние хронического стресса на относительный уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов

Е.В. Валеева^{1,2*}, И.И. Семина², А.Г. Галеева^{1,3}, А.Д. Мухаметшина¹,
Р.Д. Мухаметшина¹, О.А. Кравцова¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

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

³Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности — Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. При воздействии хронического стресса нарушается регуляция центральной дофаминергической системы, однако остаётся малоизученной динамика изменения экспрессии дофаминовых рецепторов на периферии.

Цель. Оценка влияния разных моделей хронического стресса в условиях иммобилизации и интенсивной физической нагрузки на изменение относительного уровня экспрессии генов дофаминовых рецепторов в клетках периферической крови крыс.

Материал и методы исследования. В течение 270 дней на 88 крысах линии Вистар исследовали влияние разных моделей хронического стресса на изменение относительного уровня экспрессии генов *Drd1–5* в четырёх группах: первая группа — контроль; вторую группу подвергали интенсивной физической нагрузке в тесте «Вынужденное плавание с грузом» (7-минутное плавание с грузом 8% массы тела 2 раза в неделю); третья группа в течение 14 дней испытывала каждодневную 90-минутную иммобилизацию; четвертую группу подвергали комбинированному воздействию физической нагрузки и иммобилизации. Относительный уровень экспрессии генов рецепторов дофамина определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени через 90, 180 и 270 дней эксперимента в клетках периферической крови хвостовой вены. Расчёт относительного уровня экспрессии генов проводили на основе метода Ливака ($2^{-\Delta\Delta C_t}$), для оценки значимости различий применяли двухвыборочный t-критерий для независимых выборок.

Результаты. При анализе относительного уровня экспрессии генов, кодирующих дофаминовые рецепторы D1-типа, только у самцов из групп иммобилизационного стресса и контроля показано снижение уровня экспрессии гена *Drd1* через 90 дней эксперимента [RQ 0,35 ($p=0,003$) и 0,21 ($p=0,002$) соответственно], тогда как у самцов из других групп и самок активность данного гена значимо не изменялась на протяжении всего хода эксперимента. Относительный уровень экспрессии гена *Drd5* менялся только у самок. У самок, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке, уровень экспрессии этого гена повышался практически в 4 раза (RQ 3,82, $p=0,005$) через 90 дней после начала эксперимента, а у самок контрольной группы транскрипционная активность гена снижалась в 4 раза через 180 дней эксперимента (RQ 0,25, $p=0,015$). При оценке изменения активности генов, кодирующих рецепторы D2-типа, для генов *Drd3* и *Drd4* выявлено значимое увеличение относительного уровня экспрессии во всех экспериментальных группах, причём как у самцов, так и у самок на 180-е сутки воздействия стрессовых факторов. При этом в контрольной группе активация обоих генов происходила уже через 90 дней только у особей женского пола и сохранялась ещё до 90-х суток, после чего возвращалась к исходному уровню. В клетках крови крыс экспрессия гена *Drd2* не выявлена.

Вывод. Относительный уровень экспрессии генов D1- и D2-подобных рецепторов в клетках периферической крови крыс зависит от типа хронического стресса и имеет выраженный половой диморфизм.

Ключевые слова: хронический стресс, гены дофаминергических рецепторов, относительный уровень экспрессии генов.

*Для переписки: vevaleeva@ya.ru

Поступила 09.08.2021; принята в печать 18.11.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: vevaleeva@ya.ru

Submitted 09.08.2021; accepted 18.11.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Валева Е.В., Семина И.И., Галева А.Г., Мухаметшина А.Д., Мухаметшина Р.Д., Кравцова О.А. Влияние хронического стресса на относительный уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):418–426. DOI: 10.17816/KMJ2022-418.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-418

Effect of chronic stress on the relative level of dopamine receptor gene expression

E.V. Valeeva^{1,2*}, I.I. Semina², A.G. Galeeva^{1,3}, A.D. Mukhametshina¹, R.D. Mukhametshina¹, O.A. Kravtsova¹

¹Kazan (Volga Region) Federal university, Kazan, Russia;

²Kazan state medical university, Kazan, Russia;

³Federal Center for toxicological, radiation, and biological safety — Federal Research Veterinary Institute, Kazan, Russia

Abstract

Background. The regulation of the central dopaminergic system under the influence of chronic stress is disturbed, however, the dynamics of changes in the dopamine receptors expression in the periphery remains poorly understood.

Aim. Evaluation of the different models of chronic stress influence on changes in the relative level of dopamine receptor gene expression in peripheral blood cells of rats during immobilization and intense physical activity.

Material and methods. For 270 days on 88 Wistar rats, the study on the effect of different models of chronic stress on the change in the relative level of *Drd1–5* genes expression was performed in four groups: the first control group; the second group was subjected to intensive physical activity in the “Forced swimming with a load” test (7-minute swimming with a load of 8% of body weight 2 times a week); the third group experienced daily 90-minute immobilization for 14 days; the fourth group had combined exposure of physical activity and immobilization. The relative level of dopamine receptor gene expression was determined by real-time polymerase chain reaction after 90, 180, and 270 days of the experiment in peripheral blood cells of the tail vein. The calculation of the relative level of gene expression was carried out based on the Livak method ($2^{-\Delta\Delta Ct}$); the assessment of the difference significance — using a two-sample t-test for independent samples.

Results. The analysis of the relative level of genes encoding D1-type dopamine receptors expression showed that a decrease in the *Drd1* gene expression level after 90 days of the experiment was detected only in male rats from immobilization stress and control groups [RQ 0.35 ($p=0.003$) and 0.21 ($p=0.002$), respectively], while in males from other groups and females, the activity of this gene did not change significantly throughout the course of the experiment. The relative expression level of *Drd5* gene changed only in female rats. In females subjected to intense physical activity, the level of this gene expression increased almost 4 times (RQ 3.82, $p=0.005$) 90 days after the start of the experiment, and in females of the control group, the transcriptional activity of the gene decreased 4 times after 180 days of the experiment (RQ 0.25, $p=0.015$). When assessing changes in the activity of genes encoding D2-type receptors for the *Drd3* and *Drd4* genes, a significant increase in the relative expression level was revealed in all experimental groups, both in males and females, on the 180th day of exposure to stress factors. At the same time, activation of both genes was occurred after 90 days in the control group only in females and persisted up to another 90 days, after which it returned to the initial level. Expression of the *Drd2* gene wasn't detected in rat blood cells.

Conclusion. The relative level of expression of D1- and D2-like receptor genes in rat peripheral blood cells depends on the type of chronic stress and has pronounced sexual dimorphism.

Keywords: chronic stress, dopaminergic receptor genes, relative level of gene expression.

For citation: Valeeva EV, Semina II, Galeeva AG, Mukhametshina AD, Mukhametshina RD, Kravtsova OA. Effect of chronic stress on the relative level of dopamine receptor gene expression. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(3):418–426. DOI: 10.17816/KMJ2022-418.

Актуальность

В современном мире человечество подвержено стрессу, и если острый (кратковременный) стресс, сопровождающийся процессом синтеза адреналина и норадреналина, может оказывать стимулирующее воздействие на организм, то хроническое воздействие стрессовых факторов, как правило, носит необратимо деструктивный характер [1].

Стресс — комплекс общих неспецифических реакций нейроэндокринной системы организ-

ма в ответ на дисбаланс гомеостаза организма [2]. Любой стресс является адаптивным ответом, контролируемым медиаторами и гормонами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которые работают по принципу прямой и обратной связи [2].

Стресс классифицируют на острый и хронический в зависимости от времени воздействия.

Острый стресс характеризуется тем, что стрессовый фактор активирует гормональную систему ответа на комплекс поведенческих и

физиологических изменений в гораздо более короткий промежуток времени (например, разовая интенсивная физическая активность, отморожение, сильный испуг и др.) [3].

Хронический стресс отличается долговременным воздействием стрессового фактора на организм, к примеру изнурительные физические тренировки без фазы восстановления у спортсменов, что приводит к более выраженному сдвигу гормонального баланса в сторону снижения уровня анаболических гормонов (инсулин, соматотропин, тестостерон и пролактин) и повышению уровня катаболических гормонов (кортизол, глюкокортикоиды, адреналин и норадреналин). Данное нарушение регуляции нейроэндокринной системы приводит к аллостатической нагрузке и, в случае гипо- или гиперактивации, к её перегрузке [4]. При этом хронический стресс способен провоцировать и более серьёзные функциональные изменения, такие как быстрое утомление, развитие депрессии, сердечно-сосудистой патологии и др. [5, 6].

Стрессовые события в первую очередь влияют на уровень синтеза катехоламинов, к которым относится и дофамин, вырабатываемый в чёрной субстанции мезолимбической области и вентральной области среднего мозга. Ответ организма на стресс, прежде всего, будет выражаться в виде изменений дофаминергической нейротрансмиссии, поскольку это позволяет адаптироваться к негативному изменению условий окружающей среды [7].

Дофамин взаимодействует с пятью подтипами метаболитических рецепторов, которые подразделяют на два семейства: D1-подобные (так называемые возбуждающие, D1 и D5) и D2-подобные (так называемые ингибирующие, D2, D3 и D4), которые при активации стимулируют или подавляют активность аденилатциклазы соответственно [8].

В центральной нервной системе дофаминовые рецепторы высокоэкспрессированы, поскольку синтезированный в головном мозге дофамин участвует в важнейших функциях организма: управлении движениями, познании и нейроэндокринной секреции [9]. При остром стрессе увеличиваются уровень дофамина и активность его передачи дофаминергическими нейронами в медиальной префронтальной коре головного мозга. Так, в исследовании E. Azadmarzabadi и соавт. было показано, что профиль экспрессии генов дофаминергических путей различается у людей с разными реакциями на различные типы стрессов по данным опросников: у респондентов с острыми реакциями на стрессовые жизненные ситуации

(кризис или катастрофа) были сверхэкспрессированы гены *DRDI-4* [10]. Авторы косвенно подтвердили данные о том, что у индивидов с низкой стрессоустойчивостью в крови увеличен уровень дофамина [11].

Тем не менее, данные дофаминергической нейротрансмиссии при хроническом стрессе в центральной нервной системе носят противоречивый характер, и практически отсутствуют сведения об изменениях в функционировании дофаминергической системы на периферии [12], где дофаминовые рецепторы экспрессируются, в первую очередь, в почечной ткани и клетках сосудистой сети [8].

Цель

Целью настоящей работы была оценка влияния разных моделей хронического стресса (в условиях иммобилизации и интенсивной физической нагрузки) на изменение относительного уровня экспрессии генов дофаминовых рецепторов в периферической крови крыс.

Материал и методы исследования

Продолжительный 270-суточный эксперимент проводили на 88 крысах линии Вистар, содержащихся в отдельных клетках (54 самца с массой тела в начале эксперимента 256–316 г, в конце — 450–551 г; 34 самки с массой тела в начале эксперимента 202–266 г, в конце — 299–320 г), полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая» (Московская область). До начала эксперимента все грызуны содержались согласно руководству по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33215-2014) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (Страсбург, 1986).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского федерального (Приволжского) университета (протокол №20 от 27 декабря 2019 г.).

Моделирование различных типов хронического стресса начинали в возрасте 90 дней, на момент окончания эксперимента возраст крыс составлял 12 мес. Для моделирования различных типов хронического стресса были сформированы четыре группы животных:

- первая группа — интактные крысы (контроль, n=21, 9 самок и 12 самцов)
- вторая группа — крысы, подвергавшиеся стрессу в тесте «Вынужденное плавание с грузом», моделирующем интенсивную физическую активность (n=19, 7 самок и 12 самцов);

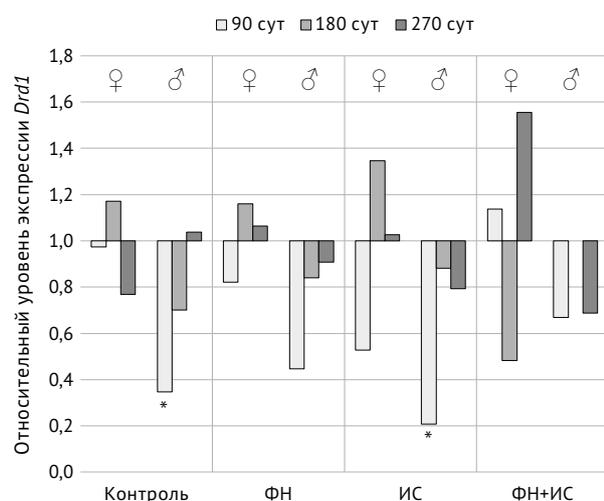


Рис. 1. Изменение относительного уровня экспрессии гена дофаминового рецептора 1-го типа (*Drd1*) в крови у самок и самцов крыс в контрольной группе и группах, подвергавшихся физической нагрузке (ФН), иммобилизационному стрессу (ИС) и комбинированному воздействию стрессовых факторов на 90, 180 и 270 сут от начала наблюдения. Уровень p отмечен звёздочкой: * $p \leq 0,005$

– третья группа — животные, подвергавшиеся иммобилизационному стрессу ($n=22$, 7 самок и 15 самцов);

– четвёртая группа — крысы, которые подвергались комплексной, физической и иммобилизационной нагрузке ($n=26$, 11 самок и 15 самцов).

1. Моделирование хронического стресса. Хронический стресс, вызванный интенсивной физической нагрузкой, моделировали с использованием теста «Вынужденное плавание с грузом» в водном бассейне (НПК «Открытая наука», Россия; $d=150$ см, $h=60$ см; продолжительность плавания — 7 мин, с грузом 8% массы тела) с периодичностью 2 раза в неделю в течение 270 сут [13, 14].

Хронический иммобилизационный стресс у крыс вызывали ежедневной 90-минутной иммобилизацией на протяжении 14 дней каждые 90 дней в специальном пенале-фиксаторе ($16,5 \times 5,5$ см) перед очередной точкой забора крови [15].

При комбинированном воздействии крыс из второй и третьей групп подвергали стрессовым факторам в те же временные точки, однако иммобилизацию крысам в день вынужденного плавания с грузом не проводили.

2. Выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) и получение комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК). Для выделения РНК проводили забор крови из хвостовой вены крыс (с антикоагулянтом — 0,5 мМ эти-

лендиаминтетрауксусной кислотой) в начале эксперимента, далее через 90, 180 и 270 дней исследования на следующий день после воздействия стрессовых факторов. После отделения сыворотки из 150 мкл форменных элементов крови получали суммарный препарат РНК с использованием набора ExtractRNA (Евроген, Россия) с последующим синтезом кДНК (MMLV RT kit; Евроген, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

3. Определение относительного уровня экспрессии генов. Оценку относительного уровня экспрессии генов проводили на основе данных, полученных методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием зондов TaqMan [*Drd1* (кат. №Rn03062203), *Drd2* (кат. №Rn00561126), *Drd3* (кат. №Rn00567568), *Drd4* (кат. №Rn00564071), *Drd5* (кат. №Rn00562768)] согласно инструкции фирмы-производителя (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве референсного гена использовали ген *Gapdh* (кат. №Rn01775763).

4. Статистическая обработка полученных данных проведена с применением общепринятых методик при помощи программы Jamoviv 1.6 (www.jamovi.org, Сидней, Австралия). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Расчёт относительного уровня экспрессии генов выполняли на основе метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [16]. При оценке динамики относительного уровня экспрессии генов применяли двухвыборочный t-критерий для независимых выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ изменения активности генов дофаминовых рецепторов под действием различных типов хронического стресса проводили отдельно для самок и самцов, поскольку известно, что самки и самцы по-разному реагируют на острые и хронические стрессоры из-за гормональных особенностей [17]. Экспрессии гена *Drd2* в клетках периферической крови крыс не было выявлено.

При анализе активности генов, кодирующих дофаминовые рецепторы D1-типа, только у самцов, подвергавшихся иммобилизации, и контрольной группы показано снижение относительного уровня экспрессии гена *Drd1* через 90 дней эксперимента [RQ 0,35 ($p=0,003$) и 0,21 ($p=0,002$) соответственно], тогда как у самцов из других групп и самок активность данного гена значимо не изменялась на протяжении всего хода эксперимента (рис. 1).

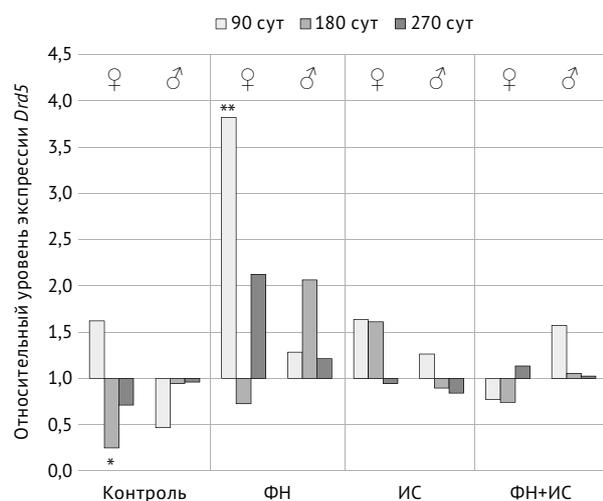


Рис. 2. Изменение относительного уровня экспрессии гена дофаминового рецептора 5-го типа (*Drd5*) в крови у самок и самцов крыс в контрольной группе и группах, подвергавшихся физической нагрузке (ФН), иммобилизационному стрессу (ИС) и комбинированному воздействию стрессовых факторов на 90, 180 и 270 сут от начала наблюдения. Уровень *p* отмечен звёздочками: **p* ≤ 0,05, ***p* ≤ 0,005

Относительный уровень экспрессии другого гена, относящегося к классу D1-подобного рецептора, гена *Drd5*, изменялся только у самок. В частности, через 90 дней у самок, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке, уровень экспрессии повышался практически в 4 раза (RQ 3,82, *p*=0,005) по сравнению с начальными значениями транскрипционной активности. У самок же из интактной группы относительный уровень экспрессии снижался в 4 раза через 180 дней эксперимента (RQ 0,25, *p*=0,015; рис. 2).

При оценке изменения активности генов, кодирующих рецепторы D2-типа, для *Drd3* и *Drd4* выявлено значительное увеличение относительного уровня экспрессии во всех экспериментальных группах, причём как у самцов, так и у самок. При этом в контрольной группе активация обоих генов происходила уже через 90 дней и наблюдалась только у особей женского пола (рис. 3, 4).

Отмечена динамика изменения профиля транскрипционной активности генов D2-подобных рецепторов в экспериментальных группах. Воздействие как отдельных изучаемых стрессовых факторов, так и при их комбинации через 180 дней приводило к значимой гиперэкспрессии генов *Drd3* и *Drd4*. При этом у самок, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке и иммобилизационному стрессу, зарегистрирована значительная гиперэкспрессия по гену *Drd4* [RQ 56,9 (*p*=0,0004) и 134,24

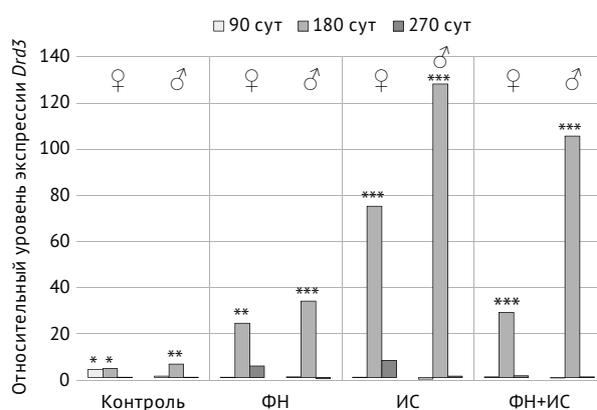


Рис. 3. Изменение относительного уровня экспрессии гена дофаминового рецептора 3-го типа (*Drd3*) в крови у самок и самцов крыс в контрольной группе и группах, подвергавшихся физической нагрузке (ФН), иммобилизационному стрессу (ИС) и комбинированному воздействию стрессовых факторов на 90, 180 и 270 сут от начала наблюдения. Уровень *p* отмечен звёздочками: **p* ≤ 0,05, ***p* ≤ 0,005, ****p* ≤ 0,001

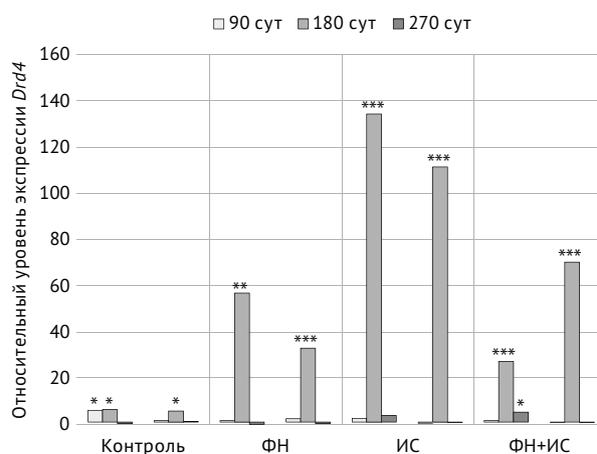


Рис. 4. Изменение относительного уровня экспрессии гена дофаминового рецептора 4-го типа (*Drd4*) в крови у самок и самцов крыс в контрольной группе и группах, подвергавшихся физической нагрузке (ФН), иммобилизационному стрессу (ИС) и комбинированному воздействию стрессовых факторов на 90, 180 и 270 сут от начала наблюдения. Уровень *p* отмечен звёздочками: **p* ≤ 0,05, ***p* ≤ 0,001, ****p* ≤ 0,0001

(*p*=1,07×10⁻⁷) соответственно], а у самцов этих же групп — гиперэкспрессия по гену *Drd3* [RQ 34,17 (*p*=2,71×10⁻⁵) и 128,23 (*p*=5,60×10⁻¹⁴) соответственно]. В группе с комбинированным воздействием стрессовых факторов у самцов гиперэкспрессия по генам *Drd3* и *Drd4* значимо превышала уровень значений экспрессии этих генов у самок [RQ 105,69 (*p*=2,60×10⁻⁸) и 70,15 (*p*=1,67×10⁻⁶) для гена *Drd3* соответственно; RQ 29,35 (*p*=7,57×10⁻⁵) и 27,23 (*p*=0,0001) для гена *Drd4* соответственно] (см. рис. 3, 4).

В группе контроля как у самцов, так и у самок отмечена одинаковая динамика изменения

активности генов *Drd3* и *Drd4*. У самок относительный уровень экспрессии этих генов повышался через 90 дней эксперимента [RQ 4,60 ($p=0,02$) и 6,15 ($p=0,009$) соответственно], и эта активность сохранялась ещё до 180-го дня эксперимента [RQ=4,94 ($p=0,04$) и 6,38 ($p=0,05$) соответственно], возвращаясь к первоначальному уровню только через 270 дней. У самцов же происходила постепенная активация обоих генов, достигая максимума к 180-м суткам эксперимента [RQ 6,92 ($p=0,003$) и 5,73 ($p=0,02$) соответственно], с возвращением к первоначальному уровню через 270 дней (см. рис. 3, 4).

Таким образом, при воздействии различных типов хронического стресса возникает различный ответ в активации D1-подобных дофаминовых рецепторов в зависимости от половой принадлежности, а также синергизм в изменении относительного уровня экспрессии генов D2-подобных рецепторов.

Обсуждение

В данной работе была проведена оценка изменения относительного уровня экспрессии генов дофаминовых рецепторов в клетках крови крыс, подвергавшихся разным типам хронического стресса в течение 270 дней.

В качестве моделей хронического стресса были выбраны иммобилизация животных, интенсивная физическая нагрузка в виде плавания с грузом, а также их комбинированное воздействие. Выбор данных моделей был обусловлен тем, что иммобилизацию принято считать комплексным стрессором, так как во время иммобилизации в ходе попытки борьбы за освобождение животное испытывает интенсивную психическую и физиологическую нагрузку [15].

В тесте «Вынужденное плавание с грузом» при низкой температуре воды (20–21 °C) крысы подвергаются тяжёлому виду стресса, характеризующегося катаболизмом белков и окислительным стрессом, развитием дисгомеостаза, приводящим впоследствии к клеточной гибели [18, 19]. При этом мобилизуется катехоламинергическая система в отдельных структурах мозга, активируется нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, включается компенсаторно-приспособительный механизм в виде изменения биохимических и гормональных показателей [20, 21].

В собственном исследовании во всех экспериментальных группах крыс в клетках цельной крови выявлена экспрессия генов всех подтипов дофаминовых рецепторов (*Drd1–5*), за исключением гена *Drd2*. При этом обнаружен половой диморфизм экспрессии генов в испы-

туемых и контрольной группах, причём для генов, кодирующих D1- и D2-подобные рецепторы, выявлена разная динамика изменения активности генов. Так, у самцов, подвергавшихся иммобилизации, наиболее выраженное снижение относительного уровня экспрессии *Drd1* было показано через 90 дней, однако при повторном воздействии иммобилизации на 180-е и 270-е сутки уровень активности возвращался практически к первоначальному, то есть до начала эксперимента. Возможно, это происходит из-за адаптации организма путём изменения аллостатического состояния при столкновении с повторным хроническим стрессором.

В ряде исследований также показано снижение уровня матричной РНК (мРНК) гена *Drd1* в прилежащем ядре при материнской депривации и воздействии непредсказуемого стресса [22]. Полагаем, что такое различие обусловлено несколькими причинами. Синтез и высвобождение дофамина регулируются половыми гормонами [23–25]. Относительные уровни экспрессии генов дофаминовых рецепторов *Drd3* и *Drd4* демонстрировали схожий профиль изменений через 180 дней эксперимента у самок и самцов, подвергнутых принудительному плаванию, иммобилизационному стрессу и комбинированному воздействию данных стрессоров, где уровень их значимо повышался. И напротив, в исследовании I.L. Kovalenko и соавт. у мышей в отдельных областях головного мозга таких значимых изменений в уровне экспрессии генов *Drd3–5* не было при воздействии хронического социального стресса, однако значимо уменьшалась экспрессия гена *Drd1* в полосатом теле и гена *Drd2* в ядре шва среднего мозга [26]. Таким образом, мы предполагаем, что различные модели хронического стресса могут по-разному влиять на экспрессию генов дофаминергических рецепторов как в центральной нервной системе, так и на периферии у грызунов.

По данным E. Azadmarzabadi, изменение уровня экспрессии рецепторов нейромедиаторов в головном мозге положительно коррелирует с уровнем их экспрессии в клетках периферической крови, в частности в лимфоцитах [10]. Однако в другой работе G.P. Kirillova и соавт. было продемонстрировано, что уровень мРНК генов *Drd3* и *Drd4* в мононуклеарах соответствует таковому в клетках головного мозга, тогда как уровень экспрессии генов *Drd2* и *Drd5* был значимо снижен [27]. В собственной работе корреляции экспрессии генов крови со структурами головного мозга не было показано. По этой причине вопрос о взаимосвязи данных

структур остаётся открытым и требует дальнейших экспериментов.

Y. Li и соавт. было показано на трансгенных линиях репортёрных мышей по дофаминовому рецептору D3, что самки и самцы различаются по уровню экспрессии дофаминовых рецепторов: в прилежащем ядре у самцов обнаружена высокая коэкспрессия мРНК рецепторов D3/D1 и D3/D2 на 35-е и 70-е постнатальные сутки, а самки только на 35-е постнатальные сутки имели более высокую коэкспрессию мРНК рецепторов D3/D2 по сравнению с самцами [28]. Данный факт подтверждает собственные выводы о различной толерантности экспрессии генов дофаминовых рецепторов в ответ на стресс у особей разного пола.

Необходимо подчеркнуть, что при долгом испытываемом стрессе часто развивается депрессивное состояние [7]. Так, в исследовании у больных депрессивными расстройствами была показана гиперэкспрессия гена *DRD4* в базальном ядре миндалина у относительно здоровых людей [29]. Возможно, что собственные результаты демонстрируют развитие у крыс тревожно-депрессивного состояния через 180 дней эксперимента за счёт истощения иммунной системы после стрессовых воздействий, однако ближе к 270-му дню исследования у крыс развивалась адаптация к неизбежным стрессорам.

К тому же в научной литературе было показано, что дофамин по-разному активизирует различные области в стриатуме в зависимости от вида стресса. Так, острый и повторяющийся стресс активизирует всю дофаминергическую систему, главным образом в дорсальном стриатуме, а в случае депрессии, вызванной хроническим стрессом, наоборот, притупляет передачу дофамина в нейронах вентромедиального стриатума [12, 30]. Предполагают, что разные системы так опосредуют ответ дофаминергической системы на реакцию стресса, который меняется в зависимости от продолжительности воздействия стресса и тревоги (острый повторяющийся стресс) по сравнению с депрессией (хронический стресс) [11]. Это подтверждает выводы о том, что даже разные модели хронического стресса по-разному влияют на ответ нейротрансмиттерных систем периферической и центральной нервной системы.

Согласно приведённым ранее работам, уровень экспрессии генов дофаминергических рецепторов варьирует в зависимости от типа тканей и органов. Несмотря на существующую корреляцию экспрессии генов периферических дофаминовых рецепторов с аналогичными генами центральной нервной системы, необхо-

димы дальнейшие исследования для понимания данной взаимосвязи.

Выводы

1. Оценка влияния факторов хронического стресса в течение 270 сут, таких как интенсивная физическая нагрузка в виде плавания с грузом, повторяющаяся иммобилизация (долговременный дистресс) каждые 90 дней и их комбинированное воздействие, на относительный уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов бывает информативной в разный период воздействия стрессовых факторов.

2. Различные типы хронического стресса влияют по-разному на уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов D1–5 в клетках периферической крови у самок и самцов крыс. Тем самым, определение транскрипционной активности генов дофаминовых рецепторов в клетках крови можно использовать в качестве маркера при оценке дисгомеостаза, вызываемого хроническим стрессом.

Участие авторов. Е.В.В. — проведение исследования, поиск литературных источников, сбор и статистическая обработка материала, анализ результатов, написание и редактирование рукописи; И.И.С. — редактирование окончательного варианта рукописи; А.Г.Т., А.Д.М. и Р.Д.М. — помощь в проведении исследования; О.А.К. — руководство исследованием, редактирование окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-34-90171.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека. *Экологическая генетика*. 2018;16(1):4–26. [Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological Genetics*. 2018;16(1):4–26. (In Russ.)] DOI: 10.17816/ecogen1614-26.
2. Everly JrGS, Rosenfeld R. *The nature and treatment of the stress response: A practical guide for clinicians*. Springer Science & Business Media; 2012. 232 p.
3. Кузнецов С.Л., Капитонова М.Ю., Дегтярь Ю.В., Загребин В.Л. Стресс и нейроэндокринная система: современные морфофункциональные аспекты. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2008;(2):10–15. [Kuznetsov SL, Kapitonova MYu, Degtyar YuV, Zagrebin VL. Stress and neuroendocrine system: modern morphological and functional aspects. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2008;(2):10–15. (In Russ.)]
4. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cogni-

tion. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):2–16. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.

5. Wang X, Xu J, Wang Q, Ding D, Wu L, Li Y, Wu C, Meng H. Chronic stress induced depressive-like behaviors in a classical murine model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res.* 2020;399:112816. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112816.

6. Chauvet-Gelinier JC, Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(1):6–12. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.09.002.

7. Baik JH. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med.* 2020;52(12):1879–1890. DOI: 10.1038/s12276-020-00532-4.

8. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998;78(1):189–225. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.

9. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology.* 1996;35(11):1503–1519. DOI: 10.1016/S0028-3908(96)00100-1.

10. Azadmarzabadi E, Haghghatfard A, Mohammadi A. Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway. *Psychogeriatrics.* 2018;18(3):190–201. DOI: 10.1111/psyg.12312.

11. Bloomfield MAP, McCutcheon RA, Kempton M, Freeman TP, Howes O. The effects of psychosocial stress on dopaminergic function and the acute stress response. *Elife.* 2019;8:e46797. DOI: 10.7554/elife.46797.

12. Holly EN, Miczek KA. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology.* 2016;233(2):163–186. DOI: 10.1007/s00213-015-4151-3.

13. Beaton JR, Feleki V. Effect of diet and water temperature on exhaustion time of swimming rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1967;45(2):360–363. DOI: 10.1139/y67-042.

14. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Семёнов Х.Х., Станкова Н.В., Болотова В.Ц. *Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Методические рекомендации.* М.: Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 2017. 133 с. [Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, Berzin IA, Kapanadze GD, Fokin YuV, Semenov KhKh, Stankova NV, Bolotova VTs. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'. Metodicheskie rekomendatsii.* (Biomedical (preclinical) study of drugs affecting physical performance. Methodological recommendations.) Moscow: Nauchnyy tsentr biomeditsinskikh tekhnologiy Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva; 2017. 133 p. (In Russ.)]

15. Bhatia N, Jaggi AS, Singh N, Anand P, Dhawan R. Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis. *J Nat Med.* 2011;65(3–4):532–543. DOI: 10.1007/s11418-011-0535-9.

16. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCT} method. *Methods.* 2001;25(4):402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.

17. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 2011;14(6):677–683. DOI: 10.1038/nn.2834.

18. Voltarelli FA, Gobatto CA, de Mello MAR. Minimum blood lactate and muscle protein of rats during swimming exercise. *Biol Sport.* 2008;25(1):23–34.

19. Ammar A, Trabelsi K, Boukhris O, Glenn JM, Bott N, Masmoudi L, Hakim A, Chtourou H, Driss T, Hoekelmann A, El Abed K. Effects of aerobic-, anaerobic- and combined-based exercises on plasma oxidative stress biomarkers in healthy untrained young adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):2601. DOI: 10.3390/ijerph17072601.

20. Fernandez JL. Analysis of the cold-water restraint procedure in gastric ulceration and body temperature. *Physiol Behav.* 2004;82:827–833. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.06.016.

21. Валеева Е.В., Валеева И.Х., Семина И.И., Никитин Д.О., Мухамеджанова А.Г., Мухаметшина А.Д., Кравцова О.А. Влияние хронического стресса на биохимические показатели у крыс разного возраста. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова.* 2020;16(3):18–24. [Valeeva EV, Valeeva IKH, Semina II, Nikitin DO, Mukhamedzhanova AG, Mukhametshina AD, Kravtsova OA. The effect of chronic stress on biochemical parameters in rats of different ages. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im YuA Ovchinnikova.* 2020;16(3):18–24. (In Russ.)]

22. Zhang Y, Zhu X, Bai M, Zhang L, Xue L, Yi J. Maternal deprivation enhances behavioral vulnerability to stress associated with miR-504 expression in nucleus accumbens of rats. *PLoS One.* 2013;8(7):e69934. DOI: 10.1371/journal.pone.0069934.

23. Calipari ES, Juarez B, Morel C, Walker DM, Cahill ME, Ribeiro E, Roman-Ortiz C, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Han MH, Nestler EJ. Dopaminergic dynamics underlying sex-specific cocaine reward. *Nat Commun.* 2017;8:13877. DOI: 10.1038/ncomms13877.

24. Andersen SL, Rutstein M, Benzo JM, Hostetter JC, Teicher MH. Sex differences in dopamine receptor overproduction and elimination. *Neuroreport.* 1997;8(6):1495–1497. DOI: 10.1097/00001756-199704140-00034.

25. Orendain-Jaime EN, Ortega-Ibarra JM, López-Pérez SJ. Evidence of sexual dimorphism in D1 and D2 dopaminergic receptors expression in frontal cortex and striatum of young rats. *Neurochem Int.* 2016;100:62–66. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.09.001.

26. Kovalenko IL, Smagin DA, Galyamina AG, Orlov YL, Kudryavtseva NN. Changes in the expression of dopaminergic genes in brain structures of male mice exposed to chronic social defeat stress: an RNA-Seq study. *Mol Biol (Mosk).* 2016;50(1):161–163. DOI: 10.1134/S0026893316010088.

27. Kirillova GP, Hrutkay RJ, Shurin MR, Shurin GV, Tourkova IL, Vanyukov MM. Dopamine receptors in human lymphocytes: radioligand binding and quantitative RT-PCR assays. *J Neurosci Methods.* 2008;174(2):272–280. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.07.018.

28. Li Y, Kuzhikandathil EV. Molecular characterization of individual D3 dopamine receptor-expressing cells isolated from multiple brain regions of a novel mouse model. *Brain Struct Funct.* 2012;217(4):809–833. DOI: 10.1007/s00429-012-0383-8.

29. Xiang L, Szebeni K, Szebeni A, Klimek V, Stockmeier CA, Karolewicz B, Kalbfleisch J, Ordway GA. Dopamine receptor gene expression in human amygdaloid nuclei: elevated D4 receptor mRNA in major depression. *Brain Res.* 2008;1207:214–224. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.02.009.

30. Valenti O, Cifelli P, Gill KM, Grace AA. Antipsychotic drugs rapidly induce dopamine neuron depolarization block in a developmental rat model of schizophrenia. *J Neurosci.* 2011;31(34):12330–12338. DOI: 10.1523/jneurosci.2808-11.2011.

Сведения об авторах

Валеева Елена Валерьевна, мл. науч. сотр., центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; асс., каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет; vevaleeva@ya.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Семина Ирина Ивановна, докт. мед. наук, проф., каф. фармакологии, зав. лаб., центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; seminai@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3515-0845>

Галеева Антонина Глебовна, канд. вет. наук, мл. науч. сотр., научно-исследовательская лаборатория «Маркёры патогенеза», ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет; мл. науч. сотр., ФГБНУ Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, ВНИВИ; antonina-95@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2650-6459>

Мухаметшина Альбина Дилюсовна, бакалавр, каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет; albinam1709@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5296-1861>

Мухаметшина Регина Дилюсовна, бакалавр, каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 1709mrd@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5797-993X>

Кравцова Ольга Александровна, канд. биол. наук, доц., каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет; okravz@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4227-008X>

Author details

Elena V. Valeeva, Junior Researcher, Central research laboratory, Kazan State Medical University; Assistant, Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, KFU; vevaleeva@ya.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Irina I. Semina, M.D., Prof., Depart. of Pharmacology, Head, Central research laboratory, Kazan State Medical University; seminai@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3515-0845>

Antonina G. Galeeva, Cand. Sci. (Vet.), Junior Researcher, Open Lab “Markers of Pathogenesis”; Junior Researcher, FSBSI “Federal Center for toxicological, radiation, and biological safety”; antonina-95@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2650-6459>

Albina D. Mukhametshina, Bachelor, Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, KFU; albinam1709@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5296-1861>

Regina D. Mukhametshina, Bachelor, Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, KFU; 1709mrd@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5797-993X>

Olga A. Kravtsova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, KFU; okravz@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4227-008X>

Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации

О.А. Князева^{1*}, Е.А. Киреева², И.Г. Конкина³, С.И. Уразаева²,
Л.М. Газдалиева², Ю.И. Муринов³

¹Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия;

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

³Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Россия

Реферат

Актуальность. Развитие эндогенной интоксикации при лечении онкологической патологии цитостатическими препаратами осложняет целевую терапию, поэтому поиск корректоров этих состояний — актуальная задача. Ранее нами было показано *in vivo* корригирующее действие глюконатов 3d-металлов на гуморальное звено иммунитета при введении широко применяемого цитостатика циклофосфида. Представляет интерес оценка влияния глюконатов 3d-металлов на изменение лейкоцитарных показателей эндогенной интоксикации на фоне действия циклофосфида.

Цель. Оценка действия глюконатов 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) на степень эндогенной интоксикации у мышей на фоне цитостатического действия циклофосфида.

Методы. Эксперимент проводили на белых лабораторных мышках-самцах с массой тела 25–28 г, разделённых на 9 групп [1-я — интактные животные, 2-я — введение циклофосфида без лечения, 3-я — введение циклофосфида и препарата сравнения иммуностимулирующего действия, 4-я — введение циклофосфида и препарата сравнения кальция глюконата, группы 5–9 — введение циклофосфида и глюконатов 3d-металлов (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl и ZnGl соответственно)], по 12 особей в каждой, содержащихся в условиях вивария на стандартном питании. Эндогенную интоксикацию вызывали путём однократного введения циклофосфида. Для коррекции изменений в иммунной системе использовали глюконаты 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) и препараты сравнения (глюкозаминилмурамилдипептид в виде препарата ликопад и кальция глюконат), введение которых начинали через 24 ч после введения цитостатика и далее ежедневно перорально в течение 21 дня. Забор крови проводили на 22-е сутки. Оценка степени эндогенной интоксикации проводили путём определения лейкоцитарных индексов: индекса стрессорной активности, лейкоцитарного индекса интоксикации, ядерного индекса степени эндотоксикоза и индекса сдвига лейкоцитов. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Statistica 10.0. Для расчёта значимости различий между группами применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Изменения считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. После введения животным циклофосфида происходило существенное изменение лейкоцитарной формулы, свидетельствующее об острой интоксикации организма: снижение содержания моноцитов (в 3 раза), сегментоядерных нейтрофилов (в 1,5 раза), увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов (в 2 раза), лимфоцитов (в 1,1 раза). Под действием глюконатов 3d-металлов зарегистрирована коррекция лейкоцитарных индексов, степень которой статистически значимо превышала степень коррекции под действием препаратов сравнения ликопада и глюконата кальция ($p < 0,05$) и составляла, в частности, для глюконата Zn (II) от 45 до 84%, для глюконата Mn (II) — от 44 до 100%.

Вывод. Глюконаты 3d-металлов снижают степень эндогенной интоксикации, вызванной циклофосфидом, увеличивают реактивность фагоцитов и скорость регенерации лейкоцитарного звена; по эффективности глюконаты 3d-металлов могут быть расположены в следующем порядке (соответственно металлу): Mn > Zn > Cu > Co > Fe.

*Для переписки: olga_knyazeva@list.ru

Поступила 30.07.2021; принята в печать 21.10.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: olga_knyazeva@list.ru

Submitted 30.07.2021; accepted 21.10.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, циклофосфамид, лейкоцитарные индексы, иммунокоррекция, глюконаты 3d-металлов.

Для цитирования: Князева О.А., Киреева Е.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Газдалиева Л.М., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):427–433. DOI: 10.17816/KMJ2022-427.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-427

Effect of 3d-metal gluconates on leukocyte parameters of endogenous intoxication

O.A. Knyazeva^{1*}, E.A. Kireeva², I.G. Konkina³, S.I. Urazaeva², L.M. Gazdalieva², U.I. Murinov³

¹Bashkir State University, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Abstract

Background. The development of endogenous intoxication in the treatment of oncological pathology with cytostatic drugs complicates targeted therapy, so the search for correctors of these conditions is an actual task. Previously, we have shown in vivo the corrective effect of 3d-metal gluconates on the humoral link of immunity with the administration of the widely used cytostatic cyclophosphamide. It is of interest to evaluate the effect of 3d-metal gluconates on changes in leukocyte parameters of endogenous intoxication affected by cyclophosphamide.

Aim. Evaluation of the effect of 3d-metal gluconates (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) on the degree of endogenous intoxication in mice against the background of the cytostatic effect of cyclophosphamide.

Material and methods. The experiment was carried out on white laboratory male mice weighing 25–28 g, divided into 9 groups [1 — intact animals, 2 — administration of cyclophosphamide without treatment, 3 — administration of cyclophosphamide and a comparison drug with an immunostimulating effect, 4 — administration of cyclophosphamide and the comparison drug calcium gluconate, groups 5–9 — administration of cyclophosphamide and gluconates of 3d-metals (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl and ZnGl, respectively)], 12 individuals each, kept in the vivarium conditions on a standard diet. Endogenous intoxication was induced by a single injection of cyclophosphamide. 3d-metal gluconates (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) and comparison drugs (glucosaminylmuramyl dipeptide in the form of Likopid, and calcium gluconate) were used to correct changes in the immune system. The administration of the drugs was started 24 hours after the administration of the cytostatic and then daily orally during 21 days. Blood sampling was performed on the 22nd day. The assessment of the degree of endogenous intoxication was carried out by determining the leukocyte indices: stress activity index, leukocyte intoxication index, nuclear index of the degree of endotoxemia, and leukocyte shift index. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10.0 program. To calculate the significance of differences between groups, the nonparametric Mann–Whitney test was used. Changes were considered significant at $p < 0.05$.

Results. After the administration of cyclophosphamide in animals, a significant change in the leukocyte formula, which indicates an acute intoxication of the body, was observed: there was a decrease in the content of monocytes (3 times), segmented neutrophils (1.5 times), an increase in stab neutrophils (2 times), lymphocytes (1.1 times). The intake of 3d-metal gluconates led to the correction of leukocyte indices, the degree of which statistically significantly exceeded the degree of correction by the comparison drugs Licopid and Calcium gluconate ($p < 0.05$), and for Zn (II) gluconate it was from 45 to 84%, for Mn (II) gluconate — from 44 to 100%.

Conclusion. Gluconates of 3d-metals reduce the degree of endogenous intoxication caused by cyclophosphamide, increase the reactivity of phagocytes and the regeneration rate of the leukocyte link. In terms of efficiency, 3d-metal gluconates can be arranged in the following order (according to metals): Mn > Zn > Cu > Co > Fe.

Keywords: endogenous intoxication, cyclophosphamide, leukocyte indices, immunocorrection, 3d-metal gluconates.

For citation: Knyazeva OA, Kireeva EA, Konkina IG, Urazaeva SI, Gazdalieva LM, Murinov UI. Effect of 3d-metal gluconates on leukocyte parameters of endogenous intoxication. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(3):427–433. DOI: 10.17816/KMJ2022-427.

Актуальность

Лечение онкологической патологии цитостатическими препаратами часто сопровождается развитием эндогенной интоксикации [1, 2]. Она бывает следствием таких деструктивных про-

цессов, как интенсификация свободнорадикального окисления и лавинообразное ускорение мембранодеструкции, что ведёт к токсинобразованию и срыву компенсаторных возможностей органов детоксикации. При недостатке

факторов, осуществляющих репарацию, клетка оказывается неспособной устранить возникшие повреждения и вступает в апоптоз [2]. Для снижения степени эндогенной интоксикации при химиотерапии используют иммунокорректирующие препараты [1].

Ряд соединений переходных металлов, в частности 3d-металлов, способен оказывать влияние на систему иммунитета — стимулировать фагоцитарную активность лейкоцитов, регулировать функционирование макрофагов, секрецию цитокинов [3–6]. Как показано в работах [7–9], эффективное антиоксидантное и иммуномодулирующее действие проявляют глюконаты ряда 3d-металлов общей формулы $M(Gl)_2 \cdot 2H_2O$ (MGl), где M — Mn, Fe, Co, Cu, Zn.

Ранее нами было показано *in vivo* корректирующее действие MGl на гуморальное звено иммунитета при введении циклофосамида (ЦФ) [10], который находит широкое применение как в клинической практике, так и в научных разработках для создания моделей индуцированной иммуносупрессии [11]. Представляет интерес оценка влияния MGl на изменение степени эндогенной интоксикации на фоне действия ЦФ.

Одним из достоверных методов оценки реактивности иммунной системы при химиотерапии, позволяющих судить о степени эндогенной интоксикации, служит определение лейкоцитарных индексов в пробах периферической крови [12, 13].

Цель

Целью данного исследования была оценка действия глюконатов 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) на степень эндогенной интоксикации у мышей на фоне цитостатического воздействия ЦФ методом определения лейкоцитарных индексов.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводили на белых беспородных лабораторных половозрелых мышах-самцах с массой тела 25–28 г, содержащихся в условиях вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на стандартном питании (ГОСТ Р50258-92) в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96, ГОСТ 3 51000.4-96; заключение экспертного совета по биомедицинской этике от 25.06.2021).

После окончания эксперимента мышей декапитировали под эфирным наркозом.

В работе использовали: цитостатик ЦФ («Бакстер АГ», Швейцария); иммуностимулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) в виде препарата ликолипид (химическое название [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид) (АО «Пептек», Россия), действующим веществом которого он является; кальция глюконат (раствор для инъекций, АО БИННОФАРМ, Россия; CaGl); глюконаты 3d-металлов (MGl), синтезированные и охарактеризованные комплексом физико-химических методов по методикам, описанным ранее [7].

Животные были разделены на 9 групп по 12 особей в каждой. ЦФ вводили в виде однократной внутривенной инъекции (50 мг/кг) во всех группах животных, за исключением интактных. С целью коррекции изменений в иммунной системе после цитостатического воздействия использовали MGl и препараты сравнения ГМДП и кальция глюконат, введение которых начинали через 24 ч после введения цитостатика и далее ежедневно перорально в течение 21 дня в дозе $1/10 LD_{50}$ желудочным зондом в виде водных растворов. Контрольным интактным животным, а также получившим только ЦФ, вводили соответствующий объем дистиллированной воды.

Распределение животных по группам следующее: 1 — интактные, 2 — введение ЦФ без лечения, 3 — группа сравнения с введением ЦФ и иммуностимулятора ГМДП, 4 — группа сравнения с введением ЦФ и кальция глюконата, группы 5–9 — ЦФ и глюконаты 3d-металлов (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl и ZnGl соответственно).

На 22-е сутки проводили забор крови и приготовление мазков с окраской по Романовскому–Гимзе. Затем определяли лейкоцитарную формулу с последующим расчётом лейкоцитарных индексов. Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали следующие индексы.

1. Индекс стрессорной активности по Л.Х. Гаркави (индекс напряжённости иммунного статуса), отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы: индекс стрессорной активности = лимфоциты / сегментоядерные нейтрофилы. Повышение индекса свидетельствует об эндогенной интоксикации и токсической иммуносупрессии.

2. Лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа в модификации Б.А. Рейса, характеризующий активность процессов фагоцитоза и пролиферации нейтрофилов: лейкоцитарный индекс интоксикации = нейтрофилы / моноциты + лимфоциты + эозинофилы.

Таблица 1. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарную формулу при эндогенной интоксикации мышей циклофосфамидом (ЦФ) (Ме [Q₁–Q₃])

№	Группа, n=12	Эозинофилы	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты
1	Контроль, интактные	0,4 [0,35–0,43]	1,02 [0,9–1,1]	22,7 [20,9–25,1]	74,3 [67,5–81,4]	1,43 [1,22–1,58]
2	Контроль, ЦФ без лечения	0,03 [0,02–0,04] ¹	1,97 [1,8–2,1] ¹	14,9 [13,3–15,9] ¹	86,4 [77,1–91,9] ¹	0,52 [0,47–0,54] ¹
3	ЦФ+ГМДП	0,81 [0,78–0,83] ^{1,2,4,5,7,8}	0,38 [0,36–0,45] ^{1,2,4–9}	16,3 [15,6–18,3] ^{1,2,5,9}	79,4 [75,0–89,3]	0,61 [0,56–0,66] ^{1,2,4–9}
4	ЦФ+CaGl	0,4 [0,38–0,44] ^{2,5–9}	0,2 [0,17–0,22] ^{1,2,5–8}	16,6 [14,8–17,9] ^{1,2,5,9}	79,0 [73,2–85,3]	1,2 [1,12–1,30] ^{1,2,5–9}
5	ЦФ+MnGl	1,01 [0,92–1,09] ^{1,2,6,7,9}	1,22 [1,13–1,28] ^{1,2,6–9}	23,1 [20,5–23,9] ^{2,6–9}	77,0 [69,0–79,2] ²	1,81 [1,64–2,01] ^{1,2,6,7,9}
6	ЦФ+FeGl	0,78 [0,73–0,87] ^{1,2,7,8}	0,91 [0,86–1,11] ^{2,7–9}	16,6 [16,3–17,8] ^{2,9}	76,1 [71,3–84,1] ^{2–6}	2,63 [2,4–2,8] ^{1,2,8}
7	ЦФ+CoGl	0,51 [0,46–0,55] ^{1,2,8,9}	0,78 [0,74–0,86] ^{1,2,9}	18,0 [16,8–19,4] ^{1,2}	76,6 [71,2–84,1] ²	2,78 [2,54–2,98] ^{1,2,8,9}
8	ЦФ+CuGl	0,98 [0,8–1,0] ^{1,2,9}	0,82 [0,74–0,87] ^{1,2,9}	17,9 [17,1–19,6] ^{1,2}	79,4 [73,9–83,9]	1,76 [1,62–1,96] ^{1,2,9}
9	ЦФ+ZnGl	0,78 [0,73–0,87] ^{1,2}	0,21 [0,19–0,23] ^{1,2}	19,1 [18,3–20,6] ^{1,2}	78,8 [70,3–84,6]	2,39 [2,19–2,62] ^{1,2}

Примечание: ^{1–9}различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группами 1–9; ГМДП — глюкозаминилмурамилдипептид.

Данный индекс снижается в фазу иммуносупрессии.

3. Ядерный индекс степени эндотоксикоза, характеризующий скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле: ядерный индекс степени эндотоксикоза = моноциты + палочкоядерные нейтрофилы / сегментоядерные нейтрофилы. Этот индекс увеличивается в острой фазе интоксикации вследствие цитолиза сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов.

4. Индекс сдвига лейкоцитов, характеризующий отношение гранулоцитов к агранулоцитам. Уменьшение данного индекса свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Для расчёта значимости различий между группами применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Изменения считали значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Как показали проведённые исследования, после однократного введения ЦФ в дозе 50 мг/кг происходило существенное изменение лейко-

цитарной формулы, в частности содержание эозинофилов упало более чем в 10 раз, моноцитов — почти в 3 раза, сегментоядерных нейтрофилов — примерно в 1,5 раза. Количество палочкоядерных нейтрофилов, напротив, возросло в 2 раза, лимфоцитов — в 1,1 раза (табл. 1). Такие изменения содержания клеток иммунной системы в крови животных, в частности уменьшение соотношения зрелых и молодых нейтрофилов (так называемый сдвиг лейкоцитарной формулы влево), свидетельствуют об острой интоксикации организма животных.

При введении препарата сравнения ГМДП степень интоксикации несколько снижалась, однако на уровень моноцитов препарат не оказывал существенного влияния. При использовании второго препарата сравнения, CaGl, данный показатель практически нормализовался, но остальные значительно отличались от интактных.

Введение MGl приводило к увеличению содержания моноцитов, эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов и уменьшению палочкоядерных нейтрофилов, что может свидетельствовать о стадии восстановления организма. При использовании всех MGl, за исключением FeGl, зарегистрирована нормализация количества лимфоцитов (статистиче-

Таблица 2. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные индексы при эндогенной интоксикации мышей циклофосфамидом (ЦФ) (Ме [Q₁–Q₃])

№	Группа, n=12	Индекс стрессорной активности	Лейкоцитарный индекс интоксикации	Ядерный индекс степени эндо-токсикоза	Индекс сдвига лейкоцитов
1	Контроль, интактные	3,11 [2,97–3,41]	0,32 [0,29–0,34]	0,09 [0,08–0,11]	0,32 [0,30–0,36]
2	Контроль, ЦФ без лечения	5,82 [5,53–6,19] ¹	0,19 [0,17–0,21] ¹	0,175 [0,15–0,19] ¹	0,21 [0,19–0,22] ¹
3	ЦФ+ГМДП	4,72 [4,3–5,1] ^{1,2,4,5,7-9}	0,21 [0,19–0,24] ^{1,2,5,9}	0,15 [0,14–0,17] ^{1,2,8}	0,22 [0,20–0,24] ^{1,5,8,9}
4	ЦФ+CaGl	4,81 [4,4–5,2] ^{1,2,5,7-9}	0,21 [0,19–0,22] ^{1,2,5,7-9}	0,17 [0,15–0,20] ^{1,5,9}	0,21 [0,19–0,24] ^{1,5,8,9}
5	ЦФ+MnGl	3,29 [2,96–3,64] ^{2,6-9}	0,31 [0,28–0,32] ^{2,6-9}	0,13 [0,12–0,15] ^{1,2,6-8}	0,32 [0,30–0,36] ^{2,6-9}
6	ЦФ+FeGl	4,65 [4,22–4,96] ^{1,2,9}	0,22 [0,20–0,24] ^{1,2,9}	0,165 [0,16–0,18] ^{1,9}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2,9}
7	ЦФ+CoGl	4,2 [3,95–4,74] ^{1,2}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2}	0,165 [0,15–0,18] ^{1,9}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2,9}
8	ЦФ+CuGl	4,33 [3,78–4,53] ^{1,2}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2}	0,185 [0,17–0,20] ^{1,9}	0,26 [0,24–0,27] ^{1,2}
9	ЦФ+ZnGl	3,98 [3,67–4,27] ^{1,2}	0,24 [0,22–0,25] ^{1,2}	0,14 [0,13–0,16] ^{1,2}	0,27 [0,24–0,28] ^{1,2}

Примечание: ¹⁻⁹различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группами 1–9; ГМДП — глюкозаминилмурамил-дипептид.

ских различий по этому показателю с группой интактных животных не обнаружено).

Лейкоцитарные индексы для интактных животных заметно изменялись после применения ЦФ, но под действием MGl происходила коррекция этих значений, степень которой достоверно (p < 0,05) превышала степень коррекции под действием препаратов сравнения ГМДП и CaGl (табл. 2).

Распределение субстанций по эффективности коррекции лейкоцитарных индексов может быть представлено следующим образом.

Индекс стрессорной активности: CaGl < ГМДП < FeGl < CoGl < CuGl < ZnGl < MnGl.

Лейкоцитарный индекс интоксикации: CaGl < ГМДП < FeGl < CoGl < CuGl < ZnGl < MnGl.

Индекс сдвига лейкоцитов: CaGl < ГМДП < FeGl < CoGl < CuGl < ZnGl < MnGl.

Ядерный индекс степени эндотоксикоза: CaG < CuGl < CoGl < FeGl < ГМДП < ZnGl < MnGl.

Анализ представленных рядов и полученных численных значений позволяет сделать вывод о высокой степени иммунокоррекции цитотоксического действия ЦФ при использовании MnGl. Лейкоцитарные индексы при введении данного глюконата корректируются практически до значений, полученных для интактных животных. Возможно, в этом случае имеет значение то обстоятельство, что

Mn-супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксидного анион-радикала, образование которого связано с деструкцией клеточных мембран. Кроме того, известна также роль ионов марганца в активации РНК-полимеразы¹ и некоторых киназ, участвующих в регенеративных внутриклеточных процессах [14, 15].

Заслуживает внимания также степень эффективности глюконатов цинка и меди, что, возможно, связано с цитопротективными свойствами этих металлов, участвующих в защите дезоксирибонуклеиновой кислоты и транскрипционных факторов (p53, Erg, Sp1, NF-κB, AP1) от свободнорадикального повреждения, ингибирования протеиназ и др. [5, 13].

Выводы

1. Глюконаты 3d-металлов оказывают корригирующее влияние на степень эндогенной интоксикации, вызванной цитостатиком циклофосфамидом.

2. Глюконаты 3d-металлов снижают токсическую иммуносупрессию, увеличивают реактивность фагоцитов и скорость регенерации лейкоцитарного звена.

3. Наиболее высокая эффективность выявля-

¹РНК — рибонуклеиновая кислота.

на у глюконата марганца, далее следуют глюконаты цинка и меди.

Участие авторов. Е.А.К. и С.И.У. проводили исследования; И.Г.К. и Ю.И.М. синтезировали глюконаты 3d-металлов, участвовали в обсуждении результатов и написании статьи; Л.М.Г. обеспечивала доставку и содержание экспериментальных животных, отвечала за сбор материала; О.А.К. анализировала результаты, писала статью, руководила работой.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования №АААА-А20-120012090027-6.

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

Благодарности. Выражаем благодарность ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН за предоставленное оборудование для исследования синтезированных глюконатов 3d-металлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борсук О.С., Масная Н.В., Чуринов А.А., Шерстобоев Е.Ю. Доклинические исследования препаратов природного происхождения в условиях цитостатического воздействия. *Биомедицина*. 2010;(2):53–64. [Borsuk OS, Masnaya NV, Churin AA, Sherstoboev EYu. Preclinical investigation of plants drugs in the conditions of cytostatic influence. *Biomeditsina*. 2010;(2):53–64. (In Russ.)]
2. Корчагина Я.А., Долгих Т.И., Долгих В.Т., Ершов А.В. Патогенетические факторы прогрессирования тяжести общего состояния детей с медуллобластомой мозжечка на фоне химиолучевой терапии. *Лабораторная служба*. 2018;7(3):26–31. [Korchagina YA, Dolgikh TI, Dolgikh VT, Ershov AV. Intensification of processes of free radical oxidation and iron metabolism in children with medulloblastoma of the brain due to chemotherapy. *Laboratornaya sluzhba*. 2018;7(3):26–31. (In Russ.)] DOI: 10.17116/labs2018703126.
3. Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 1. Медь. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;(1):15–31. [Skalnaya MG, Skalny AV. Trace elements: the biological role and significance for medical practice. Communication 1. Copper. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015;(1):15–31. (In Russ.)]
4. Jarosz SA. The effect of feed supplementation with a copper-glycine chelate and copper sulphate on selected humoral and cell-mediated immune parameters in broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2018;102:326–336. DOI: 10.1111/jpn.12750.
5. Naase H, Rink L. Signal transduction in monocytes: the role of zinc ions. *Biometals*. 2007;20:579. DOI: 10.1007/s10534-006-9029-8.
6. Taheri M, Bahrami A, Habibi P, Nouri FA. Review on the serum electrolytes and trace elements role in the pathophysiology of COVID-19. *Biol Trace Elem Res*. 2020;199:2475–2481. DOI: 10.1007/s12011-020-02377-4.
7. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е.В., Карачурина Л.М., Зарудий Ф.А., Ионова И.А., Гайфутдинова Р.К., Муринов Ю.И. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) и Zn (II). *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;(1):18–25. [Konkina IG, Ivanov SP, Knyazeva OA, Davydova VA, Vasileva EV, Karachurina LM, Zarudii FA, Ionova IA, Gaifutdinov RK, Murinov YuI. Physicochemical properties and pharmacological activity of MN(II), FE(II), CO(II), CU(II), and ZN(II) gluconates. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2002;(1):18–21. (In Russ.)] DOI: 10.1023/A:1015792623287.
8. Князева О.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на активность антиоксидантных ферментов и окислительные процессы *in vivo* при экспериментальном иммунодефиците. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(4):48–52. [Knyazeva OA, Konkina IG, Urazaeva SI, Murinov YuI. Influence of gluconates of 3d metals on the activity of enzymes and oxidative processes *in vivo* against experimental immunodeficient. *Bashkortostan medical newsletter*. 2018;13(4):48–52. (In Russ.)]
9. Князева О.А., Уразаева С.И., Усачёв С.А., Конкина И.Г. Влияние глюконатов 3d-металлов на поглотительную и метаболическую активность фагоцитов при экспериментальном иммунодефиците. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):220. [Knyazeva OA, Urazaeva SI, Usachev SA, Konkina IG. The effect of gluconates 3d-metals on the absorbing and metabolic activity of phagocytes in the blood of mice in experimental immunodeficiency. *Modern problems of science and education*. 2018;(4):220. (In Russ.)]
10. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М., Муринов Ю.И. Антииммуносупрессивное действие глюконатов 3d-металлов при экспериментальном иммунодефиците. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):255–259. [Knyazeva OA, Urazaeva SI, Konkina IG, Saptarova LM, Gazdaliyeva LM, Murinov Yul. Antiimmunosuppressive effect of 3d-metal gluconates in experimental immunodeficiency. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):255–259. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-255.
11. Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Тройнич Я.Н., Годовалов А.П., Лосева Л.Ф., Ахматова Н.К. Молекулярно-клеточные механизмы коррекции индуцированной введением циклофосфана иммуносупрессии. *Казанская наука*. 2010;(9):832–836. [Lebedinskaya EA, Lebedinskaya OV, Troynich YN, Godovalov AP, Losev LF, Ahmatova NK. Molecular-cellular mechanisms correction of induced immunosuppression. *Kazanskaya nauka*. 2010;(9):832–836. (In Russ.)]
12. Сипливы В.А., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита. *Клінічна хірургія*. 2009;(9):21–26. [Siplivyy VA, Kon' EV, Evtushenko DV. Leukocyte indices in prediction of outcome in peritonitis. *Klinichna khirurgia*. 2009;(9):21–26. (In Russ.)]
13. Lomako VV. Blood leukocyte indices in male rats of different ages. *Adv Gerontol*. 2020;10(2):135–141. DOI: 10.1134/S2079057020020101.
14. Wang C, Guan Y, Lv M, Su X, Huang X, Jiang Z. Manganese increases the sensitivity of the cGAS-STING pathway for double-stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses. *Immunity*. 2018;48(4):675–687. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.017.
15. Wu Q, Xia Z, Min J, Wang F. Manganese homeostasis at the host-pathogen interface and in the host immune system. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;115:45–53. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.12.006.

Сведения об авторах

Князева Ольга Александровна, докт. биол. наук, проф., каф. биохимии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; olga_knyazeva@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1753-4784>

Киреева Елена Альфредовна, асс., каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; kireevarabota@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6289-4722>

Конкина Ирина Григорьевна, канд. хим. наук, доц., ст. научный сотрудник, лаборатория координационной химии, Уфимский институт химии УФИЦ РАН; irkonk@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4159-5867>

Уразаева Сабина Ильясовна, канд. мед. наук, асс., каф. психотерапии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; urazaeva2010@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6417-8671>

Газдалиева Луиза Мавлетовна, канд. мед. наук, асс., каф. биологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; luiza_doc@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3784-5133>

Муринов Юрий Ильич, докт. хим. наук, проф., зав. лабораторией координационной химии, Уфимский институт химии УФИЦ РАН; murinov@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8199-1912>

Author details

Olga A. Knyazeva, M.D., D.Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Biochemistry and Biotechnology, Bashkir State University, Ufa, Russia; olga_knyazeva@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1753-4784>

Elena A. Kireeva, Assistant, Depart. of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; kireeva_rabota@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6289-4722>

Irina G. Konkina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Senior researcher, laboratory of coordination chemistry, Ufa Institute of Chemistry, Ufa, Russia; irkonk@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4159-5867>

Sabina I. Urazaeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Psychotherapy with IDPO course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; urazaeva2010@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6417-8671>

Luiza M. Gazdalieva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; luiza_doc@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3784-5133>

Yuri I. Murinov, D. Sci. (Chem.), Prof., Head, Laboratory of coordination chemistry, Ufa Institute of Chemistry, Ufa, Russia; murinov@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8199-1912>

Морфометрическая характеристика и гистотопография стенок левого предсердия

А.А. Гапонов¹, А.А. Якимов^{1,2*}

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

²Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Актуальность. Знание особенностей анатомии стенок левого предсердия позволит минимизировать осложнения при выполнении операции «лабиринт».

Цель. Выявить общие черты и локальные особенности анатомии передневерхней, латеральной и нижней стенок тела левого предсердия сердца взрослого человека.

Материал и методы исследования. Из 60 препаратов сердца мужчин и женщин 35–89 лет, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца, изготовили 61 гистотопограмму и 180 анатомических срезов стенок левого предсердия. Использовали стереоскопический микроскоп (увеличение $\times 4,7\text{--}15$), гистологический микроскоп (увеличение $\times 40$), программу распознавания изображения. Применяли непараметрический дисперсионный, корреляционный, однофакторный регрессионный анализ. Значимость различий оценивали U-критерием Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медиан.

Результаты. Анатомическими маркерами передневерхней стенки являются компактная группа поперечных волокон миокарда (передний межпредсердный пучок Бахмана) и истонченный участок нижней трети медиальной половины стенки. Особенностью латеральной стенки является группа косопродольных волокон миокарда (левый латеральный гребень). Для нижней стенки была характерна хорошо развитая подэпикардальная клетчатка. Тонкими стенками были передневерхняя в медиальном участке (5130 мкм) и латеральная (5243 мкм). Самой толстой была медиальная треть нижней стенки у венечной борозды (8864 мкм). Эпикард с подэпикардальной клетчаткой в медиальной части нижней стенки был толще (4750 мкм), чем в латеральной (2651 мкм) и передневерхней (2535 мкм) стенках. Миокард передневерхней стенки (2714 мкм) был толще миокарда как латеральной (2213 мкм), так и нижней стенки в её центральном (1947 мкм) и латеральном (1913 мкм) отделах. Медианы толщины эндокарда разных стенок варьировали от 335 до 426 мкм. Толщина стенок в верхней трети зависела, прежде всего, от толщины миокарда, а в нижней трети — от толщины эпикарда с подэпикардальной клетчаткой.

Вывод. Общим для стенок левого предсердия было их утолщение к венечной борозде за счёт подэпикардальной жировой ткани; особенности состояли в том, что стенки левого предсердия различались по толщине и имели уникальный паттерн анатомии миокарда.

Ключевые слова: анатомия сердца, миокард, эпикард, левое предсердие, морфометрия.

Для цитирования: Гапонов А.А., Якимов А.А. Морфометрическая характеристика и гистотопография стенок левого предсердия. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):434–444. DOI: 10.17816/KMJ2022-434.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-434

Morphometric characteristics and histotopography of the left atrium walls

A.A. Gaponov¹, A.A. Yakimov^{1,2*}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

*Для переписки: ayakimov07@mail.ru

Поступила 05.03.2022; принята в печать 20.04.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ayakimov07@mail.ru

Submitted 05.03.2022; accepted 20.04.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. Knowledge of the anatomical features of the left atrium walls will minimize complications during the “Cox-Maze” surgery.

Aim. To clarify common features and local anatomical specificities of the anterosuperior, lateral and inferior walls of the left atrial body of the heart of an adult.

Material and methods. From 60 preparations of the hearts of men and women aged 35–89 years who died from non-cardiac causes, 61 histotopograms and 180 anatomical sections of the left atrium walls were made. A stereoscopic microscope ($\times 4.7$ –15 magnification), a histological microscope ($\times 40$ magnification), and an image recognition program were used. Nonparametric dispersion, correlation, one-way regression analysis were applied. The significance of differences was assessed by the Mann–Whitney U-test. The results were presented as medians.

Results. Anatomical markers of the anterosuperior wall were a compact group of transverse myocardial fibers (anterior interatrial Bachmann bundle) and a thinned section of the lower third of the medial half of the wall. A feature of the lateral wall was a group of oblique myocardial fibers (left lateral ridge). The inferior wall was characterized by well-developed subepicardial tissue. Anteroposterior wall in the medial area (5130 μm) and lateral wall (5243 μm) were thin. The epicardium with subepicardial tissue in the medial part of the inferior wall was thicker (4750 μm) than in the lateral (2651 μm) and anterosuperior (2535 μm) walls. The myocardium of the anteroposterior wall (2714 μm) was thicker than the myocardium of both the lateral (2213 μm) and inferior wall in its central (1947 μm) and lateral (1913 μm) sections. The median thickness of the endocardium of different walls varied from 335 to 426 μm . The wall thickness in the upper third mostly depended primarily on the myocardium thickness, and in the inferior third on the epicardium and subepicardial tissue thickness.

Conclusion. For the walls of the left atrium, their thickening towards the coronary sulcus was common due to the subepicardial adipose tissue. The peculiarities were the differences of the left atrium walls in thickness and their unique pattern of myocardial anatomy.

Keywords: heart anatomy, myocardium, epicardium, left atrium, morphometry.

For citation: Gaponov AA, Iakimov AA. Morphometric characteristics and histotopography of the left atrium walls. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):434–444. DOI: 10.17816/KMJ2022-434.

Актуальность

Левое предсердие (ЛП) представляет собой камеру сердца, которая принимает кровь из лёгочных вен и далее направляет её в левый желудочек. ЛП состоит из трёх основных частей: тела ЛП, левого ушка сердца и преддверия митрального клапана [1, 2]. В современной кардиоморфологии у тела ЛП выделяют передневерхнюю, нижнюю, латеральную, медиальную стенки, а также заднюю стенку, или «крышу» ЛП. Если рассматривать сердце у живого человека, находящегося в ортоградном положении, то передневерхней стенкой будет та, которая обращена в поперечную пазуху перикарда; задняя стенка («крыша»), расположенная между наиболее удалёнными от её центра точками устьев лёгочных вен, обращена к заднему средостению; нижняя стенка — к диафрагме; латеральная стенка — к левому лёгкому; медиальная — к правому предсердию [3]. Место передненижней стенки занимает левое предсердно-желудочковое отверстие.

При изучении стенок ЛП основное внимание уделяют задней, медиальной стенкам и участкам стенок около устьев лёгочных вен. Меньшее количество работ посвящено анатомии других стенок: передневерхней, латеральной и нижней [1, 2]. Есть единичные данные о строении мио-

карда этих стенок ЛП и расположенных в них «слабых местах» (безмышечных и гипомускулярных участках) [1, 2, 4–6]. Насколько нам известно, до настоящего времени не было исследований, направленных на выявление общих закономерностей и специфических особенностей анатомии этих стенок. Детальное морфометрическое исследование локальных особенностей оболочек в каждой из указанных стенок ЛП также не проводили.

Возрастающее в последние годы внимание к анатомии ЛП, прежде всего, связано с развитием интервенционной кардиологии и рентгенэндоваскулярной кардиохирургии. Точные данные о размерах и локализации «слабых мест» стенок тела ЛП позволят свести к минимуму перфорацию этих мест при внутрисердечных манипуляциях. Знание локальных особенностей строения оболочек важно учитывать при установке окклюдера в устье левого ушка сердца для профилактики тромбозов из него, а также выборе способа операции «лабиринт» при хирургическом лечении фибрилляции предсердий.

Цель

Цель исследования — выявить общие черты и локальные особенности анатомии передне-

верхней, латеральной и нижней стенок тела ЛП сердца взрослого человека. Дизайн исследования — поперечное наблюдательное, простое слепое (маскированное). Исследование выполняли на кафедре анатомии человека Уральского государственного медицинского университета (УГМУ) и в лабораториях Уральского федерального университета.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили анатомические препараты сердца мужчин и женщин 35–89 лет (n=60), полученные из патоморфологических отделений клинических баз УГМУ в соответствии с соглашениями о сотрудничестве. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом УГМУ (протокол №3 от 20 ноября 2020 г.).

Критерии включения в выборочную совокупность:

- 1) смерть от причин, не связанных с болезнями сердца;
- 2) внешне обычно сформированное леворасположенное сердце;
- 3) масса сердца 200–400 г.

Критерии исключения:

- 1) при аутопсии желудочков: макроскопические признаки осложнений ишемической болезни сердца, пороков сердца, поражений клапанов сердца, кардиомиопатий, перенесённых операций на сердце;

- 2) инсульт, при котором вскрывали ЛП и/или левое ушко сердца в поисках источника тромбоэмболии;

- 3) технические погрешности: повреждение, деформация стенки ЛП.

Отбор макропрепаратов производил патолог, который руководствовался этими критериями, но в исследовании не участвовал.

После того как макропрепараты были отмыты от сгустков крови и обсушены на воздухе, их взвешивали с точностью до 1 г, штангенциркулем ШЦ-2-250-0,05 измеряли ширину сердца между его лёгочными поверхностями тотчас ниже венечной борозды и параллельно ей и длину желудочкового комплекса от верхушки сердца до крайней правой точки восходящей части аорты. Затем желудочки отсекали тотчас ниже предсердно-желудочковых отверстий, иссекали «крышу» ЛП, расправляли боковые стенки ЛП и препараты погружали в 10% формалин так, чтобы полость ЛП была максимально наполнена фиксатором.

После фиксации материал делили на две группы, по 30 макропрепаратов в каждой. Из препаратов первой группы готовили анато-

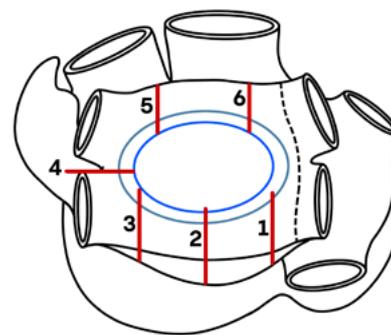


Рис. 1. Места вырезки кусочков для изготовления анатомических срезов стенок левого предсердия (схема, вид со стороны «крыши» левого предсердия). Границы иссечённой «крыши» показаны большим эллипсом, левое предсердно-желудочковое отверстие — малым эллипсом; 1, 2, 3 — соответственно медиальный, средний и латеральный участки нижней стенки; 4 — латеральная стенка; 5, 6 — латеральный и медиальный участки передневерхней стенки

мические срезы. Для этого из шести участков каждого макропрепарата ножом иссекали фрагменты стенок ЛП толщиной 4–5 мм, срезы делали перпендикулярно левому фиброзному кольцу и плоскости стенки ЛП. Каждый срез в расправленном виде помещали для дальнейшей фиксации и хранения в соответствующую ему по размеру ячейку пластикового органайзера, что предотвращало деформацию среза.

Для исследования срезов использовали стереоскопический микроскоп Olympus SZX2-ZB10 с zoom-системой от $\times 0,63$ до $\times 6,3$, окулярами $\times 10$ и объективом DFPL 0,75X-4 (Япония). Препараты рассматривали при общем увеличении от $\times 4,725$ до $\times 15,0$. Для фотографирования и морфометрии использовали тринокуляр SZX2-TR30, цифровую камеру TouPCam U31SPM18000KPA 5.1MP, персональный компьютер и программное обеспечение TouPView 3.5.

На трёх уровнях (в верхней, средней и нижней третях) в шести локализациях (рис. 1) измеряли общую толщину стенки, то есть кратчайшее расстояние от наружной поверхности эпикарда до внутренней поверхности эндокарда, а также толщину эндокарда, миокарда и эпикарда с подэпикардиальной жировой клетчаткой. Всего на трёх уровнях 180 анатомических срезов, сделанных из 30 макропрепаратов, выполнено 2160 измерений.

Из препаратов второй группы готовили гистологические срезы. Для этого вырезали кусочки из передневерхней стенки (n=21), латеральной (n=20) и нижней (n=20) стенок ЛП. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по батарее

изопропанолов, заключали в «Histomix extra» (БиоВитрум, Россия). Срезы толщиной 3 мкм делали на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 (США), окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизону (Лабико, Россия).

Для микроанатомического исследования использовали микроскоп Olympus CX31RTSF (Япония) и цифровую камеру TouPCam U31SPM 18000KPA. В программе ADF Image Capture 4.7 (2019) с помощью опции «сшивка» получали цифровые изображения интересующих полей зрения гистологического препарата (цифровые гистотопограммы, n=61).

Тезаурус статьи.

– Волокна (миокарда) — структурные единицы миокарда, визуально определяемые невооружённым глазом или на макромикроскопическом уровне (при увеличении операционного микроскопа), представляющие собой цепочки сонаправленных кардиомиоцитов, контактирующих друг с другом по типу «конец в конец», расположенных по одной длинной оси и отделённых от таких же цепочек кардиомиоцитов соединительной тканью.

– «Крыша» ЛП — задняя стенка ЛП, ограниченная условными линиями, проходящими через наиболее удалённые друг от друга участки устьев лёгочных вен 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.

– Толщиной эпикарда называли совокупную толщину собственно эпикарда (висцерального листка перикарда) и подэпикардиальных тканей, то есть расстояние от наружной поверхности висцерального листка перикарда до наиболее поверхностных волокон миокарда.

Для статистической обработки результатов и построения диаграмм использовали программу Statistica 13.3 (StatSoft Inc, США). Соответствие распределения значений нормальному закону оценивали с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Если хотя бы в одной из сравниваемых групп распределение отличалось от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (p25, p75), крайних значений. Вычисляли коэффициент вариации CV. Для множественных сравнений использовали H-критерий Краскела–Уоллиса. Если критерий выявлял статистически значимые различия, переходили к процедуре попарного сравнения, для чего использовали U-критерий Манна–Уитни, в противном случае принимали нулевую гипотезу о равенстве средних. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена (Rs). При выявлении



Рис. 2. Гистотопография передневерхней стенки левого предсердия, сагиттальный срез; 1 — эндокард; 2 — передний межпредсердный пучок (Бахмана); 3 — поверхностные группы мышечных волокон, перемежающиеся подэпикардиальной соединительной тканью. Препарат №118. Пикрофуксин по Ван-Гизону

сильной ($R_s > 0,7$) корреляционной связи выполняли простой линейный регрессионный анализ и находили коэффициент детерминации r^2 , что позволяло оценить влияние значений толщины той или иной оболочки на толщину всей стенки. Уровень значимости α принимали равным 0,05, при множественных сравнениях корректировали поправкой Бонферрони.

Результаты

Гистотопография стенок. Стенки тела ЛП различались по выраженности в них миокарда и подэпикардиальной жировой ткани. Подэпикардиальная жировая ткань была максимально развита в нижних отделах нижней стенки, особенно в её медиальной части. В наименьшей степени эта ткань была развита в верхних третях передневерхней и латеральной стенок ЛП. Миокард тела ЛП был организован наиболее сложно в передневерхней стенке (рис. 2). В верхней и средней третях её медиальной части в 93% случаев выявлено компактное скопление поперечных волокон миокарда — пучок Бахмана. В латеральной части поперечные волокна приобретали косую ориентацию.

Глубже массива поперечных волокон находились волокна продольного направления (рис. 3).

В нижней трети этой стенки именно подэндокардиальные продольные волокна составляли основную массу миокарда, тогда как группа поперечных волокон была истончена или вовсе отсутствовала (рис. 4).

В латеральной стенке тела ЛП анатомический паттерн миокарда был наиболее изменчив. В верхней и средней третях этой стенки

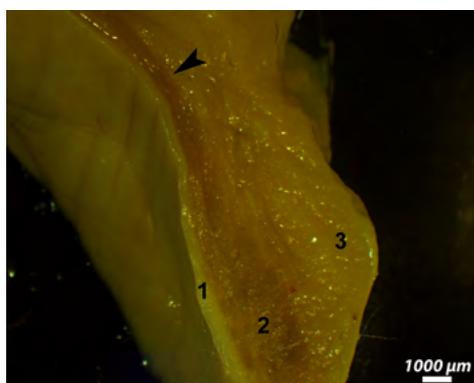


Рис. 3. Строение передневерхней стенки левого предсердия, сагиттальный анатомический срез; 1 — эндокард; 2 — миокард (пучок Бахмана); 3 — подэпикардальная клетчатка. Чёрной стрелкой показаны глубокие продольные волокна миокарда, продолжающиеся на «крышу» левого предсердия. Препарат №133 (сердце мужчины 57 лет). Olympus SZX2-ZB10, об. $\times 0,75$, zoom $\times 0,63$



Рис. 4. Истончённый участок передневерхней стенки левого предсердия («незащищённая пластинка» по W. McAlpine), сагиттальный срез на уровне нижней трети медиальной части стенки; 1 — эндокард; 2 — продольные волокна миокарда; 3 — эпикард. Эллипсом показан безмышечный участок. Препарат №113. Пикрофуксин по Ван-Гизону.

на одной группе препаратов миокард был очень компактен, его волокна были направлены косо-продольно и представляли собой единый мышечный массив, который нельзя было разделить на пучки или слои. На других препаратах волокна миокарда формировали редкие разрозненные пучки, которые шли в разных направлениях.

Миокард нижней стенки был устроен наиболее просто. На всём протяжении вдоль фиброзного кольца здесь был выявлен компактный массив поперечных волокон, который в нижней трети занимал всю толщу стенки от эпикарда до эндокарда. В верхней и средней третях нижней стенки выявлены волокна косо-направления, которые в медиальной части стенки переплетались с нижерасположенными поперечными волокнами. Важно отметить, что описанные скопления волокон миокарда не имели соединительнотканых футляров и не были разделены непрерывными прослойками жировой или рыхлой соединительной ткани, а различались лишь по ориентации волокон.

Морфометрическая характеристика стенок. При сравнении толщины стенок тела ЛП между собой были выявлены различия ($N=9$, $p=0,005$). На основании оценки значимости различий этого параметра с учётом поправки на множественные сравнения выявлено два типа стенок: тонкие и толстые. Тонкими стенками, как правило, были передневерхняя в её медиальном участке ($Me=5130$ мкм) и латеральная ($Me=5243$ мкм, $p=0,45$). Самой толстой была нижняя стенка (рис. 5). Наибольшая вариация значений толщины была характерна для передневерхней стенки ($CV=38$), а также для нижней стенки в её средней ($CV=36,6$) и медиальной ($CV=28,5$) частях.

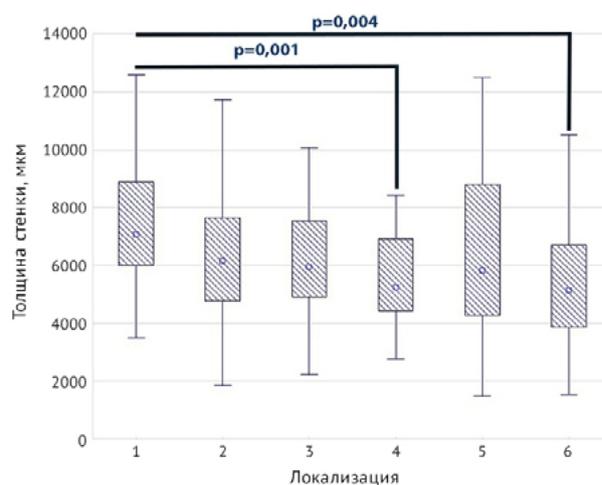


Рис. 5. Толщина стенок левого предсердия в разных локализациях. Локализации обозначены в соответствии с рис. 1. Результаты представлены в виде медиан (точки в «ящиках»), диапазонов $p25-p75$ («ящики») и вариации от минимального до максимального значения («усы»)

При анализе топоспецифических особенностей оболочек ЛП установлено, что толщина эндокарда в разных стенках и локализациях была одинакова ($N=9$; $p=0,119$). Однако выявлены различия толщины эпикарда ($N=18$; $p=0,003$) и миокарда ($N=14$, $p=0,017$) разных стенок в разных локализациях (табл. 1).

Толщина эпикарда медиальной части нижней стенки была больше, чем аналогичный параметр латеральной стенки ($U=255$; $p=0,004$) и передневерхней стенки в её околоушковом (латеральном) ($U=283$; $p=0,02$) и медиальном ($U=195$; $p=0,0002$) отделах. В свою очередь, эпикард передневерхней стенки был толще, чем та же оболочка в центральном ($U=296$ $p=0,023$) и латеральном ($U=279$; $p=0,012$) отде-

Таблица 1. Значения толщины оболочек в разных участках стенок левого предсердия, мкм

Стенка, её участок	Статистический параметр	Эпикард	Миокард	Эндокард
Нижняя стенка, медиальный участок (локализация 1)	Медиана	4750	2250	357
	25-й и 75-й процентиля	2578; 5739	1841; 2984	266; 434
	Крайние значения	1679; 10129	1439; 5082	181; 626
Нижняя стенка, середина (локализация 2)	Медиана	3541	1947	358
	25-й и 75-й процентиля	1879; 5071	1416; 2610	302; 419
	Крайние значения	406; 8480	992; 4688	162; 542
Нижняя стенка, латеральный участок (локализация 3)	Медиана	3793	1918	335
	25-й и 75-й процентиля	2483; 4875	1565; 2644	281; 500
	Крайние значения	738; 7592	637; 4834	204; 610
Латеральная стенка (локализация 4)	Медиана	2651	2213	348
	25-й и 75-й процентиля	1642; 4656	1772; 2665	281; 413
	Крайние значения	663; 6318	943; 3378	201; 561
Передневерхняя стенка, латеральный участок (локализация 5)	Медиана	2535	2714	426
	25-й и 75-й процентиля	1248; 4921	1496; 3302	334; 517
	Крайние значения	386; 15962	948; 6245	212; 621
Передневерхняя стенка, медиальный участок (локализация 6)	Медиана	2167	2676	349
	25-й и 75-й процентиля	933; 3740	2199; 3186	290; 449
	Крайние значения	240; 7000	868; 5425	159; 553

Таблица 2. Значения толщины оболочек левого предсердия на разных уровнях, мкм

Уровень измерения	Статистический параметр	Эпикард	Миокард	Эндокард	Вся стенка
Верхняя треть	Медиана	1153 [#]	1808 ^{**&}	223 [@]	3263
	25-й и 75-й процентиля	841; 1353	1397; 2385	272; 379	2759; 3892
	Крайние значения	312; 1963	932; 2916	223; 559	1387; 4646
Средняя треть	Медиана	2611 ^{*#}	2954 ^{**s}	399 [@]	5832
	25-й и 75-й процентиля	2086; 3441	2389; 3498	340; 450	5012; 7063
	Крайние значения	1242; 5437	1497; 5385	261; 520	2652; 8800
Нижняя треть	Медиана	6640 [*]	2087 ^{s&}	363	8864
	25-й и 75-й процентиля	5401; 7864	1849; 3031	323; 400	7651; 9766
	Крайние значения	2808; 10405	1142; 4179	199; 539	5099; 12806

Примечание: *U=34, p=0,000; #U=35, p=0,000; **U=96, p=0,000; ^sU=240, p=0,002; &U=283, p=0,014; @U=245, p=0,0025, где U — критерий Манна-Уитни.

лах нижней стенки. Миокард передневерхней стенки был толще по сравнению с миокардом как латеральной (U=278; p=0,011), так и нижней стенки в её центральном (U=244; p=0,002) и медиальном (U=284; p=0,014) отделах. Также миокард был толще в медиальной части нижней стенки по сравнению с её центральной частью (U=300; p=0,03).

Медианы толщины всех оболочек значительно различались между собой не только при сравнении разных стенок, но и на разных уровнях в пределах одной и той же стенки (N=69, p=0,000). При сравнении толщины одной и той

же оболочки в верхней, средней и нижней третях стенки установлено, что значения толщины эпикарда (N=73, p=0,000), миокарда (N=29, p=0,000) и эндокарда (N=9, p=0,01) на разных уровнях различались (табл. 2).

Корреляционный и регрессионный анализ. Медианное значение массы сердца составило 356 г (244–400 г), длина и ширина желудочкового комплекса — 101 мм (76–124 мм) и 98 мм (80–123 мм) соответственно. При анализе зависимостей толщины оболочек тела ЛП от размеров сердца существенные корреляционные взаимосвязи выявлены только между

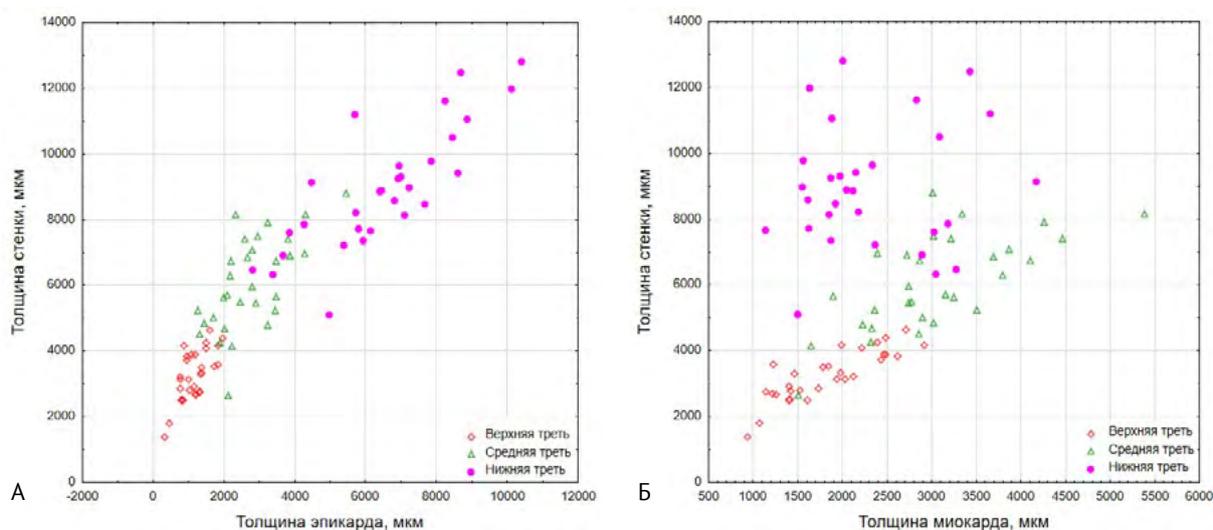


Рис. 6. Зависимость значений толщины стенок левого предсердия от толщины эпикарда (А) и миокарда (Б) в верхней, средней и нижней третях стенок

толщиной миокарда, длиной ($R_s=0,38$) и шириной ($R_s=0,44$) желудочкового комплекса. Для значений толщины стенки ЛП и миокарда также были характерны связи средней силы. Наибольшие R_s обнаружены в корреляционных парах значений толщины передневерхней и латеральной стенок ($R_s=0,61$ и $R_s=0,57$; $p=0,41$), наименьшие были характерны для нижней стенки ($R_s=0,31$). Существенно более сильная корреляционная связь существовала между значениями толщины стенки и эпикарда в одной и той же локализации. Наибольшая зависимость между этими параметрами была характерна для центральной части нижней стенки ($R_s=0,92$), наименьшая ($R_s=0,78$) — для латерального (околоушкового) отдела передневерхней стенки (различия значимы при $p=0,025$).

Для верхней трети стенок была характерна явная зависимость толщины стенок от толщины миокарда ($R_s=0,78$), а в нижней трети стенок основной вклад в толщину вносил эпикард с подэпикардиальной клетчаткой ($R_s=0,91$; рис. 6).

Зависимость между усреднёнными значениями толщины разных участков стенок ЛП (T) и эпикарда (X) описывалась уравнением линейной регрессии, где $T=2756,8+0,9607X$; $r^2=0,84$. Достоверные корреляционные связи между значениями толщины стенок в верхней, средней и нижней третях не обнаружены ($R_s \leq 0,39$). Корреляционные связи между значениями толщины каждой оболочки в каждой трети стенок также не выявлены ($R_s \leq 0,3$). Установлено, что утолщение эпикарда в верхней трети стенки влекло за собой увеличение толщины эндокарда на этом уровне ($R_s=0,42$), при этом связи значений толщины этих оболочек и миокарда

были слабыми. Примечательно, что взаимозависимость толщины эпикарда и эндокарда была специфичной только для верхней трети стенок.

Обсуждение

Принципиально новым в настоящем исследовании по сравнению с другими работами о ЛП, известными нам из литературы, считаем следующее. Впервые на аутопсийном материале комплексно изучены разные участки передневерхней, латеральной и нижней стенок тела ЛП на разных уровнях (верхнем, среднем, нижнем). На анатомических срезах в каждом участке измерены все три оболочки стенки ЛП, на гистотопограммах изучена их микроанатомия. Дополнение анатомических срезов данными, полученными при изучении гистотопограмм, позволило понять, какими тканевыми компонентами и микроанатомическими структурами обусловлены различия значений толщины стенок. Результаты морфометрии сопоставлены между собой, подвергнуты корреляционному и регрессионному анализу.

Сравнив стенки тела ЛП и их различные участки между собой, мы пришли к заключению, что одни стенки можно было условно называть тонкими, другие толстыми. Различия толщины стенок ЛП и их разных участков были показаны в других работах [1, 7–10], но данные, представленные в этих статьях, касались лишь латеральной и задней стенок ЛП, а также зон вокруг устьев лёгочных вен.

Если сопоставить наши данные с результатами морфометрии «крыши» ЛП, которые известны из литературы, очевидно, что «крыша» — самая тонкая стенка тела ЛП. Результаты этого

исследования, будучи проанализированы совместно с данными большинства авторов [7, 11–13], позволяют утверждать, что самый тонкий участок «крыши» расположен по линии, которая проходит по передним точкам устьев верхних лёгочных вен.

Латеральная и особенно передневерхняя стенки отличались выраженной вариабельностью толщины и по сравнению с «крышей» были более толстыми. Однако в определённых местах передневерхняя и латеральная стенки, особенно околоушковая зона, имели безмышечные и гипомускулярные участки [6, 9]. Самой толстой была нижняя стенка, особенно в нижних отделах.

В нашей работе показан большой (до 84%) вклад подэпикардиальной жировой клетчатки в усреднённое значение толщины стенок ЛП. И в передневерхней, и в нижней стенках доля клетчатки увеличивалась сверху вниз. Оценить процентный вклад клетчатки в стенку ЛП можно, если сравнить результаты работ [7] и [11], выполненных на трупном материале. P. Platonov и соавт. (2008) установили, что максимальная толщина стенки была равна $2,9 \pm 1,3$ мм, тогда как по данным D. Sanchez-Quintana и соавт. (2005) толщина той же стенки составляла $6,5 \pm 2,5$ мм и варьировала от 2,8 до 12,0 мм. Различия обусловлены тем, что D. Sanchez-Quintana и соавт. (2005) при измерениях учитывали подэпикардиальный жир, а P. Platonov и соавт. (2008) его из измерений исключали [7, 11].

Подэпикардиальная жировая ткань за счёт выделения адипокинов оказывает местное паракринное, в частности профибротическое действие, способствует ремоделированию миокарда предсердий. Увеличение толщины этой ткани сопровождается изменением секреции адипокинов и влечёт за собой повышенный сердечно-сосудистый риск. С другой стороны, подэпикардиальный жир обеспечивает механическую и термическую защиту кардиомиоцитов, а секретируемый им адипонектин опосредует противовоспалительные эффекты [14]. По этой причине считаем, что при морфометрии структур сердца жировую ткань следует принимать во внимание.

По данным литературы, толщина передневерхней стенки варьировала от 1,5 до 4,8 мм [1] и в самом толстом участке составляла $2,6 \pm 0,85$ мм [12]. Это согласуется с теми значениями, которые были получены в нашем исследовании при измерениях латерального и медиального участков передневерхней стенки и находятся в интервале от 25-го до 75-го перцентилей (см. табл. 1).

В передневерхней стенке обнаружен очень тонкий участок, который, как показало изучение гистотопограмм, мог быть полностью лишён миокарда. Типичной локализацией этой «незащищённой зоны» [1, 4] была нижняя треть, реже средняя треть медиальной половины передневерхней стенки (см. рис. 4). Клиническое значение этого участка состоит в том, что он, как и тонкие места левой половины «крыши» ЛП, представляет собой одно из мест возможной перфорации при выполнении операции «Лабиринт» (Cox-Maze).

Нередко значения толщины передневерхней стенки превышали аналогичные значения, известные из литературы [1, 9, 12]. Это обусловлено двумя анатомическими причинами.

Во-первых, существенный вклад в строение передневерхней стенки вносила подэпикардиальная клетчатка, более всего она была развита в нижней трети латеральной части этой стенки, толщина всего комплекса тканей от эпикарда до эндокарда могла достигать здесь 15,9 мм (см. табл. 1). В медиальном направлении толщина клетчатки несколько уменьшалась. Подэпикардиальная клетчатка играет защитную роль для передневерхней стенки ЛП и проходящей рядом левой венечной артерии, выступая в качестве амортизатора при систолической пульсации корней аорты и лёгочного ствола.

Вторая причина — анатомические компоненты миокарда. На анатомических срезах и гистотопограммах передневерхней стенки ЛП мы обнаружили компактную группу поперечных волокон миокарда — передний межпредсердный пучок (пучок Бахмана). Наши данные о высокой частоте наличия этого пучка полностью согласуются с данными литературы о том, что пучок Бахмана — типичная структура предсердного комплекса [4].

Некоторый вклад в утолщение передневерхней стенки вносили косые волокна миокарда, которые перемежались с волокнами пучка Бахмана, но чаще располагались в верхней трети стенки поверх него. Эти волокна как самостоятельный анатомический компартмент миокарда впервые были описаны J. Perez более 100 лет назад как «септопульмональный пучок» [1, 4]. В латеральном направлении этот пучок расширялся, уплощался, приобретал веерообразный вид, поэтому он вносил наибольший вклад в толщину верхней трети медиальной, но не латеральной части передневерхней стенки тела ЛП.

Независимо от того, была стенка толстой или тонкой, значения толщины одной и той же стенки в верхней, средней и нижней третях различались. Все изученные нами стенки утол-

щались сверху вниз. Большие значения толщины стенок в нижней трети были обусловлены, прежде всего, эпикардом с подэпикардиальной клетчаткой и, в меньшей степени, миокардом. Наибольший вклад подэпикардиальная клетчатка вносила в общий показатель толщины медиального участка нижней стенки в его нижней трети, в области венечной борозды, что согласуется с данными А. Becker (2004). Кроме большого количества жировой клетчатки, утолщение стенки в этой области было связано с тем, что по мере приближения к митральному кольцу миокард нижней стенки всё более отдалялся от эпикарда, а в клетчатке между ними находился конечный, наиболее широкий участок венечного синуса [15]. Участок стенки ЛП, смежный с локализацией венечного синуса, был самым толстым. Это было обусловлено как миокардом, так и обилием «фиброзно-жировой» ткани [11].

На значения толщины нижних отделов нижней стенки влияла и форма, которую имел венечный синус на поперечном сечении. В сердцах, у которых венечный синус был уплощён в верхненижнем (базоапикальном) направлении, стенка была более толстой, чем там, где синус был уплощён в переднезаднем направлении. Вариации положения огибающей артерии рядом с венечным синусом также могли влиять на толщину всего комплекса от эпикарда до эндокарда [16].

Латеральная стенка ЛП имеет сложную анатомию, что считают одной из причин возникновения здесь триггеров предсердных аритмий [17]. Участок этой стенки от латерального края устья левого ушка сердца и левого предсердно-желудочкового отверстия до устьев левых лёгочных вен включает такие структуры, как левый латеральный предсердный гребень и связка Маршалла (облитерированная косая вена левого предсердия), окружённая большим количеством подэпикардиальных нервов и нервных ганглиев.

Наши данные согласуются с данными литературы в том, что толщина латеральной стенки ЛП весьма вариабельна и неодинакова в разных участках этой стенки [9, 18, 19]. Siew Yen Ho и соавт. (2012) на препаратах, фиксированных в формалине, установили, что толщина латеральной стенки составляла $3,9 \pm 0,7$ мм и варьировала от 2,5 до 4,9 мм. Это превышало результаты прижизненных измерений, выполненных лучевыми методами [8, 10, 20], но было меньше, чем наши данные, полученные при морфометрии той же стенки.

В состав этой стенки входит латеральный митральный перешеек — участок от ми-

трального кольца до устья левой нижней лёгочной вены. Толщина этого перешейка варьировала в разных местах: в верхней трети $1,9 \pm 1$ мм, в середине $3,0 \pm 1,5$ мм, в нижней трети $2,7 \pm 1,3$ мм [5, 21]. Середина перешейка (его самый толстый участок) соответствовала локализации левого латерального предсердного гребня. M. Boussoussou и соавт. (2022) измеряли толщину этого гребня на 5 мм медиальнее устья левой верхней лёгочной вены и нашли, что эта зона ЛП была толще ($p < 0,01$) всех других мест «крыши» и митрального перешейка [10]. Это заключение о толщине гребня согласуется с выводами [8] и [20], полученными при компьютерной томографии, и с данными [9], полученными на трупном материале.

В работе K. Piatek-Koziej и соавт. (2020) установлено, что совокупная толщина всех оболочек латеральной стенки в зоне левого латерального предсердного гребня была больше на уровне устья левой нижней, чем левой верхней лёгочной вены ($6,2 \pm 3,5$ против $4,3 \pm 1,8$ мм, $p < 0,001$). Примечательно, что для толщины миокарда был отмечен противоположный тренд: миокард был толще на уровне устья левой верхней лёгочной вены и по направлению вниз истончался ($3,1 \pm 1,4$ против $1,9 \pm 0,9$ мм, $p < 0,001$) [19].

Известно, что для левого участка околушковой зоны типичны истончённые (безмышечные и гипомускулярные) участки [6], тогда как участок латеральной стенки ЛП между устьями левого ушка сердца и левой верхней лёгочной веной наиболее компактен [10]. Как показало проведённое исследование, в одних случаях миокард латеральной стенки был компактен на всём её протяжении, в других случаях его волокна формировали редкие разрозненные пучки, перемежавшиеся соединительной тканью. Такую анатомию миокарда, по-видимому, можно рассматривать как два варианта структурной организации левого латерального предсердного гребня: компактный и дисперсный.

Ограничения исследования

В соответствии с требованиями доказательной морфологии на всех этапах выполнения работы мы стремились следовать алгоритму планирования и проведения анатомических исследований AQUA (от англ. anatomical quality assurance [22]). Однако считаем необходимым отметить ряд моментов, которые могли повлиять на результаты исследования и их интерпретацию.

1. При распределении макропрепаратов по подгруппам для изготовления анатомических либо гистологических срезов мы не использовали рандомизацию.

2. Толщину стенок измеряли на влажных анатомических срезах, фиксированных в 10% формалине. На макропрепаратах усадка миокарда при формалиновой фиксации не превышает пределы статистической значимости различий, но есть данные, что такая фиксация может вызвать набухание препарата [12].

3. Мы не сопоставляли полученные данные о строении стенок левого предсердия с соматотипом, ростом и массой тела умерших, препараты сердца которых изучали. Возможно, результаты были бы другими, если бы мы учитывали соматотип, площадь поверхности тела и/или индекс массы тела.

Выводы

1. Общим для изученных стенок было их утолщение к венечной борозде за счёт подэпикардальной жировой ткани.

2. Особенности состояли в том, что стенки различались по толщине и имели уникальный паттерн анатомии миокарда.

Участие авторов. А.А.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, информационный поиск, изготовление препаратов, выполнение измерений, анализ данных; А.А.Я. — руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, информационный поиск, написание текста статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(1):220–228. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962720.
- Whiteman S, Saker E, Courant V, Salandy S, Gielecki J, Zurada A, Loukas M. An anatomical review of the left atrium. *Transl Res Anat.* 2019;17:100052. DOI: 10.1016/j.tria.2019.100052.
- Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy? *Clin Anat.* 2019;32(3):288–309. DOI: 10.1002/ca.23340.
- Ho SY, Sánchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat.* 2009;22(1):52–63. DOI: 10.1002/ca.20634.
- Dudkiewicz D, Słodowska K, Jasińska KA, Dobrzynski H, Hołda MK. The clinical anatomy of the left atrial structures used as landmarks in ablation of arrhythmogenic substrates and cardiac invasive procedures. *Transl Res Anat.* 2021;23:100102. DOI: 10.1016/j.tria.2020.100102.
- Гапонов А.А., Якимов А.А. Анатомия гипомускулярных и безмышечных участков в зоне устья левого ушка сердца. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2021;15(4):89–93. [Gaponov AA, Yakimov AA. Anatomy of hypomuscular and non-muscular sites in the area of the left ear of the heart. *Vestnik novykh*

meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2021;15(4):89–93. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-3.

7. Platonov PG, Ivanov V, Ho SY, Mitrofanova L. Left atrial posterior wall thickness in patients with and without atrial fibrillation: Data from 298 consecutive autopsies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(7):689–692. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01102.x.

8. Beinart R, Abbara S, Blum A, Ferencik M, Heist K, Ruskin J, Mansour M. Left atrial wall thickness variability measured by CT scans in patients undergoing pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(11):1232–1236. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02100.x.

9. Słodowska K, Hołda J, Dudkiewicz D, Malinowska K, Bolechała F, Kopacz P, Koziej M, Hołda MK. Thickness of the left atrial wall surrounding the left atrial appendage orifice. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(8):2262–2268. DOI: 10.1111/jce.15157.

10. Boussoussou M, Szilveszter B, Vattay B, Kolossváry M, Vecsey-Nagy M, Salló Z, Orbán G, Péter P, Katalin P, Vivien NK, István O, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Gellér L, Szegedi N. The effect of left atrial wall thickness and pulmonary vein sizes on the acute procedural success of atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022. DOI: 10.1007/s10554-022-02533-y.

11. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, De Mendonça MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(10):1400–1405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.551291.

12. Hall B, Jeevanantham V, Simon R, Filippone J, Vorobiof G, Daubert J. Variation in left atrial transmural wall thickness at sites commonly targeted for ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006;17(2):127–132. DOI: 10.1007/s10840-006-9052-2.

13. Varela M, Morgan R, Theron A, Dillon-Murphy D, Chubb H, Whitaker J, Henningsson M, Aljabar P, Schaeffter T, Kolbitsch C, Aslanidi OV. Novel MRI technique enables non-invasive measurement of atrial wall thickness. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(8):1607–1614. DOI: 10.1109/TMI.2017.2671839.

14. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):254–263. [Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Akbasheva OE. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018;17(4):254–263. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254–263.

15. Becker AE. Left atrial isthmus: Anatomic aspects relevant for linear catheter ablation procedures in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(7):809–812. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.03651.x.

16. Dmitrieva EG, Gaponov AA, Khatsko SL, Iakimov AA. The coronary sinus and adjacent structures in human adult hearts: morphometrical cadaveric anatomy. *Eur J Anat.* 2022;26(1):3–17. DOI: 10.52083/BNUM8219.

17. Miyazaki S, Hasegawa K, Yamao K, Mukai M, Aoyama D, Sekihara T, Nodera M, Eguchi T, Iesaka Y, Tada H. High-resolution mapping and ablation of atrial tachycardias involving the lateral left atrium. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):1–12. DOI: 10.1161/jaha.121.022384.

18. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: A particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29(3):356–362. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm606.

19. Piątek-Koziej K, Hołda J, Tyrak K, Bolechała F, Strona M, Koziej M, Lis M, Jasińska KA, Hołda MK. Anatomy of the left atrial ridge (coumadin ridge) and possible clinical implications for cardiovascular imaging and invasive procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(1):220–226. DOI: 10.1111/jce.14307.

20. Nakamura T, Kiuchi K, Fukuzawa K, Takami M, Watanabe Y, Izawa Y, Takemoto M, Sakai J, Yatomi A, Sonoda Y, Takahara H, Nakasone K, Yamamoto K, Suzuki Y, Kono A, Tani K, Ashihara T, Negi N, Hirata KI. The impact of the atrial wall thickness in normal/mild late-gadolinium enhancement areas on atrial fibrillation rotors in persistent atrial fibrillation patients. *J Arrhythmia.* 2022;00:1–11. DOI: 10.1002/joa3.12676.

21. Hołda MK, Hołda J, Strona M, Koziej M, Klimek-Piotrowska W. Blood vessels and myocardial thickness within the left atrial appendage isthmus line. *Clin Anat.* 2018; 31(7):1024–1030. DOI: 10.1002/ca.23242.

22. Дыдыкин С.С., Заднипряный И.В., Третьякова О.С. AQUA — anatomical quality assurance (обеспечение качества в анатомических исследованиях): обзор опыта иностранных коллег. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2017;1(1):14–19. [Dydykin SS, Zadnipyryanyi IV, Tretyakova OS. AQUA (anatomical quality assurance): A review of the experience of foreign colleagues. *Russian journal of operative surgery and clinical anatomy.* 2017;1(1): 14–19. (In Russ.)] DOI: 10.17116/operhirurg20171114-19.

Сведения об авторах

Гапонов Антон Александрович, аспирант, асс., каф. анатомии человека, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия; gagaponov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6681-7537>

Якимов Андрей Аркадьевич, канд. мед. наук, доц., каф. анатомии человека, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия; доц., каф. медицинской биохимии и биофизики, Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия; ayakimov07@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8267-2895>

Author details

Anton A. Gaponov, Postgrad. Stud., Assistant, Depart. of Human Anatomy, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; gagaponov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6681-7537>

Andrei A. Iakimov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Human Anatomy, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; Assoc. Prof., Depart. of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia; ayakimov07@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8267-2895>

Мониторинг состояния интрамуральных сосудов кишки при острой мезентериальной ишемии по данным оптической когерентной ангиографии

М.Г. Рябков^{1*}, М.А. Сироткина¹, М.С. Балеев², М.А. Сизов², Г.В. Геликонов³,
А.А. Моисеев³, Н.Д. Гладкова¹, Е.Б. Киселева¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №30, г. Нижний Новгород, Россия;

³Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук, г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Актуальность. Для выбора эффективной терапии обратимо повреждённой при мезентериальной окклюзии кишки необходимы объективные данные о состоянии интрамуральных микрососудов.

Цель. Провести мониторинг состояния кровеносных сосудов тонкой кишки при острой мезентериальной ишемии с использованием метода оптической когерентной ангиографии.

Материал и методы исследования. Работа проведена на крысах-самцах с массой тела 215–315 г (n=17) на модели острой мезентериальной ишемии. Мониторировали микрососудистое русло с помощью оптической когерентной ангиографии до моделирования ишемии и через 60, 120 и 180 мин после начала ишемии. Оценку данных проводили путём расчёта общей длины (L, мм) и площади (S, мм²) сосудов на ангиограммах, а также отношения S/L — индекс диаметра сосудов, который даёт информацию о диаметре сосудов независимо от их длины, то есть чувствителен к их дилатации/спазму. Оценку значимости различий по количественному признаку проводили по критериям Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса.

Результаты. В деваскуляризованном секторе состояние сосудистой стенки в течение 180 мин изменялось разнонаправленно, о чём свидетельствовали статистически значимые изменения параметров L, S и их соотношения. В течение 1-го часа ишемии медиана S/L уменьшилась на 9,2%. К 120-й минуте развития ишемии отношение S/L восстановилось и статистически не отличалось от исходных значений (p=0,339). Через 180 мин появилась тенденция к увеличению диаметра сохранившихся перфузируемых сосудов — медиана S/L на ангиограммах в деваскуляризованном секторе превысила исходный уровень на 12,9% (p=0,045).

Вывод. Участки тонкой кишки, локализованные на границе распространения ишемии, по данным оптической когерентной ангиографии характеризуются разнонаправленными изменениями общей длины и площади интрамуральных сосудов; в течение 1-го часа ишемии преобладают функциональные изменения, вероятно, обусловленные повышением тонуса сосудистой стенки, через 180 мин наблюдения фиксируются признаки необратимой дилатации микрососудов.

Ключевые слова: ишемия тонкой кишки, мезентериальная ишемия, тонус сосудов, индекс диаметра сосудов, оптическая когерентная ангиография, спазмолитическая терапия.

Для цитирования: Рябков М.Г., Сироткина М.А., Балеев М.С., Сизов М.А., Геликонов Г.В., Моисеев А.А., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б. Мониторинг состояния интрамуральных сосудов кишки при острой мезентериальной ишемии по данным оптической когерентной ангиографии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):445–454. DOI: 10.17816/KMJ2022-445.

*Для переписки: maxim-ryabkov@yandex.ru

Поступила 21.02.2022; принята в печать 07.04.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: maxim-ryabkov@yandex.ru

Submitted 21.02.2022; accepted 07.04.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-445

Monitoring of the state of intramural intestinal vessels in acute mesenteric ischemia with optical coherence angiography

M.G. Ryabkov^{1*}, M.A. Sirotkina¹, M.S. Baleev², M.A. Sizov², G.V. Gelikonov³, A.A. Moiseev³, N.D. Gladkova¹, E.B. Kiseleva¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia;

³Federal Research Center of the Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. Objective data on the state of intramural microvessels are needed to select an effective therapy for the intestine reversibly damaged by mesenteric occlusion.

Aim. To monitor the condition of the small intestine blood vessels in acute mesenteric ischemia using the method of optical coherence angiography.

Material and methods. The study was carried out on male rats weighing 215–315 g (n=17) on a model of acute mesenteric ischemia. Monitoring of the microvascular bed was performed using the optical coherence angiography before ischemia modeling and 60, 120, and 180 minutes after the onset of ischemia. The data were evaluated by calculating the total length (L, mm) and area (S, mm²) of vessels on angiograms, as well as the S/L ratio, an index of vessel diameter that provides information about the diameter of vessels regardless of their length, what means it is sensitive to their dilation/spasm. The significance of differences in quantitative characteristics was assessed using the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis criteria.

Results. In the devascularized sector, the state of the vascular wall changed in different directions for 180 minutes, as evidenced by statistically significant changes in the parameters L, S and their ratio. During the first hour of ischemia, the median S/L ratio decreased by 9.2%. By the 120th minute of ischemia development, the S/L ratio recovered and did not differ statistically from the initial values (p=0.339). After 180 minutes, there was a trend towards an increase in the diameter of the remaining perfused vessels — the median S/L on angiograms in the devascularized sector exceeded the initial level by 12.9% (p=0.045).

Conclusion. Areas of the small intestine, localized at the border of spread of ischemia, according to the optical coherence angiography, are characterized by multidirectional changes in the total length and area of the intramural vessels; during the first hour of ischemia, functional changes predominate, probably due to an increase in the tonus of the vascular wall; after 180 minutes of observation, signs of irreversible dilatation of microvessels are recorded.

Keywords: small intestine ischemia, mesenteric ischemia, vascular tone, vessel diameter index, optical coherence angiography, antispasmodic therapy.

For citation: Ryabkov MG, Sirotkina MA, Baleev MS, Sizov MA, Gelikonov GV, Moiseev AA, Gladkova ND, Kiseleva EB. Monitoring of the state of intramural intestinal vessels in acute mesenteric ischemia with optical coherence angiography. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(3):445–454. DOI: 10.17816/KMJ2022-445.

Актуальность

Интерес хирургов к изменениям диаметра сосудов кишки при мезентериальной ишемии обусловлен высокой значимостью сосудистого тонуса для прогноза жизнеспособности обратимо повреждённых тканей. К сожалению, надежды на принципиальное улучшение результатов лечения острой мезентериальной ишемии (ОМИ) только за счёт оптимизации хирургических протоколов (эндоваскулярные тромбэктомии, лапароскопические операции повторного осмотра и т.д.) пока не оправдались: летальность по-прежнему высока, она достигает 70% [1].

Терапия, целью которой является восстановление обратимо повреждённой кишки, — одна из ключевых составляющих мировых, европейских руководств [1], российских рекоменда-

ций «Острые сосудистые болезни кишечника у взрослых» (2018) [2]. Для выбора эффективной терапии необходимы объективные данные о ключевом факторе вторичного повреждения ишемизированной кишки — динамике состояния микрососудистого интрамурального русла в обратимо повреждённых тканях [3, 4].

Нужно отметить, что клинические рекомендации по послеоперационной терапии повреждённой при ОМИ кишки несколько противоречивы: спазмолитическая регионарная внутриартериальная терапия рекомендована для сокращения зоны некроза при неокклюзивных формах ОМИ; в то же время в алгоритмах терапии окклюзивной ОМИ, при которой неокклюзивный механизм повреждения играет существенную роль, такие рекомендации отсутствуют.

Одно из препятствий к разрешению противоречий в отношении спазмолитической терапии при ОМИ — ограниченные возможности объективного мониторинга состояния кровеносных сосудов кишки *in vivo*. Для получения объективных данных такого рода диагностическая технология должна обеспечивать:

- высокое разрешение (порядка 10–15 мкм, чтобы визуализировать минимальные по диаметру сосуды — капилляры и артериолы);
- возможность неинвазивной визуализации без контраста (контрастирующие вещества могут повлиять на тонус сосудистой стенки);
- дифференцированную визуализацию перфузируемых и не функционирующих сосудов;
- глубину сканирования не менее 1,5–2 мм (толщина кишечной стенки).

Широко распространённая в клинической практике флюоресцентная ангиография, а также более современные методы биоимиджинга (лазерная спекл-контрастная визуализация, методы, основанные на темнопольной микроскопии) снабжают информацией лишь о сосудах висцеральной брюшины, их возможности в анализе состояния интрамуральных микрососудов резко ограничены [5, 6].

Одна из развивающихся технологий биоимиджинга, соответствующая требованиям, предъявляемым к интраоперационной диагностике интестинального кровотока, — оптическая когерентная томография в режиме ангиографии (ОКА). ОКА позволяет в режиме реального времени визуализировать микрососудистое русло тканей с поверхности до глубины 2 мм, получать объективную информацию об изменениях общей длины кровеносных сосудов, их диаметре, плотности сосудистой сети [7–9]. Данные, получаемые методами оптической когерентной томографии и ОКА, широко используют для биометрии, расчёта различных параметров сосудистой сети по ОКА-изображениям, в том числе диаметра сосудов [10–12].

Информативность количественных параметров микрососудистой сети, полученных с помощью ОКА, продемонстрирована преимущественно в области офтальмологии. При этом показана целесообразность измерения такого параметра, как индекс диаметра сосуда (VDI — от англ. vessel diameter index). Он определяется отношением общей площади сосудов на ангиограмме к общей длине скелетизированных сосудов (то есть это усреднённый диаметр сосудов в зоне наблюдения) и позволяет получить информацию о колебаниях расширения/сужения просвета микрососудов [10].

Судя по современным экспериментальным и клиническим данным, технические возможности ОКА оптимальны и для исследования микроструктуры и микроциркуляции тонкой кишки [7, 9]. Однако мониторинг диаметра микрососудов обратимо повреждённой кишки при ОМИ с использованием метода ОКА ранее не проводился.

Цель

Провести мониторинг состояния кровеносных сосудов тонкой кишки при ОМИ с использованием метода ОКА.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено в Научно-исследовательском институте экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород) в 2020–2021 гг. Исследование одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол №17 от 11.10.2019).

Для эксперимента использованы крысы-самцы линии Вистар с массой тела от 215 до 315 г ($n=17$). Содержание животных в виварии и исследовательская работа проведены в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и отвечали требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18.03.1986.

Хирургические вмешательства проводили под общим обезболиванием смесью растворов 0,2 мл 3,5% тилетамина гидрохлорида + золазепам гидрохлорида и 0,1 мл 2% ксилазина гидрохлорида внутривенно. Условия окклюзивной ОМИ воссоздали с помощью модели, предложенной J. Meilahn для решения схожей исследовательской задачи [13] (рис. 1).

После лапаротомии на участке тощей кишки длиной 10,5 [8,5; 13,0] см пересекали и лигировали тощекишечные ветви (*aa. jejunales*) *a. mesenterica cranialis*. Рассекали брыжейку на границе деваскуляризованного и васкуляризованного участков, сохранив между ними лишь одну артерию-аркаду для коллатерального перетока крови, сохранения коллатерального кровоснабжения (см. рис. 1, а, б).

Для мониторинга состояния стенки микрососудов на кишке выделяли два сектора, непосредственно прилегавших к зоне рассечения брюшины: деваскуляризованный сектор (De-vb — от англ. devascularized bowel) длиной

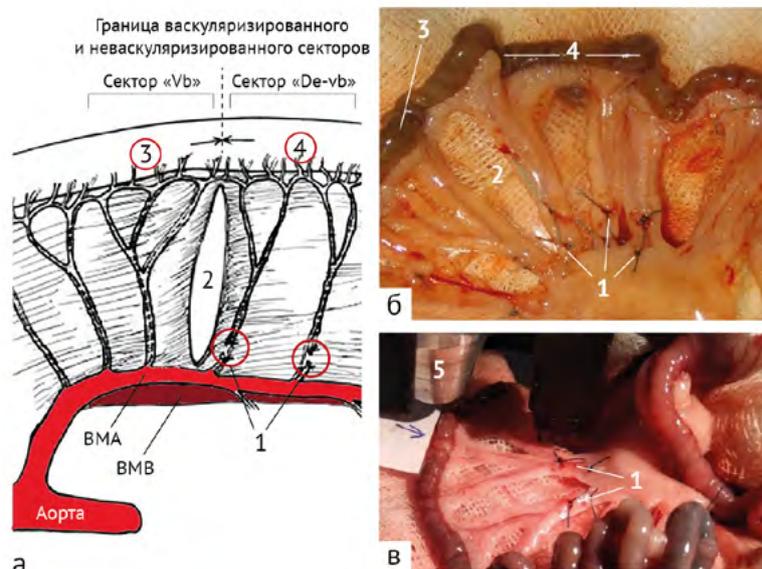


Рис. 1. Исследование ишемизированной кишки с помощью оптической когерентной томографии в режиме ангиографии (ОКА): а — схема экспериментальной модели; б — макрофото тонкой кишки после моделирования острой мезентериальной ишемии, артерии кишки в секторе «De-vb» перевязаны, пересечены, брыжейка между секторами «De-vb» и «Vb» рассечена с сохранением краевой аркады; в — получение ОКА-данных с кишечной стенки; 1 — перевязанные и пересечённые артерии брыжейки; 2 — рассечённая брыжейка между секторами «De-vb» и «Vb»; 3 — точка исследования ОКА в секторе «Vb», 4 — точка исследования ОКА в секторе «De-vb», 5 — ОКА-зонд; VMA — верхняя (краниальная) мезентериальная артерия; VMB — верхняя (краниальная) мезентериальная вена

3 см, локализованный в зоне с пересечёнными сосудами, и васкуляризованный сектор (Vb — от англ. vascularized bowel) также длиной 3 см, локализованный на кровоснабжаемом участке кишки (см. рис. 1, а, б).

Мониторинг состояния микрососудистого русла в секторах «De-vb» и «Vb» проводили с использованием метода ОКА до моделирования ишемии и через 60, 120 и 180 мин после её развития (см. рис. 1, в).

Метод ОКА, применённый для мониторинга интрамуральных сосудов, реализован в спектральном мультимодальном оптическом когерентном томографе (Федеральный исследовательский центр «Институт прикладной физики РАН»). Технические характеристики томографа: продольное разрешение 10 мкм, разрешение по глубине 15 мкм, глубина сканирования 1,7 мм; скорость сканирования 20 000 А-сканов в секунду.

Зонд с внешним диаметром 10 мм устанавливали контактно на боковой поверхности кишки и удерживали неподвижно в течение 26 с для записи одного ОКА-изображения. Непрерывное 2D-сканирование выполняли вдоль быстрой оси (512 спектральных измерений, 256 спектральных А-сканов) и вдоль медленной оси (1024 В-скана), данные объединялись в 3D-изображение. Для построения ОКА-изображений перфузируемые кровеносные сосуды контрастировали с неподвижной окружающей тканью

с помощью высокочастотной фильтрации в области сигнала [11]. В результате кровеносные сосуды визуализировались как 2D en-face проекция максимальной интенсивности сигнала в подвижных областях ткани.

Алгоритм обработки ОКА-изображений (рис. 2). Для количественной оценки ОКА-изображений использовали программу ImageJ и оригинальную программу в математической среде Anaconda 4.3.1 (Python 3.6 version).

В ImageJ рассчитывали площадь, которую занимали перфузируемые интрамуральные кровеносные сосуды (S , мм²). Для этого исходное изображение бинаризовали таким образом, что всем сосудам присваивался один цвет, а фону — другой. С помощью опции «area» в программе автоматически рассчитывалась площадь, занимаемая только пикселями в пределах контуров выделенных сосудов.

Общую длину перфузируемых сосудов (L , мм) определяли в программе Python 3.6. Для этого после бинаризации проводилась скелетизация всех кровеносных сосудов, то есть для каждого сосуда прорисовывалась центральная (равноудалённая от контура сосуда) линия с последующим суммированием всех пикселей, отвечающих за скелет кровеносных сосудов.

Для объективизации состояния сосудистого русла рассчитывали отношение общей площади к общей длине сосудов (S/L) — индекс диаметра сосудов (VDI).

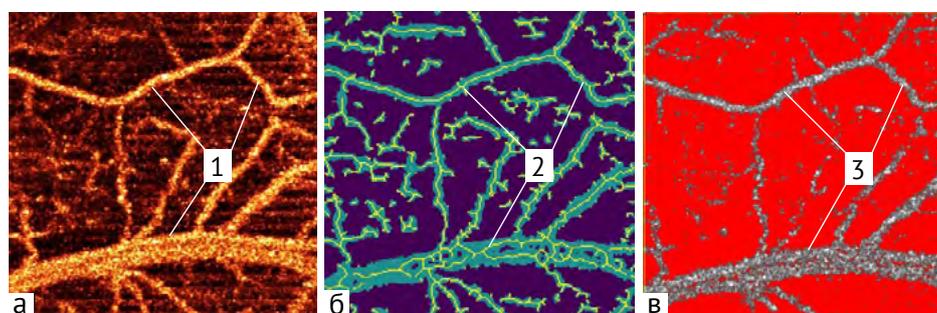


Рис. 2. Ангиограмма ишемизированной кишки, этапы вычисления количественных параметров: а — оптическая когерентная ангиограмма (1 — интрамуральные сосуды); б — «скелетизированное» изображение сосудов для вычисления их суммарной длины L (2 — центральные линии интрамуральных сосудов); в — изображение в формате 8 бит для вычисления площади S , занимаемой сосудами на ангиограмме (3 — площадь, занимаемая сосудами)

Таблица 1. Количественные параметры интрамуральной микрососудистой сети в васкуляризованном («Vb») и деваскуляризованном («De-vb») секторах ишемизированной тонкой кишки по данным оптической когерентной томографии в режиме ангиографии, $Me [Q_1; Q_3]$

Сектор кишки	Параметр	Этапы наблюдения				Критерий Краскела–Уоллиса
		Исход	60 мин	120 мин	180 мин	
«Vb»	L , мм	20,7 [19,7; 22,4]	21,0 [19,9; 22,6]	20,0 [18,8; 22,7]	20,4 [19,6; 21,9]	0,388
	S , мм ²	1,69 [1,41; 1,91]	1,44 [1,14; 1,78]	1,66 [1,24; 1,97]	1,60 [1,44; 1,89]	0,255
	VDI, мкм	80,8 [71,2; 85,0]	68,6 [57,2; 78,8]	83,0 [66,1; 86,8]	78,4 [73,4; 86,3]	0,291
«De-vb»	L , мм	20,7 [19,7; 22,4]	18,4 [16,9; 19,9]	16,9 [15,0; 18,0]*	17,1 [16,1; 18,1]*	0,022
	S , мм ²	1,59 [1,36; 1,91]	1,28 [0,93; 1,53]*	1,32 [1,09; 1,47]	1,48 [1,34; 1,61]	0,037
	VDI, мкм	76,6 [68,8; 85,5]	69,6 [54,0; 77,1]	78,0 [73,3; 83,0]	86,5 [83,2; 88,9]*	0,001

Примечание: *статистически значимые отличия параметра при парном сравнении с исходным уровнем, критерий Манна–Уитни ($p \leq 0,05$); VDI — индекс диаметра сосудов (отношение общей площади S к общей длине сосудов L).

По истечении 180 мин ишемии кишку резецировали, маркировали, фиксировали и окрашивали для гистологического исследования. Морфологическую оценку проводили с использованием микроскопа Nikon Eclipse Ci и камеры DS-Fi 2, Nikon.

Статистическая обработка данных. Оценку статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку проводили по критериям Манна–Уитни (указаны скорректированные значения с учётом проведения множественного сравнения) и Краскела–Уоллиса. Выборочные параметры имеют обозначения: Me — медиана, Q_1 — нижний квартиль, Q_3 — верхний квартиль, n — объём анализируемой подгруппы, p — величина статистической значимости различий.

Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

Изменения количественных параметров микроциркуляции кишки в васкуляризованном «Vb» и деваскуляризованном «De-vb» секторах. В секторе «Vb» значения исследуемых количественных параметров ОКА-изображе-

ний незначительно колебались в течение 60–120 мин наблюдения после моделирования ОМИ и через 180 мин ишемии статистически значимо от исходных значений не отличались (табл. 1).

Суммарная длина L перфузируемых сосудов на ОКА-изображениях до моделирования ОМИ составила 20,7 [19,7; 22,4] мм; через 60 мин — 21,0 [19,9; 22,6] мм; через 120 мин, — 20,0 [18,8; 22,7] мм. В финале эксперимента через 180 мин общая длина сосудов в поле ОКА-изображений составила 20,4 [19,6; 21,9] мкм, то есть 98,5% исходного показателя (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,388$).

Площадь S , которую исходно занимали на ОКА-изображениях оптические эквиваленты перфузируемых сосудов в секторе «Vb», составила 1,69 [1,41; 1,91] мм². Через 60 мин эксперимента площадь перфузируемых сосудов в данном секторе сократилась до 85,2% от исходного уровня. Однако через 120 мин ишемии значения показателя S восстановились до исходных и составили 1,66 [1,24; 1,97] мм². К 180-й минуте ишемии площадь S оставалась на уровне нормы и составила 1,60 [1,44; 1,89] мм² (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,255$).

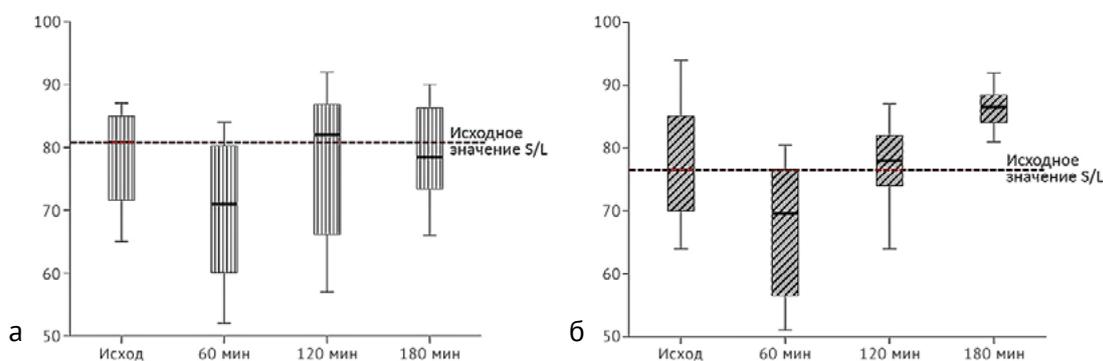


Рис. 3. Изменения индекса диаметра сосудов VDI (отношения общей площади S к общей длине сосудов L) в перфузируемых интрамуральных микрососудах васкуляризованного (а) и деваскуляризованного (б) секторов тонкой кишки

Синхронно с колебаниями площади и длины изменялся производный от них параметр VDI. Через 60 мин ишемии медиана VDI перфузируемых сосудов на ОКА-изображениях в секторе «Vb» уменьшилась с 80,8 [71,2; 85,0] мкм до 68,6 [57,2; 78,8] мкм, то есть до 84,9% исходного уровня. Однако в период 120–180 мин наблюдения показатель VDI колебался вокруг исходных значений и составил через 180 мин наблюдения 97,2% показателя интактной кишки (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,291$).

Таким образом, медианы показателей L, S и производный от них параметр VDI в васкуляризованном секторе тонкой кишки в течение 3 ч наблюдения статистически значимо от исходных значений не отклонились (рис. 3, а, см. табл. 1).

Изменения параметров микроциркуляции и гистологической картины стенки кишки в деваскуляризованном секторе «De-vb». В секторе кишки «De-vb» динамика количественных параметров ОКА достоверно отличалась от картины в секторе «Vb». Изменение диаметра сосудов в течение 180 мин наблюдения были разнонаправленными, о чём свидетельствовали статистически значимые изменения параметров L и S. На ранних этапах наблюдения проявилась динамика к снижению общей длины перфузируемых сосудов L: через 60 мин ишемии зафиксировано его сокращение с 20,7 [19,7; 22,4] мм до 18,4 [16,9; 19,9] мм (88,9% исходного уровня). И в последующем в секторе «De-vb» сохранилась динамика к сокращению общей длины перфузируемых интрамуральных сосудов: через 120 мин ишемии до 16,9 [15,0; 18,0] мм (81,5% исходного уровня; критерий Манна–Уитни, $p=0,017$), через 180 мин — до 17,1 [16,1; 18,1] мм (82,4% нормы; критерий Манна–Уитни, $p=0,034$).

При этом площадь перфузируемых сосудов S в секторе «De-vb» достоверно изменялась

в течение всего периода наблюдения (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,037$). Через 60 мин эксперимента значения показателя S снизились с 1,59 [1,36; 1,91] мм² до 1,28 [0,93; 1,53] мм² и составили 81% исходного значения (критерий Манна–Уитни, $p=0,021$). К 120-й минуте ишемии площадь перфузируемых сосудов оставалась на том же уровне и составила 1,32 [1,09; 1,47] мм². Однако через 180 мин ишемии значения показателя S увеличились до 1,48 [1,34; 1,61] мм² (93,1% исходного значения до моделирования ОМИ; см. табл. 1).

Медианные значения VDI перфузируемых сосудов на ОКА-изображениях в деваскуляризованном секторе кишки также разнонаправленно изменялись в течение всего периода наблюдения (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,001$). К концу 1-го часа ишемии значения показателя снизились на 9,2% и составили 69,6 [54,0; 77,1] мкм по сравнению с исходным значением 76,6 [68,8; 85,5] мкм (критерий Манна–Уитни, $p=0,339$). К 120-й минуте VDI вернулся к исходному уровню и составил 78,0 [73,3; 83,0] мкм (критерий Манна–Уитни, $p=1,000$), а к 180-й минуте наблюдения вырос до 86,5 [83,2; 88,9] мкм и превысил показатель нормальной кишки на 12,9% (критерий Манна–Уитни, $p=0,045$).

Качественная оценка ОКА-изображений и гистологических препаратов кишечной стенки в васкуляризованном «Vb» и деваскуляризованном «De-vb» секторах. Визуальный анализ показал существенные различия ОКА-изображений исследуемых секторов кишки. Для ОКА-изображений сектора «Vb» характерным было наличие двух признаков:

- 1) парные магистральные сосуды;
- 2) сеть мелких артерий, анастомозирующих между собой и создающих светлый фон.

На протяжении 180 мин на ОКА-изображениях сектора «Vb» присутствовали обе

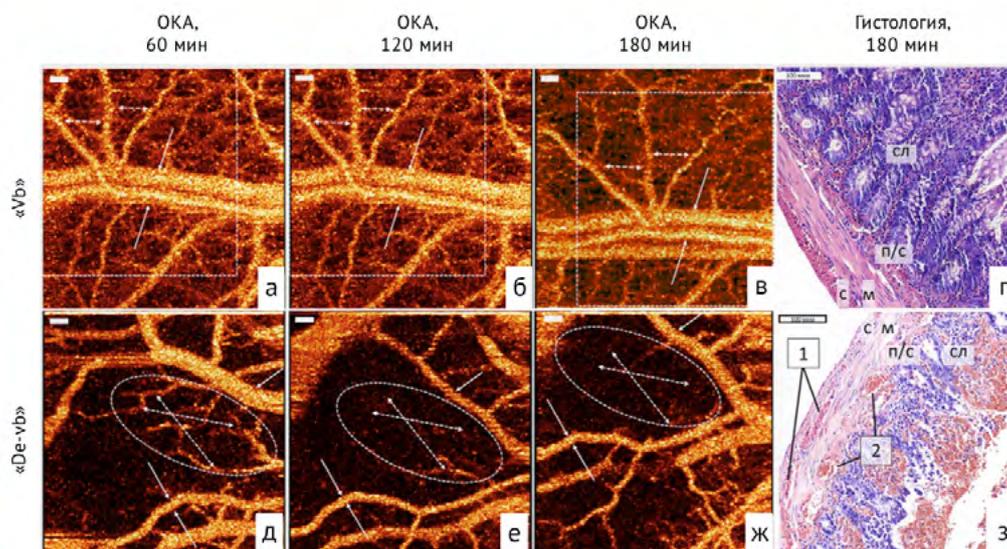


Рис. 4. Изменения микрососудистой сети и гистологической структуры кишки на фоне острой мезентериальной ишемии. В васкуляризованном секторе «Vb» (а–г) признаков ишемической деструкции нет; в деваскуляризованном секторе «De-bv» (д–з) ОКА- и гистологическая картина ишемического некроза слизистой оболочки с выраженными дисциркуляторными нарушениями. На гистологических препаратах: с — серозная оболочка; м — мышечный слой кишечной стенки; п/с — подслизистый слой; сл — слизистая оболочка. В просвете субсерозных «толстых» (1) и подслизистых «тонких» (2) сосудов эритроциты, сладж без признаков тромбирования. Бар 100 мкм. ОКА — оптическая когерентная томография в режиме ангиографии

эти составляющие микроциркуляторной сети (рис. 4, а, б, в).

Анализ гистологических препаратов кишки сектора «Vb» показал только обратимые ишемические изменения без некроза тканей. В 11 препаратах из 17 исследованных диагностированы клеточная инфильтрация слизистой оболочки без деструкции ворсинок и слабо выраженный отёк мышечной ткани. Тромбоз интрамуральных сосудов не обнаружено. В оставшихся 6 препаратах в слизистой оболочке кишки выявлены утолщение, укорочение ворсинок с десквамацией энтероцитов. В капиллярах ворсинок и сосудах подслизистого слоя визуализировались множественные микротромбы и сладж. При этом распространения ишемической деструкции на мышечный и серозный слой не найдено, сохранялась структура гладкомышечной ткани. Отёк и клеточная инфильтрация были выражены слабо (рис. 4, г).

В секторах кишки «De-vb» в течение всего периода ишемии на ОКА-изображениях магистральные интрамуральные сосуды диаметром 100 мкм и более сохранялись. Их диаметр в период 60–120 мин ишемии заметно сократился (рис. 4, е, белые стрелки), однако в дальнейшем снова увеличился (рис. 4, ж, белые стрелки). На всех ОКА-изображениях после моделирования ишемии обращало на себя внимание отсутствие парных крупных кровеносных сосудов: визуализировались лишь вены из пары «артерия-вена» (вероятно, это следствие сокращения

артериального притока на фоне лигирования нескольких артерий *a. jejunales*).

Через 60 мин ишемии на ОКА-изображениях «De-vb» визуально отмечено сокращение количества оптических эквивалентов мелких сосудов диаметром менее 100 мкм (рис. 4, д). К 120-й и 180-й минутам ишемии эта динамика усугубилась: количество визуализируемых кровеносных сосудов малого диаметра на ангиограммах прогрессивно сокращалось (см. рис. 4, е, ж; область, обозначенная овалом).

Гистологический анализ препаратов сектора кишки «De-vb» показал наличие некроза отдельных слоёв (в 7 препаратах зафиксирована деструкция слизистой оболочки) или трансмурального некроза (в 6 препаратах) в 13 препаратах из 17. В отличие от препаратов сектора «Vb», в препаратах сектора «De-vb», полученных через 180 мин ишемии, зафиксировано наличие тромбов и сладжа эритроцитов в просвете интрамуральных сосудов (рис. 4, з).

Обсуждение

Несмотря на высокую клиническую значимость, вопрос о колебаниях диаметра интрамуральных артерий при ОМИ и оптимальных способах коррекции кровоснабжения пострадавшей части органа остаётся открытым. Многократно выдвигалась гипотеза о важной роли спазма интрамуральных артерий в распространении ишемического некроза кишки при окклюзии брыжеечной артерии [14]. Подтверж-

дено положительное влияние спазмолитиков на интестинальный кровоток при неокклюзивной ОМИ, обоснована существенная роль неокклюзивной вторичной ишемии участков кишки, локализованных на периферии зоны поражения, при окклюзии брыжеечной артерии [3, 15].

Однако есть и серьёзные основания для сомнений. В фундаментальном эксперименте, проведённом J.E. Meilahn и соавт. 20 лет назад, было показано отсутствие роста объёмной скорости кровотока после 2-суточного введения спазмолитика в артерии ишемизированной кишки [13]. Причиной ригидности сосудистой стенки, как предположили авторы, стали предшествующий парез и гипердилатация артерий: введение спазмолитиков вызвало «синдром обкрадывания» ишемизированных участков.

Данные, полученные нами *in vivo* в ходе ОКА, могут стать одним из аргументов для обоснования алгоритма терапии кишки при ОМИ. Прежде всего, нужно отметить, что динамика отношения суммарной площади (S) перфузируемых сосудов к их суммарной длине (L) при определённых условиях может быть трактована как изменения интегрального показателя диаметра сосудов — параметра, обратно коррелирующего с тонусом сосудистой стенки [16]. Проведённый нами детальный количественный анализ показал, что состояние сосудистой стенки в первые 60 мин ишемии характеризуется стабильной длиной сосудов и одновременно значительным (на 20%; $p=0,021$) снижением их суммарной площади. Наиболее вероятная причина этих явлений — повышение тонуса сосудистой стенки в раннем периоде ишемического повреждения. Терапия спазмолитиками в такой ситуации потенциально эффективна.

Далее, через 120 и 180 мин ишемии динамика состояния сосудов существенно изменилась: на фоне быстрого восстановления суммарной площади перфузируемых сосудов обнаружено их «укорочение» почти на 19%. Важно, что качественный анализ ангиограмм показал: из перфузируемой сети выпадали преимущественно сосуды диаметром менее 100 мкм (артериолы и венулы). В итоге показатель VDI увеличивался на 12%.

Можно ли трактовать эти изменения как гипердилатацию сосудов? С нашей точки зрения, лишь отчасти. С одной стороны, явные признаки спазма, характерные для 1-го часа ишемии, купировались, общая площадь сосудистого русла восстановилась. Следовательно, выводы, сделанные J.E. Meilahn и соавт., справедливы — спазмолитические препараты позже

60 мин ишемии не имеют точки приложения. С другой стороны, важная составляющая зафиксированных изменений — сокращение доли мелких сосудов в общем микрососудистом русле. В такой ситуации введение вазодилаторов в общее мезентериальное русло, использованное A. Eker (1999) в лечении окклюзивной ОМИ и рекомендованное для лечения неокклюзивной ОМИ, может быть эффективным, но при соблюдении важных условий:

- интраоперационно верифицированная проходимость микрососудов;
- отсутствие некроза тканей;
- применение технологий дифференцированной доставки вазодилаторов к повреждённым участкам тканей.

Выводы

1. Участки тонкой кишки, локализованные на границе зоны ишемии в условиях окклюзии мезентериальной артерии, характеризуются разнонаправленными изменениями общей длины и площади интрамурального микрососудистого русла. Эти изменения могут быть зафиксированы с помощью оптической когерентной томографии в режиме ангиографии.

2. В «пограничных» участках кишки с сохранённым кровотоком общая длина и площадь интрамуральных сосудов оставались стабильными в течение всех 180 мин наблюдения.

3. В деваскуляризованном секторе кишки с сохранённым коллатеральным кровотоком в течение 1-го часа отношение занимаемой площади к суммарной длине сосудов сократилось на 9,2%, что, вероятно, было отражением увеличения тонуса сосудистой стенки. Однако к 180-й минуте наблюдения тенденция изменилась: площадь перфузируемого русла восстановилась, вместе с тем сократилась суммарная длина сосудистой сети, индекс диаметра сосудов превысил исходный уровень на 12,9% ($p=0,045$).

Участие авторов. М.Г.Р. — дизайн исследования, организация и проведение эксперимента, анализ результатов, написание статьи; М.А.Сир., М.С.Б. и М.А.Сиз. — проведение эксперимента, анализ результатов; Г.В.Г., А.А.М. и Н.Д.Г. — анализ результатов, редактирование статьи; Е.Б.К. — общее руководство, проведение эксперимента, анализ результатов, редактирование статьи.

Источник финансирования. Работа проведена при поддержке гранта РФФИ №19-75-10096.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh Z, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Saverio S, Fraga G, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5.

2. *Острые сосудистые болезни кишечника у взрослых.* Клинические рекомендации. М.; 2018. <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/ostraja-mezenterialnaja-ishemija-nkr.html> (дата обращения: 15.01.2022). [*Ostrye sosudistye bolezni kishechnika u vzroslykh.* Klinicheskie rekomendatsii. (Acute vascular bowel disease in adults. Clinical guidelines.) М.; 2018. <http://obshchestvo-khirurgov.rf/stranica-pravlenija/klinicheskierekomendaci/ostraja-mezenterialnaja-ishemija-nkr.html> (access date: 15.01.2022). (In Russ.)

3. Рябков М.Г., Киселева Е.Б., Гладкова Н.Д., Балеев М.С., Бедерина Е.Л., Лукоянычев Е.Е., Миронов А.А., Дезортцев И.Л., Бесчастнов В.В. Роль дисфункции интрамурального сосудистого русла в развитии ишемического некроза тонкой кишки. *Новости хирургии.* 2018;26(2):135–145. [Ryabkov MG, Kiseleva EB, Gladkova ND, Baleev MS, Bederina EL, Lukoyanychev EE, Mironov AA, Dezortsev IL, Beschastnov VV. The role of intramural bloodstream dysfunction in the development of small intestine ischemic necrosis. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(2):135–145. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.135.

4. Lim S, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo P. Contemporary management of acute mesenteric ischemia in the endovascular era. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(1):42–50. DOI: 10.1177/1538574418805228.

5. Kojima S, Sakamoto T, Nagai Y, Matsui Y, Nambu K, Masamune K. Laser speckle contrast imaging for intraoperative quantitative assessment of intestinal blood perfusion during colorectal surgery: A prospective pilot study. *Surg Innov.* 2019;26(3):293–301. DOI: 10.1177/1553350618823426.

6. De Bruin AF, Kornmann VN, van der Sloot K. Sidestream dark field imaging of the serosal microcirculation during gastrointestinal surgery. *Colorectal Dis.* 2016;18(3):O103–O110. DOI: 10.1111/codi.13250.

7. Jansen SM, de Bruin DM, van Berge Henegouwen MI, Strackee SD, Veelo DP, van Leeuwen TG, Gisbertz SS. Optical techniques for perfusion monitoring of the gastric tube after esophagectomy: a review of technologies and thresholds. *Dis Esophagus.* 2018;31(6). DOI: 10.1093/dote/dox161.

8. Gelikonov VM, Romashov VN, Shabanov DV, Ksenofontov SYu, Terpelov DA, Shilyagin PA, Gelikonov GV, Vitkin IA. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. *Radiophys Quant El.* 2018;60(11):897–911. DOI: 10.1007/s11141-018-9856-9.

9. Kiseleva EB, Ryabkov MG, Baleev MS, Bederina EL, Shilyagin PA, Moiseev AA, Beschastnov VV, Romanov IN, Gelikonov GV, Gladkova ND. Prospects of intraoperative multimodal OCT application in patients with acute mesenteric ischemia. *Diagnostics.* 2021;11(4):705. DOI: 10.3390/diagnostics11040705.

10. Chu Z, Lin J, Gao C. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J Biomed Opt.* 2016;21:66008. DOI: 10.1117/1.JBO.21.6.066008.

11. Moiseev A, Ksenofontov S, Gorozhantseva M, Shakhova N, Sirotkina M, Kiseleva E, Matveev L, Zaytsev V, Zagaynova E, Gelikonov V, Gladkova N, Vitkin A, Gelikonov G. Real time OCT-based angiography device with hand-held probe for everyday clinical use. *J Biophotonics.* 2018;11:201–217. DOI: 10.1002/jbio.201700292.

12. Wang-Evers M, Casper MJ, Glahn J. Assessing the impact of aging and blood pressure on dermal microvasculature by reactive hyperemia optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2021;11(1):13411. DOI: 10.1038/s41598-021-92712-z.

13. Meilahn JE, Morris JB, Ceppa EP, Bulkley GB. Effect of prolonged selective intramesenteric arterial vasodilator therapy on intestinal viability after acute segmental mesenteric vascular occlusion. *Ann Surg.* 2001;234(1):107–115. DOI: 10.1097/0000658-200107000-00016.

14. Eker A, Malzac B, Teboul J, Jourdan J. Mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: should local continuous intra-arterial perfusion with papaverine be regarded as a treatment? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(2):218–220. DOI: 10.1016/s1010-7940(98)00260-7.

15. Winzer R, Fedders D, Backes M, Ittermann T, Gründling M, Mensel B, Held HC, Kromrey ML, Weitz J, Hoffmann RT, Bülow R, Kühn JP. Correction to: local intra-arterial vasodilator infusion in non-occlusive mesenteric ischemia significantly increases survival rate. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(10):1687. DOI: 10.1007/s00270-021-02900-7.

16. Jin C, Kim MH, Kang EJ. Assessing vessel tone during coronary artery spasm by dual-acquisition multi-detector computed tomography angiography. *Cardiology.* 2018;139(1):25–32. DOI: 10.1159/000478926.

Сведения об авторах

Рябков Максим Георгиевич, докт. мед. наук, доц., вед. науч. сотр., Университетская клиника, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; maxim-ryabkov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-190X>

Сироткина Марина Александровна, канд. мед. наук, директор, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; sirotkina_m@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4665-8292>

Балеев Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30 Московского района, г. Нижний Новгород», г. Нижний Новгород, Россия; baleev_ms@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>

Сизов Михаил Александрович, врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30 Московского района, г. Нижний Новгород», г. Нижний Новгород, Россия; sizov.mikhail2015@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-133X>

Геликонов Григорий Валентинович, докт. физ.-мат. наук, зав., отдел нанооптики и высокочувствительных оптических измерений, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия; grgel@yahoo.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0798-4570>

Моисеев Александр Александрович, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр., лаборатория высокочувствительных оптических измерений, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия; aleksandr.moiseev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0093-0358>

Гладкова Наталья Дорوفеевна, докт. мед. наук, проф., зав., лаборатория оптической когерентной томографии, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; natalia.gladkova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Киселева Елена Борисовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория оптической когерентной томографии, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород; kiseleva84@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

Author details

Maksim G. Ryabkov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, University Clinic, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; maxim-ryabkov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-190X>

Marina A. Sirotkina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Director, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; sirotkina_m@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4665-8292>

Mikhail S. Baleev, M.D., Cand. Sci. (Med.), surgeon, SBHI NNR “City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky District of Nizhny Novgorod”, Nizhny Novgorod, Russia; baleev_ms@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>

Mikhail A. Sizov, M.D., surgeon, SBHI NNR “City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky District of Nizhny Novgorod”, Nizhny Novgorod, Russia; sizov.mikhail2015@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-133X>

Grigory V. Gelikonov, D. Sci. (Phys.-Math.), Head, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements, FSBSI “Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences”, Nizhny Novgorod, Russia; grgel@yahoo.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0798-4570>

Alexander A. Moiseev, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements, FSBSI “Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences”, Nizhny Novgorod, Russia; aleksandr.moiseev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0093-0358>

Natalia D. Gladkova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, laboratory of optical coherence tomography of the Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; natalia.gladkova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Elena B. Kiseleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; kiseleva84@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

В.В. Киреева^{1,2}, С.А. Лепехова¹, П.О. Иноземцев^{1*},
Ю.К. Усольцев², Е.А. Трофимова²

¹Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской
академии наук, г. Иркутск, Россия;

²Больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской
академии наук, г. Иркутск, Россия

Реферат

Среди основных причин инвалидизации, потери трудоспособности и смертности населения лидирующие позиции сохраняют заболевания сердечно-сосудистой системы. Происходит неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем выявление новых маркёров, которые бы позволяли рассчитывать риск развития осложнений и связанных с ними патологических состояний, — одна из важнейших задач современной фундаментальной и прикладной медицины. В работе приведены современные сведения о связи качественных и количественных характеристик митохондриальной ДНК с риском развития органной недостаточности. Рассмотрены причины иммунного ответа организма на присутствие митохондриальной ДНК вне клетки. Освещён вопрос о её роли в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и воспалительных процессов. Выявлены противоречивые сведения об изменении количества свободно циркулирующей митохондриальной ДНК при развитии органной недостаточности, однако все авторы сходятся в том, что количество её копий свидетельствует о нарушениях, связанных с обеспечением жизненно важных функций клеток, органов и тканей. В работе показано, что уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК плазмы крови, используемый в настоящее время для прогноза развития осложнений и смертности при ряде различных заболеваниях, служит перспективным неспецифическим маркёром цитолитических процессов. Комплексное исследование цитологических, биохимических и молекулярно-биологических показателей на различных (особенно ранних) стадиях развития органной недостаточности, а также в процессе развития сердечно-сосудистых заболеваний позволит получить новую важную информацию о клеточных механизмах патогенеза заболеваний и ляжет в основу разработки ранних диагностических маркёров и новых лечебных схем. **Ключевые слова:** митохондриальная ДНК, сердечно-сосудистые заболевания, органная недостаточность, маркёр, клетка, обзор.

Для цитирования: Киреева В.В., Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Усольцев Ю.К., Трофимова Е.А. Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):455–466. DOI: 10.17816/KMJ2022-455.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-455

The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases

V.V. Kireeva^{1,2}, S.A. Lepekhova¹, P.O. Inozemtsev^{1*}, Yu.K. Usoltsev², E.A. Trofimova²

¹Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia;

²Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

Abstract

Diseases of the cardiovascular system keeps the lead among the main causes of invalidity, disability and mortality

*Для переписки: p.inozemtcev@rambler.ru

Поступила 11.08.2021; принята в печать 28.10.2021;

опубликована: xx.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: p.inozemtcev@rambler.ru

Submitted 11.08.2021; accepted 28.10.2021;

published: xx.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

of the population. There is a steady increase in cardiovascular diseases, that is why the identification of new markers, that would allow calculating the risks of complications and associated pathological conditions, is one of the most important tasks of modern fundamental and applied medicine. The paper presents current information on the relationship between the qualitative and quantitative characteristics of mitochondrial DNA with the risk of organ failure. The reasons for the body's immune response to the mitochondrial DNA presence outside the cell are considered. The question of mitochondrial DNAs role in the pathogenesis of cardiovascular pathology and inflammatory processes is highlighted. Contradictory information about the change in the amount of freely circulating mitochondrial DNA during the development of organ failure was revealed. However, all authors agree that the number of mitochondrial DNA copies indicates disorders associated with the provision of vital functions of cells, organs and tissues. The study shows that the level of freely circulating mitochondrial DNA in blood plasma, which is currently used to predict the development of complications and mortality in a number of different diseases, is a promising nonspecific marker of cytolytic processes. A comprehensive study of cytological, biochemical and molecular biological indicators at various (especially at early) stages of organ failure development, as well as during the cardiovascular diseases establishment, will provide new important information about the cellular mechanisms of disease pathogenesis and will form the basis for the development of early diagnostic markers and new therapeutic schemes.

Keywords: mitochondrial DNA, cardiovascular disease, organ failure, marker, cell, review.

For citation: Kireeva VV, Lepekhova SA, Inozemtsev PO, Usoltsev YuK, Trofimova EA. The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):455–466. DOI: 10.17816/KMJ2022-455.

Введение

При неблагоприятном течении сердечно-сосудистых заболеваний возрастает риск летальных исходов, во всём мире эти болезни являются основной причиной смерти [1–3]. Выявление новых маркёров, которые бы позволяли рассчитывать риск развития осложнений и связанных с ними патологических состояний, — одна из важнейших задач современной фундаментальной и прикладной медицины [4, 5], для оценки тяжести течения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [6, 7], для ранней диагностики возможных рисков у людей старшей возрастной группы [8]. Несмотря на совершенствование методов лечения, патология сердечно-сосудистой системы способна давать осложнения и переходить в полиорганную недостаточность с высокой летальностью [9, 10].

В качестве перспективного неспецифического маркёра цитолитических процессов предложено использовать оценку уровня свободно циркулирующей митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) плазмы крови, используемого для прогнозирования развития осложнений и смертности при различных заболеваниях [11–15].

Целью нашей работы была оценка современных сведений о связи качественных и количественных характеристик мтДНК с риском развития органной недостаточности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Митохондрии и свободно циркулирующая мтДНК

На протяжении всего времени изучения митохондрий учёные выдвигают различные тео-

рии об их происхождении и появлении внутри эукариотической клетки [16–18]. В 1905 г. Константин Мерешковский, рассуждая о происхождении хлоропластов растений, выдвинул предположение, согласно которому эукариотическая клетка возникла в результате симбиоза нескольких самостоятельных организмов — так называемая эндосимбиотическая теория [19]. Несмотря на то, что митохондрии не описаны в теории Мерешковского, в 1918 г. Paul Portier выдвинул предположение, что митохондрии возникли вследствие симбиотического процесса [20], впоследствии эту концепцию развил Ivan Wallin [21].

При секвенировании генов митохондрий выявлено, что у митохондрий есть общий предок линии *Rickettsiales*, отряда аэробных α -протеобактерий, что свидетельствует о монофилетическом происхождении митохондрий от эубактериального предка [22, 23]. На основании этих данных можно судить о том, что митохондриальный геном развился из общего предка, который является единым для всех эукариот, наблюдаемых на сегодняшний день, и что ядерная и митохондриальная структурные части эукариотических клеток произошли одновременно [24].

Митохондрии — сложные органеллы клетки, уникальная особенность которых — наличие собственной ДНК. Изначально считали, что основная задача митохондрий заключается в участии в энергетических процессах организма — синтез молекул аденозинтрифосфата (АТФ). Однако уже достоверно известно, что митохондрии принимают непосредственное участие в жизненно важных клеточных

процессах, таких как обмен кальция, свободнорадикальный обмен, старение и запрограммированная гибель клеток (апоптоз). Эти процессы играют ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [25–28].

Митохондриальной называют ДНК, находящуюся (в отличие от ядерной ДНК) в матриксе митохондрии, прикрепленную к внутренней мембране [29]. Она представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу длиной в 16 569 п.н., содержащую 37 генов [30]. Из них 24 гена кодируют продукты для митохондриальной трансляции, а остальные 13 — ключевые гены, которые необходимы для окислительного фосфорилирования и производства энергии [31, 32]. У человека мтДНК организована в ДНК-белковые комплексы, которые принято называть нуклеоидами, аналогично структурам, представляющим генетический аппарат прокариот. В каждой митохондрии существует 2–15 копий мтДНК, в результате чего на клетку приходится тысячи копий мтДНК [33, 34]. Несмотря на то, что нуклеоид выделяют как дискретную единицу сегрегации мтДНК, исчерпывающих сведений о точном составе белкового компонента и стабильности этой структуры к настоящему моменту нет [35].

Свободно циркулирующая мтДНК в патогенезе органной недостаточности

В результате общих механизмов гибели клеток и макрофагов, связанных с воспалением и разрушением клеток, когда потеря целостности клеточной мембраны приводит к высвобождению внутриклеточного содержимого, происходит высвобождение свободно циркулирующей мтДНК [36, 37].

В литературе нет единого мнения о роли мтДНК. Некоторые авторы считают, что выявление свободно циркулирующей мтДНК в крови свидетельствует о воспалительных процессах, происходящих в организме [38–41]. По данным других авторов, свободно циркулирующая мтДНК может быть причиной воспалительного процесса [42–45]. Это обусловлено тем, что, согласно теории происхождения митохондрий, они сохранили признаки древних α -протеобактерий, в том числе неметилованные CpG-сайты и N-формильные пептиды [46]. Паттерн-распознающие рецепторы систем врождённого иммунитета воспринимают эти структуры как чужеродные [47–50]. В экспериментальных моделях на животных показано, что мтДНК как субстанция, содержащая структуры, гомологичные бактериальным агентам, может привести к активации врождённого

иммунного ответа через взаимодействие с TLR9 [51]. Таким образом, существующие данные позволяют предположить триггерную роль митохондриальных структур в активации системного воспалительного ответа, в том числе при массивном повреждении тканей и гибели клеток.

Распознавание свободно циркулирующей ДНК нейтрофилами играет роль в патофизиологии стерильного воспаления после травмы. Были идентифицированы устойчивые высокие концентрации свободно циркулирующей мтДНК в сыворотке крови у пациентов с ортопедической травмой без ассоциации с установленными маркерами некроза тканей [52].

Участие мтДНК описано и при патологии бронхолёгочной системы, в частности в патогенезе и развитии хронической обструктивной болезни лёгких. При бронхолёгочных заболеваниях концентрация свободно циркулирующей мтДНК увеличивается пропорционально росту воспалительных, инфекционных и тромбоцитарных процессов в лёгких, повреждающих клетки. Кроме того, свободно циркулирующая мтДНК приводит к активации макрофагов. В исследованиях на моделях мышей было показано, что трахеальное введение мтДНК индуцирует местный воспалительный ответ в лёгких мыши, что приводит к активации ряда провоспалительных цитокинов через сигнальный путь MAPK TLR9-p38, а также путём активации TLR9-зависимого пути воспаления [53, 54]. Это доказывает, что свободно циркулирующая мтДНК является не только биомаркером этих процессов, но и активным фактором иммунных и воспалительных процессов в лёгких [55–57].

Создание новых эффективных методов профилактики органной недостаточности во многом зависит от понимания механизмов патогенеза и возможностей методов их ранней диагностики. На сегодняшний день определение уровня мтДНК крови используют для прогнозирования развития осложнений и смертности при злокачественных опухолях [58–60], септических процессах [61, 62], как маркер старения [63–65], а также для оценки вероятности летального исхода у пациентов отделений реанимации [66, 67].

В настоящее время изучают возможность классификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, основываясь на уровне мтДНК [68], что свидетельствует о потенциальной клинической ценности мтДНК как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. Проведённое ранее изучение динамики уровня свободно циркулирующей мтДНК крови при экспери-

ментальной острой ишемии миокарда позволило установить возрастание концентрации мтДНК в плазме крови после подкожной инъекции эпинефрина (адреналина) [69]. Высокое содержание мтДНК в плазме крови ассоциировано у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [70, 71] с развитием атеросклеротических поражений коронарных сосудов.

Основные причины развития сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известны, это этиологические факторы риска, такие как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, недостаток физической активности, генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, что в конечном итоге может приводить к высвобождению из клеток свободно циркулирующей мтДНК [72, 73].

Применяемые в настоящее время технологии анализа нарушений липидного обмена в клетках печени, а также спектр традиционных кардиомаркёров не всегда бывают достаточными для начала своевременного лечения и выбора его тактики. Известна доминирующая роль митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов в развитии повреждений сердечной мышцы после ишемии и реперфузии [66, 67, 74]. Перспективным показателем состояния цитолитических процессов и, возможно, митохондрий, считают наличие свободно циркулирующей мтДНК крови, которую относят к «молекулярным паттернам риска» (DAMP — от англ. danger associated molecular patterns) [75–77]. Показано, что повышенное содержание мтДНК в крови связано с более высоким риском или развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [78–80].

За последние десятилетия исследования подтвердили важность митохондрий и окислительного стресса как в старении сердца [81], так и в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда и диабетическая кардиомиопатия [82–84]. Митохондрии играют важную роль в поддержании сердечного гомеостаза, выполняют разнообразные, но взаимосвязанные функции, производя АТФ и многие биосинтетические промежуточные продукты, а также вносят свой вклад в реакции клеток на стресс, такие как аутофагия и апоптоз.

Функции митохондрий выходят за пределы клетки и влияют на физиологию организма, регулируя связь между клетками и тканями, также существует взаимосвязь дисфункции митохондрий с патогенезом сердечно-сосудистой системы [85]. Эндотелиальные клетки содержат

меньше митохондрий, чем другие сердечные клетки, и, учитывая тот факт, что митохондрии составляют до 30–35% массы миоцитов [86], плотно упакованы, локализованы в непосредственной близости к миофибриллам и соединены между собой, образуя «сотовую» сеть связанных органелл. Можно предположить, что функциональное состояние митохондрий играет ключевую роль и в патогенезе острых сосудистых катастроф, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда и др. [87–91].

Экспериментально показано, что патологические состояния, такие как ишемическая, дилатационная, диабетическая, алкогольная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка, пароксизмальная тахикардия, ведут к качественным и количественным изменениям митохондрий в кардиомиоцитах [67, 69, 92]. Во время реперфузионного повреждения сердца динамика митохондрий нарушается, о чём свидетельствуют их быстрое деление, снижение слияния и нарушение митофагии. Повышенное деление митохондрий усиливает транскрипцию провоспалительных цитокинов, что усугубляет местный воспалительный ответ микрососудов в связи с гибелью кардиомиоцитов [66, 67, 73].

Окислительный стресс — один из ключевых патогенетических компонентов, провоцирующих возникновение и развитие атеросклероза и сердечной недостаточности [93, 94]. Негативное влияние активных форм кислорода на сердечную недостаточность включает активацию широкого спектра сигнальных путей, связанных с гибелью клеток, пролиферацией сердечных фибробластов, повреждением мтДНК, дисфункцией митохондрий, нарушением обмена кальция, нарушением сократимости и гипертрофией сердца, что в конечном итоге приводит к дезадаптивному ремоделированию миокарда и сердечной дисфункции [95].

В отличие от ядерной ДНК мтДНК не содержит гистонов, что делает её менее защищённой от воздействия свободных радикалов, а близкое прилегание мтДНК к мембране, ошибки репликации, неэффективная система репарации приводят к соматическим мутациям в геноме митохондрий на протяжении всей их жизни [96]. Известно, что в результате мутаций, возникающих в мтДНК, происходит повышенное образование активных форм кислорода в митохондриях [97]. Дефекты мтДНК приводят к проатерогенным процессам — воспалению, апоптозу и старению клеток, а появление дефектной мтДНК в патогенезе атеросклероза указывает на причинную роль этого процесса.

Рядом авторов установлено, что не менее 10 митохондриальных мутаций в 8 генах, кодирующих 12S-субъединицу рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК), транспортную РНК лейцина, цитохром В и 1-, 2-, 5- и 6-субъединицы НАДН-дегидрогеназы¹, достоверно ассоциированы с атеросклеротическими поражениями [98–100]. Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения [101–103].

Повреждение мтДНК снижает эффективность окислительного фосфорилирования и продукции АТФ. Поражения мтДНК не только присутствуют при атеросклеротическом поражении сосудов, но также могут способствовать развитию атеросклероза. Кроме того, повреждение мтДНК происходит на начальных стадиях атеросклероза, а дефекты мтДНК и нарушение активности респираторного комплекса были продемонстрированы на мышинной модели атеросклероза и метаболического синдрома [104, 105]. Ранние исследования выявили повреждение мтДНК в аорте, сердце и циркулирующих лейкоцитах у пациентов с атеросклерозом. При обследовании 65 пациентов отделения кардиологии института CNR (Institute of Clinical Physiology, G. Pasquinucci Hospital) установлено, что значительно более высокая частота мутации мтДНК зарегистрирована у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми пациентами (контрольная группа — 22 здоровых человека, сопоставимых по возрасту с группой исследования), при том что факторы риска атерогенности существенно не различались в группе с мутацией мтДНК и без неё [106].

При исследовании популяции из 400 человек (290 пациентов с ИБС и 110 человек из контрольной группы) установлено, что пациенты с ИБС, имели более низкое содержание мтДНК по сравнению с контрольной группой. У людей с низким количеством копий мтДНК был значительно повышен риск по сравнению с теми, у кого уровень мтДНК был значительно выше [107]. С другой стороны, по данным немецких исследователей [108] не зарегистрировано увеличения количества копий мтДНК в зависимости от возраста, что не может не сказаться на исследованиях, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые.

В одном из последних исследований учёные из Китая провели сравнение количества копий

мтДНК методом количественной полимеразной цепной реакции у пациентов с ИБС и здоровых людей из контрольной группы. Установили, что количество копий мтДНК у пациентов с ИБС ниже по сравнению с контрольной группой [0,78 (0,61–1,02) и 0,83 (0,70–1,15), $p < 0,001$], что значительно повышало риск развития ИБС (отношение шансов 2,34; 95% доверительный интервал 1,43–3,83; $p < 0,001$) [107]. Однако есть данные, свидетельствующие об обратной зависимости динамики уровня свободно циркулирующей мтДНК в исследовании, проведённом Zhang и соавт. Было обнаружено, что при малом количестве копий мтДНК в лейкоцитах возрастает риск внезапной смерти по сравнению с пациентами, у которых количество копий мтДНК в лейкоцитах было повышенным [89].

Количество копий свободно циркулирующих ДНК (ядерной и митохондриальной) и/или их фрагментов служит одним из маркёров, свидетельствующих о формировании в организме того или иного патологического процесса в сердечно-сосудистой системе. При изучении динамических изменений мтДНК в плазме крови и уровня воспалительного процесса у пациентов с острым инфарктом миокарда, установлено, что уровень мтДНК в плазме крови повышается после начала острого инфаркта миокарда, и выявлена положительная корреляция между мтДНК в плазме крови и уровнем биомаркёров воспаления. Уровень мтДНК в плазме был наивысшим при поступлении и заметно снижался после лечения, достигая нормы в течение 48 ч [109].

Это позволяет предположить, что мтДНК может играть ключевую роль в воспалительных реакциях у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также служить более ранним диагностическим маркёром, имеющим высокую доказательную ценность. Важный вопрос возникает при анализе информации данного исследования: вносят ли свободные фрагменты ДНК, мобилизованные в условиях острого инфаркта миокарда, вклад в ишемическое повреждение сердца. Учитывая провоспалительные свойства мтДНК и корреляцию между мтДНК в плазме крови и уровнем воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда, можно предположить, что мтДНК попадает в кровоток после начала острого инфаркта миокарда и частично ответственна за воспаление.

Данные о корреляции уровня мтДНК с биомаркёрами воспаления подтверждаются в исследовании у больных сепсисом [110]. Концентрация ядерной ДНК и мтДНК в плазме крови при поступлении значительно выше

¹ НАДН — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма).

у пациентов с тяжёлым сепсисом по сравнению с контрольной группой. Отмечено, что концентрация этих ДНК в плазме крови при поступлении значительно выше у умерших пациентов, чем у выживших. Уровень ядерной ДНК и мтДНК в плазме повышается вскоре после тяжёлой инфекции и постепенно снижается после антимикробной терапии. Циркулирующие мтДНК-фрагменты при сепсисе связаны, в частности, с полиорганной недостаточностью. Ранние и высокие концентрации ДНК в плазме крови, наблюдаемые при различных критических состояниях, включая травмы, инсульт, инфаркт миокарда и септический шок, были предложены в качестве прогностических маркёров. Уровень мтДНК в плазме крови при поступлении служит более сильным прогностическим фактором, чем концентрация лактата или оценка по SOFA² при поступлении, которые обычно используют для прогнозирования результатов в клинической практике.

Всё большее количество авторов указывают на то обстоятельство, что митохондрии — важные факторы воспаления, вызванного стерильным повреждением. Когда целостность митохондрий нарушена, молекулярные паттерны, связанные с повреждением митохондрий, задействуют рецепторы распознавания паттернов, вызывают воспаление и способствуют развитию патологии [111].

Митохондрии — важный источник эндогенного стресс-ассоциированного молекулярного маркёра DAMP, который задействует TLR9, cGAS, NLR, FPR и другие рецепторные пути для запуска провоспалительного ответа. Врождённые иммунные реакции, регулируемые митохондриями, участвуют во многих видах патологии, включая аутоиммунные заболевания, метаболический синдром, сердечно-сосудистые болезни и рак. Множество отчётов документально подтверждает, что повреждённые или умирающие клетки могут высвободить цитозоль мтДНК и внеклеточную мтДНК для запуска врождённых иммунных ответов в различных условиях болезни. Эти наблюдения указывают на актуальность данного направления исследований для изучения связей между митохондриями, сигнализацией врождённого иммунитета и воспалением, эффективного количественного определения высвобождения и/или накопления mtDAMP в качестве медиаторов повреждения через их способность активировать воспалительные

и другие тканеспецифические эффекторные клетки [112, 113].

Таким образом, нами была проведена оценка современных сведений о связи качественных и количественных характеристик мтДНК с риском развития органной недостаточности. Были выявлены противоречивые сведения об изменении количества свободно циркулирующей мтДНК при развитии органной недостаточности, однако все авторы сходятся в одном — что количество копий мтДНК свидетельствует о нарушениях, связанных с обеспечением жизненно важных функций клеток, органов и тканей. Комплексное исследование цитологических, биохимических и молекулярно-биологических показателей на различных (особенно ранних) стадиях развития органной недостаточности, а также в процессе развития сердечно-сосудистых заболеваний позволит получить новую важную информацию о клеточных механизмах патогенеза заболеваний и ляжет в основу разработки ранних диагностических маркёров и новых лечебных схем.

Участие авторов. В.В.К., С.А.Л., П.О.И., Ю.К.У. и Е.А.Т. — сбор и анализ материалов, написание обзора.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016;594(8):2061–2073. DOI: 10.1113/JP270538.
3. Balakumar P, Maung UK, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113:600–609. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.040.

²SOFA (от англ. Sequential Organ Failure Assessment) — шкала динамической оценки органной недостаточности.

4. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):52–59. [Don ES, Tarasov AV, Epshtein OI, Tarasov SA. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(1):52–59. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59.
5. Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):15–21. [Radivilko AS, Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP. Multiple organ failure: early diagnosis and prognosis. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2018;(6):15–21. (In Russ.)] DOI: 10.17116/anaesthesiology201806115.
6. Останко В.Л., Калачёва Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):264–280. [Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, Livshits IK, Shalovay AA, Chernogoryuk GE, Bepalova ID, Yunusov RSh, Lukashova LV, Pomogaeva AP, Teplyakov AT, Kalyuzhin VV. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *The Bulletin of the Siberian medicine*. 2018;17(4):264–280. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
7. Чаулин А.М. Новые биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Часть 1. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(2):130–151. [Chaulin AM. New Biomarkers of Cardiovascular Diseases (Literature Review). Part 1. *Bulletin of science and practice*. 2021;7(2):130–151. (In Russ.)] DOI: 10.33619/2414-2948/63.
8. Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(2):98–110. [Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):98–110. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110.
9. Иноземцев П.О., Фёдорова Л.И., Станкевич В.К. Влияние митохондриальной дисфункции на развитие печёночной недостаточности с жировой дистрофией. В сб.: *Сборник статей по итогам работы Межвузовского научного конгресса*. М.: Высшая школа: научные исследования; 2019. с. 98–102. [Inozemtsev PO, Fedorova LI, Stankevich VK. The influence of mitochondrial dysfunction on the development of liver failure with fatty degeneration. In: *Sbornik statey po itogam raboty Mezhvuzovskogo nauchnogo kongressa*. (Collection of articles on the results of the work of the Interuniversity Scientific Congress.) Moscow: Vysshaya shkola: nauchnye issledovaniya; 2019. p. 98–102. (In Russ.)]
10. Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Прокопьев М.В., Курганский И.С., Киреева В.В., Иноземцев П.О., Апарцин К.А. Влияние токсического повреждения печени на структурные изменения митохондрий и внутриклеточных органелл. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(3):77–80. [Lepekhova SA, Goldberg OA, Prokop'ev MV, Kurgansky IS, Kireeva VV, Inozemtsev PO, Apartsin KA. Effect of toxic liver damage on structural changes in mitochondria and intracellular organelles. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2019;(3):77–80. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-77-80.
11. Duvvuri B, Lood C. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.
12. Harrington JS, Huh JW, Schenck EJ, Nakahira K, Siempos II, Choi AMK. Circulating mitochondrial DNA as predictor of mortality in critically ill patients: A systematic review of clinical studies. *Chest*. 2019;156(6):1120–1136. DOI: 10.1016/j.chest.2019.07.014.
13. Wiersma M, van Marion DMS, Bouman EJ, Li J, Zhang D, Ramos KS, Lanter EAH, de Groot NMS, Brundel BJJM. Cell-free circulating mitochondrial DNA: A potential blood-based marker for atrial fibrillation. *Cells*. 2020;9(5):1159. DOI: 10.3390/cells9051159.
14. Padilla S, Tana L, Gallardo S, Arcos MJ, Yopez M, Endara P, Bovera M, Grunauer M, Teran E, Caicedo A. Circulating mtDNA levels as an early marker for metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.249.
15. Malik AN, Czajka A. Is mitochondrial DNA content a potential biomarker of mitochondrial dysfunction? *Mitochondrion*. 2013;13(5):481–492. DOI: 10.1016/j.mito.2012.10.011.
16. Панов А.В., Голубенко М.В., Даренская М.А., Колесников С.И. Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12–25. [Panov AV, Golubenko MV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. The Origin of Mitochondria and their Role in the Evolution of Life and Human Health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12–25. (In Russ.)] DOI: 10.29413/ABS.2020-5.5.2.
17. Малахов В.В. Великий симбиоз: происхождение эукариотной клетки. *В мире науки*. 2004;(2):70–79. [Malakhov VV. The great symbiosis: the origin of the eukaryotic cell. *V mire nauki*. 2004;(2):70–79. (In Russ.)]
18. Brown JA, Sammy MJ, Ballinger SW. An evolutionary, or “mitocentric” perspective on cellular function and disease. *Redox Biol*. 2020;36:101568. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101568.
19. Mereschkowsky C. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche. *Biol Centralbl*. 1905;25:593–604.
20. Portier P. Les Symbiotes. *Nature*. 1919;103:482–483. DOI: 10.1038/103482b0.
21. Wallin IE. *Symbiogenesis and the origin of species*. Baltimore: Williams & Wilkins Company; 1927. 170 p. DOI: 10.5962/bhl.title.11429.
22. Gray MW, Burger G, Lang BF. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol*. 2001;2(6):1–5. DOI: 10.1186/gb-2001-2-6-reviews1018.
23. Gray MW. Mitochondrial evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(9):a011403. DOI: 10.1101/cshperspect.a011403.
24. Литошенко А.Я. Эволюция митохондрий. *Цитология и генетика*. 2002;36(5):49. [Litoshenko AY. Mitochondrial Evolution. *Cytology and genetics*. 2002;36(5):49. (In Russ.)]
25. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Дремза И.К. Изучение функций митохондрий в эксперименте. *Биомедицина*. 2019;15(3):71–77. [Maksimovich NE, Bon EI, Dremza IK. Research into the functions of mitochondria in experiment. *Journal biomed*. 2019;15(3):71–77. (In Russ.)] DOI: 10.33647/2074-5982-15-3-71-77.
26. Ибраилова А.И., Османова П.М., Гаджиева А.К., Магомедова К.М. Современные представле-

- ния о роли митохондрий в функционировании клетки. *Международный студенческий научный вестник*. 2020;(5):17. [Israpilova AI, Osmanova PM, Gadzhieva AK, Magomedova KM. Modern views on the role of mitochondria in the functioning of cells. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2020;(5):17. (In Russ.)]
27. Horbay R, Bilyu R. Mitochondrial dynamics during cell cycling. *Apoptosis*. 2016;21(12):1327–1335. DOI: 10.1007/s10495-016-1295-5.
28. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие её молекулярные маркёры. *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;7(1):47–52. [Bon LI, Maksimovich NE. Role of mitochondria in cells energetic and characterizing its molecular markers. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2019;7(1):47–52. (In Russ.)]
29. Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014;505(7483):335–343. DOI: 10.1038/nature12985.
30. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(10):634–646. DOI: 10.1038/nrm3877.
31. Gonçalves VF. Mitochondrial genetics. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1158:247–255. DOI: 10.1007/978-981-13-8367-0_13.
32. Игамбердиев А.У. Уникальная генетическая система митохондрий. *Соросовский образовательный журнал*. 2000;(1):32–36. [Igamberdiyev AU. The unique genetic system of mitochondria. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000;(1):32–36. (In Russ.)]
33. Satoh M, Kuroiwa T. Organization of multiple nucleoids and DNA molecules in mitochondria of a human cell. *Exp Cell Res*. 1991;196(1):137–140. DOI: 10.1016/0014-4827(91)90467-9.
34. Iborra FJ, Kimura H, Cook PR. The functional organization of mitochondrial genomes in human cells. *BMC Biology*. 2004;2(1):1–14. DOI: 10.1186/1741-7007-2-9.
35. Мазунин И.О., Левицкий С.А., Патрушев М.В., Каменский П.А. Матричные процессы в митохондриях. *Биохимия*. 2015;80(11):1628–1640. [Mazunin IO, Levitskiy SA, Patrushev MV, Kamenskiy PA. Mitochondrial matrix processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(11): 1418–1428.] DOI: 10.1134/S0006297915110036.
36. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, Paré A, Rousseau M, Naika GS, Lévesque T, Laflamme C, Marcoux G, Lambeau G, Farnsdale RW, Pouliot M, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Garraud O, Nigrovic PA, Guderley H, Lacroix S, Thibault L, Semple JW, Gelb MH, Boilard E. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIa-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*. 2014;124(14):2173–2183. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573543.
37. Riley JS, Quarato G, Cloix C, Lopez J, O'Prey J, Pearson M, Chapman J, Sesaki H, Carlin LM, Passos JF, Wheeler AP, Oberst A, Ryan KM, Tait SW. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis. *EMBO J*. 2018;37(17):e99238. DOI: 10.15252/embj.201899238.
38. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — cause or consequence of heart failure or both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251–265. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9.
39. Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Радивилко А.С., Цепкина А.В., Великанова Е.А., Корне-люк Р.А., Ивкин А.А. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):134–143. [Grigoriev EV, Salakhov RR, Golubenko MV, Ponasenko AV, Shukevich DL, Matveeva VG, Radivilko AS, Tsepokina AV, Velikanova EA, Kornelyuk RA, Ivkin AA. Mitochondrial'naya DNK kak kandidatnyy DAMP pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):134–143. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-134-14330.
40. Zhang X, Wu X, Hu Q, Wu J, Wang G, Hong Z, Ren J. Lab for trauma and surgical infections. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress. *Life Sci*. 2019;236:116464. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.020.
41. Qiongyuan Hu, Jianan Ren, Jie Wu, Guanwei Li, Xiuwen Wu, Song Liu, Gefei Wang, Guosheng Gu, Jieshou Li. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA are associated with clinical outcome in intra-abdominal infections caused by severe trauma. *Surg Infect*. 2017;18(5):610–618. DOI: 10.1089/sur.2016.276.
42. Pérez-Treviño P, Velásquez M, García N. Mechanisms of mitochondrial DNA escape and its relationship with different metabolic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(6):165761. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165761.
43. Huang LS, Hong Z, Wu W, Xiong S, Zhong M, Gao X, Rehman J, Malik AB. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury. *Immunity*. 2020;52(3):475–486.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.02.002.
44. Riley JS, Tait SW. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep*. 2020;21(4):e49799. DOI: 10.15252/embr.201949799.
45. Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R. Mitochondrial damage causes inflammation via cGAS-STING signaling in acute kidney injury. *Cell Rep*. 2019;29(5):1261–1273.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.050.
46. West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(6):389–402. DOI: 10.1038/nri2975.
47. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
48. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015;42(3):406–417. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002.
49. Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(17):13291350. DOI: 10.1089/ars.2015.6407.
50. Hu Q, Zhou Q, Wu J, Wu X, Ren J. The role of mitochondrial DNA in the development of ischemia reperfusion injury. *Shock*. 2019;51(1):52–59. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001190.
51. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34(1):55–59. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cd8c08.
52. Thurairajah K, Briggs GD, Balogh ZJ. The source of cell-free mitochondrial DNA in trauma and potential therapeutic strategies. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(3):325–334. DOI: 10.1007/s00068-018-0954-3.
53. Gan L, Chen X, Sun T, Li Q, Zhang R, Zhang J, Zhong J. Significance of serum mtDNA concentration in

lung injury induced by hip fracture. *Shock*. 2015;44(1):52–57. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000366.

54. Tsuji N, Tsuji T, Ohashi N, Kato A, Fujigaki Y, Yasuda H. Role of mitochondrial DNA in septic AKI via Toll-like receptor 9. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2009–2020. DOI: 10.1681/ASN.2015040376.

55. Мырзашаева Т.Н. Свободно-циркулирующая митохондриальная ДНК как потенциальный биомаркер в патогенезе ХОБЛ. *Евразийский союз учёных*. 2019;(4-7):18–21. [Myrzashaeva TN. Free-circulating mitochondrial DNA as a potential biomarker in the pathogenesis of COPD. *Eurasian Union of Scientists*. 2019;(4-7):18–21. (In Russ.)]

56. Zhang J, Wang J, Wang X, Liu Z, Ren J, Sun T. Early surgery increases mitochondrial DNA release and lung injury in a model of elderly hip fracture and chronic obstructive pulmonary disease. *Exper Ther Med*. 2017;14(5):4541–4546. DOI: 10.3892/etm.2017.5044.

57. Schiffer KT, Rice MC, Oromendia C, Zhang W, Peters SP, Woodruff P, Cooper CB, Bowler RP, Comellas AP, Criner GJ, Paine R, Hansel NN, Han MK, Barr RG, Krishnan JA, Dransfield MT, Curtis JL, Ballman KV, Martinez FJ, Nakahira K, Cloonan SM, Choi ME, Choi AMK, SPIROMICS. Association of circulating cell-free mitochondrial DNA to outcomes in COPD in the SPIROMICS cohort. Mechanistic studies in COPD. *American Thoracic Society International Conference Abstracts*. 2019; C63:A7427. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A7427.

58. Ellinger J, Müller SC, Wernert N. Mitochondrial DNA in serum of patients with prostate cancer: a predictor of bio-chemical recurrence after prostatectomy. *BJU Int*. 2008;102:628–632. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07613.x.

59. Тельшева Е.Н. Свободно-циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики*. 2017;17(2):2. [Telysheva EN. Cell-free circulating DNA in plasma. Possibility of application in oncology. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2017;17(2):2. (In Russ.)]

60. Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Lee W, Seshan VE, Hakimi AA, Sander C. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife*. 2016;5:e10769. DOI: 10.7554/eLife.10769.

61. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1349–1356. DOI: 10.1586/1744666X.2014.949675.

62. Faust HE, Reilly JP, Anderson BJ, Ittner CAG, Forker CM, Zhang P, Weaver BA, Holena DN, Lanken PN, Christie JD, Meyer NJ, Mangalmurti NS, Shashaty MGS. Plasma mitochondrial DNA levels are associated with ARDS in trauma and sepsis patients. *Chest*. 2020;157(1):67–76. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.028.

63. Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В., Шапкина М.Ю., Hubacek J., Holmes M., Bobak M., Воевода М.И. Число копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер старения и риска развития возрастзависимых заболеваний у человека. *Успехи геронтологии*. 2019;32(3):422–430. [Maximov VN, Malyutina SK, Orlov PS, Ivanoshuk DE, Mikhailova SV, Shapkina MYu, Hubacek J, Holmes M, Bobak M, Voevoda MI. Mitochondrial DNA copy number of leucocytes as aging marker and risk factors for age-related diseases in human. *Advances in gerontology*. 2019;32(3):422–430. (In Russ.)]

64. Воропаев Е.В., Зятыков А.А., Осипкина О.В., Баранов О.Ю., Галиновская Н.В., Доценко В.Н. Метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной и митохондриальной ДНК. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(1):46–50. [Voropaev EV, Zyatkov AA, Osipkina OV, Baranov OYu, Galinovskaya NV, Dotsenko VN. The method of molecular and genetic diagnosis of the process of cell senescence based on quantitative analysis of nuclear and mitochondrial DNA genes. *Health and ecology issues*. 2016;(1):46–50. (In Russ.)]

65. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):951–957. DOI: 10.1172/JCI64125.

66. Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катышев А.И., Гольдберг О.А., Новикова М.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Клименков И.В., Лепехова С.А., Константинов Ю.М. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при дислипотеидемии и адреналиновом миокардите (экспериментальное исследование). *Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология»*. 2011;(4):136–142. [Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, Goldberg OA, Novikova MA, Ezhikeeva SD, Ten MN, Nikiforov SB, Pushkarev BG, Klimenkov IV, Lepekhova SA, Konstantinov YuM. Level of free mtDNA circulating in blood under dislipoproteinaemia and adrenaline myocarditis (experimental study). *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Biologiya. Ekologiya"*. 2011;(4):136–142. (In Russ.)]

67. Sudakov NP, Apartsin KA, Lepekhova SA, Nikiforov SB, Katyshev AI, Lifshits GI, Vybitantseva AV, Konstantinov YM. The level of free circulating mitochondrial DNA in blood as predictor of death in case of acute coronary syndrome. *Eur J Med Res*. 2017;22(1):1. DOI: 10.1186/s40001-016-0241-x.

68. Ashar FN, Zhang Y, Longchamps RJ, Lane J, Moes A, Grove ML, Mychaleckyj JC, Taylor KD, Coresh J, Rotter JJ, Boerwinkle E, Pankratz N, Gualar E, Arking DE. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(11):1247–1255. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3683.

69. Катышев А.И., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Гольдберг О.А., Клименков И.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Константинов Ю.М. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови с активностью маркеров цитолиза при экспериментальной острой мелкоочаговой ишемии миокарда. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;(5):83–86. [Sudakov NP, Popkova TP, Novikova MA, Katyshev AI, Nikiforov SB, Pushkarev BG, Goldberg OA, Klimenkov IV, Lepekhova SA, Apartsin KA, Ezhikeeva SD, Ten MN, Konstantinov YM. Interrelation between the level of free circulating mtDNA of blood with the activity of cytolysis markers in the experimental acute small-focal myocardial ischemia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013;(5):83–86. (In Russ.)]

70. Deng X, Yang G, Zheng X, Yang Y, Qin H, Liu ZX, Deng H, Liu SM. Plasma mtDNA copy numbers are associated with GSTK1 expression and inflammation in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(11):1874–1878. DOI: 10.1111/dme.14132.

71. Cho SB, Koh I, Nam HY, Jeon JP, Lee HK, Han BG. Mitochondrial DNA copy number augments performance of A1C and oral glucose tolerance testing in the prediction of type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–8. DOI: 10.1038/srep43203.

72. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Орлов П.С., Малутина С.К., Иванова А.А., Максимова С.В., Родина И.А., Хамович О.В., Новосёлов В.П. Сравнительный анализ количества копий митохондриальной ДНК в ткани миокарда при внезапной сердечной и несердечной смерти. *Атеросклероз*. 2019;15(3):36–41. [Maksimov VN, Gurazheva AA, Orlov PS, Maljutina SK, Ivanova AA, Maksimova SV, Rodina IA, Khamovich OV, Novosyolov VP. Comparative analysis of mitochondrial DNA copy numbers in myocardial tissue in sudden cardiac and non-cardiac death. *Ateroskleroz*. 2019;15(3):36–41. (In Russ.)] DOI: 10.15372/ATER20190302.
73. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Тхоренко Б.А., Голубенко М.В., Губиева Е.К., Трефилова Л.П. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза инфаркта миокарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4S):75–85. [Ponassenko AV, Tsepokina AV, Tkhorenko BA, Golubenko MV, Gubieva EK, Trephilova LP. Variability of mitochondrial dna in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2018;7(4S):75–85. (In Russ.)] DOI: 10.1702/2306-1278-2018-7-4S-75-85.
74. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В., Садулаева И.А. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(1):41–47. [Vasyuk YuA, Kulikov KG, Kudryakov ON, Krikunova OV, Sadulaeva IA. Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007;3(1):41–47. (In Russ.)]
75. Zhang Q, Raouf M, Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464:104–107.
76. Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, Jonsson IM, Tarkowski A. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces *in vivo* and *in vitro* inflammatory responses. *J Leukoc Biol*. 2004;75(6):99–1000. DOI: 10.1189/jlb.070332.
77. Колмычкова К.И., Желанкин А.В., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Митохондрии и воспаление. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(4):114–121. [Kolmychkova KI, Zhelankin AV, Karagodin VP, Orekhov AN. Mitochondria and inflammation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016;60(4):114–121. (In Russ.)]
78. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Максимова Ю.В. Количество копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер предрасположенности к ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти. *Атеросклероз*. 2018;14(3):64–69. [Maksimov VN, Gurazheva AA, Maksimova YuV. Number of copies of mitochondrial DNA of leukocytes as a marker of predisposition to coronary heart disease and sudden cardiac death. *Ateroskleroz*. 2018;14(3):64–69. (In Russ.)] DOI: 10.15372/ATER20180310.
79. Рандж М.С., Баллинджер С.В., Ван Х.Б. Повреждения митохондриальной ДНК как прогностический признак атеросклеротической ишемической болезни сердца. Патент на изобретение РФ №2243558. Бюлл. №36 от 27.12.2004. [Randzh MS, Ballindzher SV, Van KhB. *Povrezhdeniya mitokhondrial'noy DNK kak prognosticheskiy priznak ateroskleroticheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa*. (Mitochondrial DNA damage as a prognostic sign of atherosclerotic coronary heart disease.) Patent for invention RF No. 2243558. Byull. No. 36 at 27.12.2004. (In Russ.)]
80. Hu H, Lin Y, Xu X, Lin S, Chen X, Wang S. The alterations of mitochondrial DNA in coronary heart disease. *Exp Mol Pathol*. 2020;114:104412. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104412.
81. Pohjoismäki JL, Goffart S. The role of mitochondria in cardiac development and protection. *Free Radic Biol Med*. 2017;106:345–354. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.032.
82. Torrealba N, Aranguiz P, Alonso C, Rothermel BA, Lavandro S. Mitochondria in structural and functional cardiac remodeling. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:277–306. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_15.
83. Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann Med*. 2018;50(2):121–127. DOI: 10.1080/07853890.2017.1417631.
84. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki NE, Apostolopoulos EJ, Melita H, Katsiki N. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: Current status of translational research/clinical and therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2021;41(1):275–313. DOI: 10.1002/med.21732.
85. Hernandez-Resendiz S, Buelna-Chontal M, Correa F. Targeting mitochondria for cardiac protection. *Curr Drug Targets*. 2014;14(5):586–600. DOI: 10.2174/138945011314050008.
86. Schaper J, Meiser E, Stammler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res*. 1985;56(3):377–391. DOI: 10.1161/01.RES.56.3.377.
87. Zhou H, Ren J, Toan S, Mui D. Role of mitochondrial quality surveillance in myocardial infarction: From bench to bedside. *Ageing Res Rev*. 2021;66:101250. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101250.
88. Peng W, Cai G, Xia Y, Chen J, Wu P, Wang Z, Li G, Wei D. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *DNA Cell Biol*. 2019;38(7):597–606. DOI: 10.1089/dna.2018.4552.
89. Zhang Y, Guallar E, Ashar FN, Longchamps RJ, Castellani CA, Lane J, Grove ML, Coresh J, Sotoodehnia N, Ikhanoff L, Boerwinkle E, Pankratz N, Arking DE. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur Heart J*. 2017;38(46):3443–3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354.
90. Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, Mercuri A, Turchi S, Carpegiani C, Picano E, Andreassi MG. Prognostic value of mitochondrial DNA4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:91–97. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015.
91. Zhao D, Bartz TM, Sotoodehnia N, Post WS, Heckbert SR, Alonso A, Longchamps RJ, Castellani CA, Hong YS, Rotter JI, Lin HJ, O'Rourke B, Pankratz N, Lane JA, Yang SY, Guallar E, Arking DE. Mitochondrial DNA copy number and incident atrial fibrillation. *BMC Med*. 2020;18(1):246. DOI: 10.1186/s12916-020-01715-6.
92. Цыпленкова В.Г., Сутягин П.В., Суслов В.Б., Эттингер А.П. Особенности митохондриального аппарата кардиомиоцитов при различных заболеваниях сердца и в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;(8-2):53–56. [Tsyplenkova VG, Sutyagin PV, Suslov VB, Oettinger AP. Cardiomyocyte mitochondria characteristics in different heart diseases and in experiments. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014;(8-2):53–56. (In Russ.)]
93. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Мито-

хондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(4):33–44. [Panov AV, Dikalov SI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Mitochondria: Aging, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. formation of a new paradigm. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(4):33–44. (In Russ.)] DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.5.

94. Shemiakova T, Ivanova E, Grechko AV, Gerasimova EV, Sobenin IA, Orekhov AN. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(6):166. DOI: 10.3390/biomedicines8060166.

95. Kiyuna LA, Albuquerque R, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira J. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;129:155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.

96. Захаров-Гезехус И.А. Цитоплазматическая наследственность. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(1):93–102. [Zakharov-Gezekhus IA. Cytoplasmic heredity. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2014;18(1):93–102. (In Russ.)]

97. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2007;100:460–473. DOI: 10.1161/01.RES.0000258450.44413.96.

98. Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mitochondrial mutations are associated with atherosclerotic lesions in the human aorta. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:832464. DOI: 10.1155/2012/832464.

99. Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Changes of mitochondria in atherosclerosis: possible determinant in the pathogenesis of the disease. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):283–288. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.006.

100. Sazonova MA, Sinyov VV, Barinova VA, Ryzhkova AI, Zhelankin AV, Postnov AY, Sobenin IA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mosaicism of mitochondrial genetic variation in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Biomed Res Int*. 2015;2015:825468. DOI: 10.1155/2015/825468.

101. Смирнова Л.А., Хасанова З.Б., Ежов М.В., Полевая Т.Ю., Матчин Ю.Г., Балахонова Т.В., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. *Клиницист*. 2014;8(1):34–41. [Smirnova LA, Khasanova ZB, Ezhov MV, Polevaya TYu, Matchin YuG, Balakhonova TV, Sobenin IA, Postnov AY. Association of mutations in the mitochondrial genome with coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Klinitsist*. 2014;8(1):34–41. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8338-2014-1-34-41.25.

102. Sazonova MA, Sinyov VV, Ryzhkova AI, Galitsyna EV, Khasanova ZB, Postnov AY, Yarygina EI, Orekhov AN, Sobenin IA. Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6934394. DOI: 10.1155/2017/6934394.

103. Orekhov AN, Poznyak AV, Sobenin IA, Nikifirov NN, Ivanova EA. Mitochondrion as a selective target

for the treatment of atherosclerosis: Role of mitochondrial DNA mutations and defective mitophagy in the pathogenesis of atherosclerosis and chronic inflammation. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1064–1075. DOI: 10.2174/1570159X17666191118125018.

104. Mercer JR, Cheng KK, Figg N. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and metabolic syndrome. *Circ Res*. 2010;107(8):1021–1031. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966.

105. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Марков А.В., Слепцов А.А., Назаренко М.С. Исследование числа копий мтДНК на клетку при атеросклерозе. В сб.: *Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины*. Сборник материалов конгресса молодых учёных. Томск; 2018. с. 126–128. [Salahov RR, Golubenko MV, Markov AV, Slepcev AA, Nazarenko MS. Issledovanie chisla kopiy mtDNK na kletku pri ateroskleroze. In: *Aktual'nye voprosy fundamental'noy i klinicheskoy meditsiny*. Sbornik materialov kongressa molodyh uchyonyh. Tomsk; 2018. p. 126–128. (In Russ.)]

106. Botto N, Berti S, Manfredi S, Al-Jabri A, Federici C, Clerico A, Ciofini E, Biagini A, Grazia Andreassi M. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutat Res*. 2005;570(1):81–88. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.10.003.

107. Liu L-P, Cheng K, Ning M-A. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2017;261:105–110. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.013.

108. Frahm T, Mohamed SA, Bruse P. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:1192–1200. DOI: 10.1016/j.mad.2005.06.008.

109. Qin C, Gu J, Liu R, Xu F, Qian H, He Q, Meng W. Release of mitochondrial DNA correlates with peak inflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(3):224–228. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7209.

110. Kung CT, Hsiao SY, Tsai TC, Su CM, Chang WN, Huang CR, Wang HC, Lin WC, Chang HW, Lin YJ, Cheng BC, Su BY, Tsai NW, Lu CH. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels as predictors of outcome in severe sepsis patients in the emergency room. *J Transl Med*. 2012;10:130. DOI: 10.1186/1479-5876-10-130.

111. West AP. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation. *Toxicology*. 2017;391:54–63. DOI: 10.1016/j.tox.2017.07.016.

112. Mariero LH, Torp MK, Heiestad CM, Baysa A, Li Y, Valen G, Vaage J, Stensløyken KO. Inhibiting nucleolin reduces inflammation induced by mitochondrial DNA in cardiomyocytes exposed to hypoxia and reoxygenation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(22):4360–4372. DOI: 10.1111/bph.14830.

113. Liksoen M, Mariero LH, Torp MK, Baysa A, Ytrehus K, Haugen F, Seljeflot I, Vaage J, Valen G, Stensløyken KO. Extracellular mtDNA activates NF-κB via toll-like receptor 9 and induces cell death in cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2016;111(4):42. DOI: 10.1007/s00395-016-0553-6.

Сведения об авторах

Киреева Виктория Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зам. глав. врача по поликлиническому разделу работы, отдел медико-биологических исследований и технологий, Иркутский научный центр, Сибирское отделение РАН; больница Иркутского научного центра, Сибирское отделение РАН; ms.kireevav@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3696-9799>

Лепехова Светлана Александровна, докт. биол. наук, зав. отделом, отдел медико-биологических исследований и технологий, Иркутский научный центр, Сибирское отделение РАН; lepekhova_sa@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Иноземцев Павел Олегович, канд. фарм. наук, ст. науч. сотр., отдел медико-биологических исследований и технологий, Иркутский научный центр, Сибирское отделение РАН; p.inozemcev@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6623-0998>

Усолецев Юрий Константинович, канд. мед. наук; глав. врач, больница Иркутского научного центра, Сибирское отделение РАН; bolnicasoran@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2826-5911>

Трофимова Елена Анатольевна, канд. мед. наук; зам. глав. врача по клинико-экспертной работе, больница Иркутского научного центра, Сибирское отделение РАН; tea.med@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6629-0168>

Author details

Victoria V. Kireeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Depart. of Biomedical Research and Technologies, Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; ms.kireevav@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3696-9799>

Svetlana A. Lepekhova, Doct. Sci. (Biol.), Head, Depart. Biomedical Research and Technologies, Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; lepekhova_sa@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Pavel O. Inozemcev, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher, Depart. of Biomedical Research and Technologies, Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; p.inozemcev@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6623-0998>

Yuri K. Usoltsev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; bolnicasoran@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2826-5911>

Elena A. Trofimova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expert Work, Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; tea.med@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6629-0168>

Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса

А.А. Расческов^{1*}, М.М. Маркелова², И.А. Аниховская^{1,2},
В.А. Белоглазов³, А.И. Гордиенко³, М.В. Мешков^{1,4}, А.Ю. Расческов¹,
Е.Л. Туманова⁵, М.Ю. Яковлев^{1,2,5}

¹ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии Российской академии естественных наук, г. Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия;

³Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия;

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

Реферат

Треть века назад было высказано предположение о способности кишечной микрофлоры и стресса индуцировать системное воспаление, противоречащее основополагающим постулатам общей патологии. Проверка этого очень смелого на тот период времени предположения потребовала создания новой методологической базы изучения роли кишечного эндотоксина (липополисахарида) в биологии человека, которая была успешно осуществлена отечественными учёными. Использование средств нормализации интегральных показателей системной эндотоксинемии в схеме лечения самых различных заболеваний, к числу которых относятся энтеросорбенты и желчегонные, ЛПС-фильтры и иммунопрепараты, иные лекарства и процедуры, позволило существенно повысить эффективность лечебного процесса. Правомочность эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека подтвердили и нобелевские достижения (номинация-2008, премия-2011) зарубежных коллег, открывших рецепторы врождённого иммунитета, которые позволили квалифицировать липополисахарид как «экзогормон адаптации», поскольку TLR4 — центральный рецептор регуляции уровня активности иммунной и иных адаптивных систем организма. Одной из причин повышения концентрации липополисахарида в общем кровотоке (а значит и индукции системного воспаления) может быть избыточный рост тех или иных грамотрицательных бактерий, входящих в состав кишечной микробиоты, верификация которых была впервые осуществлена отечественными учёными и приведена в настоящем обзоре. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии служит базисным элементом создания нового направления в диетологии и фармацевтике. Поиск средств селективного ингибирования избыточного бактериального роста и создание в перспективе на их основе лекарственных препаратов, пищевых добавок и/или индивидуальной диеты — важная научная задача, решение которой способно существенно повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и оптимизировать материальные затраты в системе здравоохранения.

Ключевые слова: эндотоксиновая агрессия, этиология, воспаление, селективная энтеросорбция.

Для цитирования: Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Мешков М.В., Расческов А.Ю., Туманова Е.Л., Яковлев М.Ю. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):467–475. DOI: 10.17816/KMJ2022-467.

*Для переписки: ras4eskov@gmail.com

Поступила 10.10.2021; принята в печать 09.12.2021;
опубликована: xx.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ras4eskov@gmail.com

Submitted 10.10.2021; accepted 09.12.2021;
published: xx.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-467

Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process

A.A. Rascheskov^{1*}, M.M. Markelova², I.A. Anikhovskaya^{1,2}, V.A. Beloglazov³, A.I. Gordienko³, M.V. Meshkov^{1,4}, A.Yu. Rascheskov¹, E.L. Tumanova⁵, M.Yu. Yakovlev^{1,2,5}

¹Clinical Diagnostic Society, Institute of General and Clinical Pathology of the Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

³Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia;

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia;

⁵Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

A third of a century ago, an assumption about the ability of intestinal microflora and stress to induce systemic inflammation, contrary to the fundamental postulates of general pathology, was made. Verification of this very bold assumption for that period of time, required the creation of a new methodological basis for studying the role of intestinal endotoxin (lipopolysaccharide) in human biology, which was successfully carried out by Russian scientists. The use of therapeutic agents to normalize the integral indicators of systemic endotoxemia in the treatment regimen of a wide variety of diseases, including enterosorbents, choleric agents, LPS filters, immune drugs, and other medications and procedures, has significantly increased the effectiveness of the treatment. The validity of the endotoxin theory of human physiology and pathology was also confirmed by the Nobel achievements of foreign colleagues (nomination — 2008, prize — 2011). They discovered the receptors of innate immunity, which made it possible to qualify LPS as an “exohormone of adaptation”, since TLR4 is the central receptor for regulating the activity level of the immune and other adaptive systems of the body. One of the reasons for the increase in the LPS concentration in the general bloodstream (what leads to the induction of systemic inflammation) may be the overgrowth of certain gram-negative bacteria that are part of the intestinal microbiota. Verification of these bacteria was first carried out by Russian scientists and it is presented in this review. Determining of the etiology of endotoxin aggression is a basic element in creating a new direction in nutrition and pharmaceuticals. The search for selective inhibition methods of excessive bacterial growth and the creation of medicines, food supplements and/or an individual diets based on them in the future is an important scientific task, the solution of which can significantly increase the effectiveness of treatment-and-prophylactic process and optimize material costs in the healthcare system.

Keywords: endotoxin aggression, etiology, inflammation, selective enterosorption.

For citation: Rascheskov AA, Markelova MM, Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Meshkov MV, Rascheskov AYU, Tumanova EL, Yakovlev MYu. Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):467–475. DOI: 10.17816/KMJ2022-467.

Введение

Основа патогенеза подавляющего большинства заболеваний — воспаление, однако далеко не у всех оно ассоциируется с кишечной микробиотой и участием эндотоксина, или липополисахарида (ЛПС), в индукции системного воспаления, которое было постулировано треть века назад [1]. Неприятие научным сообществом данного постулата на протяжении многих последующих лет обусловлено ошибочными представлениями о роли воспаления в биологии человека, которое рассматривали исключительно как защитную реакцию организма в ответ на повреждение, а не наоборот, как это обычно и бывает. История осознания роли кишечного эндотоксина в индукции воспаления, а значит и в патогенезе различных нозологических форм широкого спектра забо-

леваний, по своей драматургии напоминает детективный роман и весьма подробно представлена в наших предыдущих публикациях [2, 3].

Решающими событиями в переосмыслении роли воспаления и его индукции стали следующие:

– постулирование феномена системной эндотоксинемии как физиологического явления [1–3];

– открытие у человека ЛПС-распознающего рецептора врождённого иммунитета (TLR4), определяющего уровень активности адаптивного звена иммунитета, который «работает» без разбора, как против чужих, так и своих антигенов [4, 5];

– накопление данных о способности стресса повышать концентрацию ЛПС в крови за счёт шунтирования портального кровотока и «ре-

крутирования» его из депо (жировой ткани в результате липолиза и, возможно, вследствие диссоциации комплексов «липопротеины высокой плотности + ЛПС» и «липопротеины низкой плотности + ЛПС») [3, 6].

Основной вклад в установление универсальной роли эндотоксиновой агрессии (ЭА) в общей патологии внесли исследования отечественных учёных, выполненные с использованием авторских методов лабораторного анализа [3] и средств нормализации показателей системной эндотоксинемии [7, 8], результаты которых позволили квалифицировать ЭА как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний [1–3]. Среди таковых атеросклероз и острый инфаркт миокарда (ОИМ) [9–11], острые и хронические вирусные инфекции [12–14], аллергозы и аутоиммунные заболевания [3, 15–18], сахарный диабет 1-го и 2-го типов [19, 20], эндогенная воспалительная патология глаза [21, 22], женское бесплодие [23, 24], нервная анорексия и эндогенные психозы [25, 26], послеоперационные осложнения у детей после плановых и экстренных хирургических вмешательств [27–29].

Средства нормализации показателей системной эндотоксинемии позволили существенно повысить эффективность лечебно-профилактического процесса. В числе этих средств энтеросорбенты, пробиотики, желчегонные и мочегонные лекарства, лечебное голодание и диета, физические нагрузки и, возможно, водные процедуры и сауна [7, 8, 30].

Целесообразен дальнейший поиск новых подходов к повышению активности антиэндотоксинового иммунитета, селективной элиминации из кровотока (при сепсисе) и кишечника не только ЛПС, но и первичных источников развития ЭА (как из кишечника, так и из крови), которыми могут быть как сапрофитные, так и условно-патогенные грамотрицательные бактерии.

К числу таких потенциально перспективных подходов можно отнести хаотропные агенты (химической и физической природы), поскольку их воздействие на иммуноглобулины повышает их антиэндотоксиновую активность за счёт индукции внутримолекулярных конформационных перестроек [31]. Подобной же способностью предположительно могут обладать плазмаферез, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови [3].

При лечении больных сепсисом хорошо зарекомендовали себя ЛПС-фильтры, которые обеспечивают удаление из общего кровотока эндотоксинов любого происхождения, что

является основным их достоинством [32, 33]. Однако при прогрессирующем течении сепсиса, обусловленном малоэффективным лечением, развивается бактериемия, и возникает потребность в селективной элиминации этих бактерий как из кровотока, так и из кишечника [3]. Первым шагом в создании технологий селективной элиминации ЛПС и грамотрицательных бактерий из общего кровотока и кишечника должна быть верификация этиологических факторов развития ЭА. В связи с этим мы сочли необходимым проанализировать и обобщить результаты наших предыдущих исследований по выявлению этиологии ЭА, роль которой в патогенезе заболеваний уже установлена.

Острый инфаркт миокарда

Острый инфаркт миокарда — одна из ведущих причин смертности населения. В большинстве случаев его развитие прямо связано с прогрессированием атеросклеротического процесса, патогенез которого имеет воспалительную природу и может быть индуцирован ЭА [10, 11]. Результаты серологических исследований показали наличие лабораторных признаков ЭА (трёхкратное увеличение или снижение концентрации антиэндотоксиновых антител по сравнению соответственно с верхней или нижней границей нормы) у 98,4% больных ОИМ (мужчины и женщины, средний возраст 65 лет). Источниками развития ЭА были различные грамотрицательные микроорганизмы в разных сочетаниях.

Если рассмотреть вклад каждого из них в отдельности, то в 66,7% случаев (здесь и далее по тексту в процентах приведена доля соответствующих больных по отношению к общему числу обследованных пациентов) это были *Bacteroides spp.*, в 20,6% случаев — *Escherichia coli*, в 30,2% случаев — *Klebsiella spp.*, в 20,6% случаев — *Pseudomonas aeruginosa*, в 22,2% случаев — *Proteus spp.* Достаточно часто в формировании ЭА у больных ОИМ участвовали сразу несколько представителей из указанных грамотрицательных бактерий: один — в 38% случаев (чаще всего *Bacteroides spp.*), два, три, четыре и пять — соответственно в 31,7; 17,5; 8 и 3,2% случаев. У 1 больного ОИМ (1,6% случаев) этиология ЭА осталась не выявленной [10].

Это указывает на целесообразность расширения используемой диагностической панели, поскольку потенциально источниками развития ЭА могут быть любые грамотрицательные микроорганизмы из состава кишечной микробиоты. Вполне объясним и тот факт, что наиболее частыми источниками ЭА быва-

ют *Bacteroides spp.*, поскольку именно они образуют наиболее многочисленную популяцию микробных клеток в составе кишечной микрофлоры, причём численность *Bacteroides spp.* повышается с возрастом, а увеличение объёма поступления их ЛПС в кровоток может быть прямым следствием избыточного роста.

Вместе с тем наличие двух, трёх и более источников ЭА в первую очередь следует рассматривать как результат нарушения целостности кишечного барьера, что чаще всего обусловлено паразитами (обычно это лямблии, обнаружение которых не входит в протокол обследования больных), дисбактериозом кишечника, алиментарным фактором, трофическими нарушениями слизистой оболочки кишечника, хроническими вирусными инфекциями и др. [3, 7].

Иридоциклиты

Иридоциклиты представляют собой воспалительные сосудистой оболочки передней камеры глаза и занимают особое место в воспалительной патологии глаза, поскольку являются предтечей таких хронических заболеваний, как глаукома, катаракта, отслойка сетчатки и, возможно, макулодистрофия, а в остром варианте течения — эндогенного эндофтальмита, который нередко обуславливает катастрофические последствия в виде утраты зрения или его органа.

Результаты исследований отечественных учёных обнаружили наличие ЭА у 98% больных иридоциклитом (мужчины и женщины, средний возраст 54 года) [21, 22]. Этиологию ЭА удалось выявить только у 76,1% больных (в 83 из 109 случаев). Участие отдельных видов грамотрицательных бактерий в развитии ЭА при иридоциклитах было распределено следующим образом: *Bacteroides spp.* — в 64,2% случаев, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* — соответственно в 50,5 и 37,6% случаев, *Proteus spp.* — в 32,1% случаев, *Klebsiella spp.* — в 7,3% случаев.

Весьма интересен тот факт, что у больных вирусными иридоциклитами этиология ЭА выявлялась реже (в 63,8% случаев), чем у пациентов с увеитами неясного генеза (в 85,5% случаев). Один источник развития ЭА был выявлен у 22% больных, два, три, четыре и пять — соответственно у 16,5; 15,6; 19,3 и 2,8% обследованных пациентов. У 23,9% больных иридоциклитами этиология ЭА осталась неустановленной [21].

Эндофтальмит

Эндофтальмит как разновидность острой воспалительной патологии глаза может быть

логическим завершением неблагоприятно протекающего эндогенного иридоциклита (эндогенный эндофтальмит) или формироваться при участии внешнего повреждающего фактора (экзогенный эндофтальмит).

Хорошо известен и другой очень важный факт — далеко не всякое повреждение глаза приводит к развитию данного заболевания. Для этого необходима «готовность» организма к реализации воспалительного процесса, где внешний фактор лишь провоцирует развивающиеся события. Таким провоцирующим фактором может быть ЭА, которая была выявлена у больных как эндогенной, так и экзогенной нозологической формой заболевания [21].

Этиологию ЭА удалось установить у всех больных экзогенным эндофтальмитом (8 пациентов), тогда как у пациентов с эндогенным эндофтальмитом этиология ЭА была определена только в 87,5% (у 7 из 8 больных). Среди больных эндогенным и экзогенным эндофтальмитом в 81,3% случаев источником развития ЭА были *Bacteroides spp.*, в 62,5% и 68,8% случаев — соответственно *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, в 50% случаев — *Proteus spp.*, в 6,3% случаев (1 из 16 обследованных пациентов) этиологию ЭА установить не удалось. Количество источников развития ЭА: два и три источника — 37,5% случаев, четыре источника — 18,8%. Не удалось обнаружить источник ЭА в 6,3% случаев. Случаи с одним источником ЭА при данной патологии не зарегистрированы [22].

Женское бесплодие

Женское бесплодие считают одной из наиболее острых проблем современности, оно усугубляет демографическую катастрофу европейских стран. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии в общей схеме терапии женщин с первичным и вторичным бесплодием (средний возраст $35,3 \pm 2,3$ года) позволило самым существенным образом повысить эффективность лечебного процесса [23, 24].

Этиологию ЭА удалось выявить в 73,8% случаев (у 59 из 80 обследованных женщин). Её источниками в 42,5% случаев оказались *Bacteroides spp.*, в 36,3% — *Escherichia coli*, в 16,3% случаев — *Klebsiella spp.*, в 25% — *Pseudomonas aeruginosa*, в 33,8% — *Proteus spp.* Один, два, три, четыре и пять этиологических факторов развития ЭА были выявлены соответственно у 27,5; 21,3; 17,5; 2,5 и 5% женщин. У 26,3% женщин этиологию ЭА выявить не удалось [24].

Детские хирургические заболевания

Детские хирургические заболевания на сегодняшний день представляют собой серьёзную медицинскую проблему. В первую очередь это касается послеоперационных осложнений, в развитии которых ведущую роль играет ЭА [27–29]. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии при подготовке урологических больных к плановым операциям позволило практически полностью избежать появления осложнений в послеоперационном периоде. В связи с этим представляется крайне интересным определить источники развития ЭА и сопоставить их с другими возрастными группами исследуемого контингента, а также с возможными нозологическими различиями.

Урологическая патология

У всех детей с обструктивной уropатией присутствовала ЭА. Её источниками были: *Bacteroides spp.* — в 23,8% случаев, *Escherichia coli* — в 20,6%, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* — в 19%, *Proteus spp.* — 17,6% случаев. У 1 ребёнка этиология ЭА не была выявлена. Чаще всего источниками развития ЭА были один или два представителя грамотрицательных бактерий — соответственно в 34,9 и 34,9% случаев. Значительно реже были выявлены три, четыре и пять представителей грамотрицательных бактерий — соответственно в 10; 7 и 13,2% случаев [28].

Неургентная хирургическая патология

Этиологическими факторами развития ЭА у 43 детей после плановых операций по поводу грыжи (пупочной, паховой и грыжи белой линии), водянки оболочек яичка и семенного канатика, фимоза и варикоцеле были: *Bacteroides spp.* — 10,5% случаев (4 ребёнка), *Escherichia coli* — 26,3% (10 детей), *Klebsiella spp.* — 26,3% (10 детей), *Pseudomonas aeruginosa* — 13,2% (5 детей), *Proteus spp.* — 23,7% случаев (9 детей). Таким образом, у детей с хирургической патологией обнаружены определённые особенности в структуре источников развития ЭА. Это касается главным образом *Klebsiella spp.*, которые при урологической патологии у детей гораздо чаще становятся этиологическим фактором развития ЭА. С возрастом роль *Klebsiella spp.* в формировании ЭА уменьшается, а при ряде нозологических форм исчезает практически полностью [28].

Таким образом, анализ литературных данных (приведённых выше) позволяет констатировать, что диагностическая панель, состоящая

из ЛПС пяти грамотрицательных бактерий, позволяет определить этиологию ЭА в 98% случаев (у 221 из 225 больных различными нозологиями): *Bacteroides spp.* (в 29,4%), *Escherichia coli* (в 22,2%), *Proteus spp.* (в 18,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (в 18,1%), *Klebsiella* (в 11,7%). Источниками развития ЭА были от одной до пяти грамотрицательных бактерий: одна — в 28% случаев, две — в 28,9%, три — в 19,6%, четыре — в 12,9%, пять — в 5,8%. Первое обобщение немногочисленных публикаций (исключительно российских) свидетельствует о том, что источником развития ЭА может быть как одна (чаще бактероиды), так и несколько грамотрицательных бактерий. Знание этиологии ЭА может быть основой для повышения эффективности лечебно-профилактического процесса с использованием средств селективной энтеросорбции, которые ещё предстоит создать.

Заключение

ЭА — важный фактор патогенеза многих нозологических форм заболеваний, который совершенно не учитывают действующие стандарты лечения (за исключением ЛПС-фильтров при сепсисе и шоке). Одной из причин развития ЭА может быть избыточный бактериальный рост, что определяет необходимость селективного подавления и/или элиминирования бактерий из кишечника. Научные изыскания в этом направлении легки к исполнению и малозатратны, но их конечные результаты могут быть весьма эффективными.

Что касается создания новых методов селективной энтеросорбции применительно к предотвращению ЭА, то на сегодняшний день весьма перспективным подходом представляется использование олигонуклеотидов с высоким сродством и комплементарностью к молекулам ЛПС различных видов грамотрицательных бактерий [2]. Синтез, отбор и тиражирование таких аптамеров не требуют значительных материальных затрат, а использовать их можно будет не только при проведении гемо- и энтеросорбции, но и для верификации источников развития ЭА. Использование ЛПС-связывающих колонок, элиминирующих из кровотока гидрофобную форму молекулы эндотоксина, хорошо зарекомендовало себя при лечении сепсиса. Однако при неблагоприятном течении септического процесса развивается бактериемия, и возникает потребность в селективной элиминации из кровотока полной (гидрофильной) молекулы эндотоксина из кишечника и кровотока. Создание пригодных для этого средств также возможно на основе аптамеров.

Таким образом, существенного прогресса в области профилактики и лечения многих социально значимых заболеваний можно достичь малозатратным путём: верификацией нутриентов, обладающих способностью избирательно ингибировать рост тех или иных грамотрицательных бактерий из состава кишечной микробиоты (диетическая составляющая терапии), а также созданием методов выявления этиологии ЭА и средств селективной энтеро- и гемосорбции на основе аптамеров.

Участие авторов. М.М.М., И.А.А., В.А.Б., А.И.Г., М.В.М., А.Ю.Р. и Е.Л.Т. — проведение исследования; А.А.Р. — сбор и анализ результатов; М.Ю.Я. — руководитель работы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал*. 1988;69(5):353–358. [Yakovlev MYu. The role of intestinal microbiota and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazan Medical Journal*. 1988;69(5):353–358. (In Russ.)]
2. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаяева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019;17(1):4–17. [Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Ivanov YD, Kubyshkin AV, Markelova MM, Pokusayeva DP, Yakovlev MYu. A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects. *Patogenez*. 2019;17(1):4–17. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17.
3. Яковлев М.Ю. *Системная эндотоксемия: гомеостаз и общая патология*. М.: Наука; 2021. 184 с. [Yakovlev MYu. *Sistemnaya endotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya*. (Systemic endotoxemia: homeostasis and general pathology.) Moscow: Nauka; 2021. 184 p. (In Russ.)]
4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388:394–397. DOI: 10.1038/41131.
5. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врождённый иммунитет. *Казанский медицинский журнал*. 2004;(3):161–167. [Medzhitov R, Dzhaneyev CA Jr. Congenital immunity. *Kazan Medical Journal*. 2004;(3):161–167. (In Russ.)]
6. *Дерматовенерология*. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. с. 70–76. [Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. (Dermatovenerology. National guidelines. Short Edition.) YuS Butova, YuK Skripkina, OL Ivanova, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. p. 70–76. (In Russ.)]
7. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Iakovleva MM, Lazareva SI, Melamud AA, Meshkov MV, Salakhov IM, Énukidze GG, Yakovlev MYu. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012;38(6):649–655. DOI: 10.1134/S0362119712060102.
8. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксемия в раннем периоде адаптации новорождённых и их матерей. *Казанский медицинский журнал*. 1992;2:114–118. [Urzaev RA, Krupnik AN, Yakovlev MYu. Endotoxemia in early period of adaptation in infants and their mothers. *Kazan Medical Journal*. 1992;2:114–118. (In Russ.)]
9. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В., Козлова Н.Н., Кудрявцев А.Е., Юшук Н.Д. *Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-тест-ИФА»)*. Патент РФ RUS2088936 от 27.08.1997. [Likhoded VG, Yakovlev MYu, Apollonin AV, Kozlova NN, Kudryavtsev AE, Yushuk ND. *The method for assessing the state of anti-endotoxin immunity against gram-negative bacteria (“LPS-test-ELISA”)*. Patent for invention RF RUS2088936 from 27.08.1997. (In Russ.)]
10. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. *Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксемии*. Патент РФ RU 2609763. Бюлл. №4 от 02.02.2017. [Anikhovskaya IA, Salahov IM, Yakovlev MYu. *The method for the diagnosis of latent diseases based on indicators of systemic endotoxemia*. Patent for invention RF RU 2609763. Bul. No. 4 from 2017. (In Russ.)]
11. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемокриуляции. *Патогенез*. 2014;12(4):25–30. [Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Maisky IA, Markelova MM, Salakhov IM, Yakovlev MYu. The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation. *Patogenez*. 2014;12(4):25–30. (In Russ.)]
12. Chernikhova EA, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Ivanov VB, Yakovlev MYu. Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Human Physiology*. 2007;33(3):373–374. DOI: 10.1134/s0362119707030164.
13. Чижигов Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. *Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей*. Пенза: Издательство ПГПУ; 2002. 169 с. [Chizhikov NV, Likhoded VG, Svetukhin AM, Yakovlev MYu. *Endotoksin kishhechnoy mikroflory v klinike i patogeneze khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey*. (Endotoxin of intestinal microflora in the clinic and pathogenesis of chronic lower limb ischemia.) Penza: Publishing house of the Penza State Pedagogical University; 2002. 169 p. (In Russ.)]
14. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. Атеросклероз и эндотоксин. *Клиническая геронтология*. 2004;10(7):36–42. [Konev YV, Lazebnik LB, Yakovlev MYu, Anikhovskaya IA. Atherosclerosis and endotoxin. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2004;10(7):36–42. (In Russ.)]
15. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Endotoxin theory of atherosclerosis. *Human Physiology*. 2015;41(1):89–95. DOI: 10.1134/S0362119715010028.

16. Anikhovskaya IA, Golishev IS, Tebloev KI, Yakovlev MYu. The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction. *Human Physiology*. 2014;40(3):348–353. DOI: 10.1134/S0362119714030037.
17. Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, Enukidze GG, Yakovlev MYu. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis. *Human Physiology*. 2019;45(5):543–551. DOI: 10.1134/S036211971905013X.
18. Шмойлов Д.К., Каримов И.З. Показатели активности гуморального звена антиэндотоксина иммунитета у больных гриппом А. *Патогенез*. 2020;18(1):51–57. [Shmoylov DK, Karimov IZ. Activity of the humoral component in anti-endotoxin immunity in patients with influenza A. *Patogenez*. 2020;18(1):51–57. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.51-57.
19. Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Khasanova GR, Yakovlev MYu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases. *Human Physiology*. 2015;41(3):328–335. DOI: 10.1134/s0362119715030020.
20. Хасанова Г.Р., Биккина О.И., Анохин В.А., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю. Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции. *Успехи современной биологии*. 2020;140(3):278–288. [Khasanova GR, Bikkinina OI, Anokhina VA, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu. Role of intestinal endotoxin in the progression of HIV infection. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2020;140(3):278–288. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0042132420030059.
21. Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе увеитов неясной этиологии. *Успехи современной биологии*. 2004;124(6):581–588. [Vyshegurov YaKh, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression in pathogenesis of uveitides of unclear etiology. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2004;124(6):581–588. (In Russ.)]
22. Васёнова В.Ю., Фёдорова Ю.С., Аниховская И.А. Роль эндотоксинемии в патогенезе атопического дерматита. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010;(2):72–75. [Vasenova VYu, Fedorova YuS, Anikhovskaya IA. The role of endotoxemia in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;(2):72–75. (In Russ.)]
23. Шамо́в Б.А., Маланичева Т.Г. Коррекция системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. *Лечащий врач*. 2011;(4):108–113. [Shamov BA, Malanicheva TG. Correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis. *Lechashchiy vrach*. 2011;(4):108–113. (In Russ.)]
24. Маланичева Т.Г., Шамо́в Б.А. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. *Фарматека*. 2016;(1):51–54. [Malanicheva TG, Shamov BA. Efficiency of enterosgel in correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis. *Farmateka*. 2016;(1):51–54. (In Russ.)]
25. Gordienko AI, Beloglazov VA, Kubyshekin AV, Khimich NV, Yakovlev MYu. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Human Physiology*. 2019;45(3):337–341. DOI: 10.1134/s036211971903006x.
26. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Volkov IE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Human Physiology*. 2011;37(2):247–249. DOI: 10.1134/S0362119711020137.
27. Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксина иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(3):61–67. [Gordienko AI, Beloglazov VN, Kubyshekin AV. Changes of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016;60(3):61–67. (In Russ.)] DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67.
28. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая её лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007;(1):12–14. [Vyshegurov YaKh, Anikhovskaya IA, Batmanov YuE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of ocular inflammatory diseases and the antiendotoxin constituent of its treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2007;(1):12–14. (In Russ.)]
29. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расчёсков А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. В кн.: *Новые лечебно-диагностические технологии*. Т. 1. М.: Московские учебники; 2006. 133 с. [Vyshegurov YaKh, Zakirova DZ, Raschekov AYu, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin as an obligate factor in the pathogenesis of endogenous iridocyclitis and endophthalmitis of unclear etiology. In: *Novye lechebno-diagnosticheskie tekhnologii*. (New therapeutic and diagnostic technologies.) Vol. 1. Moscow: Moscow textbooks; 2006. 133 p. (In Russ.)]
30. Vyshegurov YaKh, Anikhovskaya IA, Raschekov AYu, Usov IA, Yakovlev MYu. Etiology of endotoxin aggression and its role as an obligate pathogenetic factor in iridocyclitis of different origins. *Human Physiology*. 2006;32(6):726–730. DOI: 10.1134/S036211970606017X.
31. Enukidze GG, Anikhovskaya IA, Marachev AA, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of small pelvis organs and infertility, or an antiendotoxin approach to their treatment. *Human Physiology*. 2006;32(3):351–356. DOI: 10.1134/S0362119706030169.
32. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. В кн.: *Новые лечебно-диагностические технологии*. Т. 3. М.: КДО-рект; 2007. 80 с. [Enukidze GG, Anikhovskaya IA, Marachev AA, Yakovlev MYu. Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility. In: *Novye lechebno-diagnosticheskie tekhnologii*. (New therapeutic and diagnostic technologies.) Vol. 3. Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press; 2007. 80 p. (In Russ.)]
33. Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен О.А., Аниховская И.А., Ключник Т.П., Яковлев М.Ю. Показатели маркёров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами. *Патогенез*. 2020;18(1):34–41. [Zozulya SA, Otman IN, Yunilaynen OA, Anikhovskaya IA, Klyushnik TP, Yakovlev MYu. Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses. *Patogenez*. 2020;18(1):34–41. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.34-41.
34. Зозуля С.А., Отман И.Н., Олейчик И.В., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Сопряжённость процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;(3):17–27.

[Zozulya SA, Otman IN, Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Conjugacy between processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;(3):17–27. (In Russ.)] DOI: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27.

35. Meshkov MV, Anikhovskaya IA, Yakovleva MM, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin regulation of hemostatic activity and in pathogenesis of the DIC syndrom. *Human Physiology*. 2005;31(6):700–705. DOI: 10.1007/s10747-005-0118-9.

36. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии. В кн.: *Новые лечебно-диагностические технологии*. Т. 3. М.: Московские учебники CD-Press; 2007. 80 с. [Meshkov MV, Gataullin YuK, Ivanov VB, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery. In: *Novye lechebno-diagnosticheskie tehnologii*. (New therapeutic and diagnostic technologies.) Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press; 2007. 80 p. (In Russ.)]

37. Мешков М.В., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройств гемостаза у детей с урологическими заболеваниями. *Урология*. 2006;(1):15–19. [Meshkov MV, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Yakovlev MYu. Endotoxin aggression as a universal factor of pathogenesis of hemostatic disorders in children with urological pathology. *Urologiya*. 2006;(1):15–19. (In Russ.)]

38. Поддубный И.В., Мешков М.В., Майский И.А., Наковкин О.Н., Кравчук С.В., Козлов М.Ю., Яковлев М.Ю. Эндотоксикоз в патогенезе послеоперационных осложнений у детей с болезнью Гиршпрунга. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(12):56–60. [Poddubny IV, Meshkov MV, Maisky IA, Nakovkin ON, Kravchuk SV, Kozlov M Yu, Yakovlev M Yu. The endotoxine aggression in the pathogenesis of postoperative complications in children with Hirschsprung disease. *Khirurgiya. Zhurnal im NI Pirogova*. 2013;(12):56–60. (In Russ.)]

39. Anikhovskaya IA, Vyshegurov YaKh, Usov IA, Yakovlev MYu. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation. *Human Physiology*. 2004;30(6):732–737. DOI: 10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22.

40. Gordienko AI, Khimich NV, Beloglazov VA, Kubyshkin AV, Yakovlev MYu. Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity. *Human Physiology*. 2020;46(5):554–559. DOI: 10.1134/S03621197200-40052.

41. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009;(6):83–87. [Khoroshilov SE, Karpun NA, Polovnikov SG, Nikulin AV, Kuzovlev AN. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2009;(6):83–87. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83.

42. Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Медицинский альманах*. 2013;(5):161–164. [Zulkarnaev AB, Krstich M, Vatazin AV, Gubarev KK. The present-day etiopathogenetic approach to the treatment of purulent-septic complications after kidney transplantation. *Medical almanac*. 2013;(5):161–164. (In Russ.)]

43. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Салахов И.М., Теблоев К.И., Яковлев М.Ю. Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных с острым несложнённым Q-инфарктом миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;59(3):55–61. [Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Salakhov IM, Tebloev KI, Yakovlev MYu. Changes of endotoxin concentration in blood serum in patients with uncomplicated acute myocardial Q-infarction. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2015;59(3):55–61. (In Russ.)] DOI: 10.25557/0031-2991.2015.03.55-61.

Сведения об авторах

Расческов Арсений Алексеевич, соискатель, Институт общей и клинической патологии РАЕН, ООО «Клинико-диагностическое общество»; ras4eskov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0888-8281>

Маркелова Марина Михайловна, науч. сотр., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»; markelova.m.m@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Аниховская Ирина Альфредовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»; гл. врач ООО «Клинико-диагностическое общество»; 5129118@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

Белоглазов Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. внутренней медицины, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; biloglazov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Гордиенко Андрей Иванович, докт. мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; uu4jeu@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Мешков Михаил Викторович, докт. мед. наук, доц., каф. детской хирургии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии РАЕН; m.meshkcow@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0622-573X>

Расческов Александр Юрьевич, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, докторант, ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии РАЕН; raskov@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6147-5593>

Туманова Елена Леонидовна, зав. каф., каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; elena07tumanova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

Яковлев Михаил Юрьевич, докт. мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав., лаборатория системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; проф., каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; директор, Институт общей и клинической патологии РАЕН, ООО «Клинико-диагностическое общество»; yakovlev-lps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7166-9372>

Authors details

Arsenii A. Raschekov, Applicant, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences, LLC “Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo”; ras4eskov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0888-8281>

Marina M. Markelova, Research Officer, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology; markelova.m.m@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Irina A. Anikhovskaya, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Officer, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Head Physician, LLC “Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo”; 5129118@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

Vladimir A. Beloglazov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Internal medicine, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; biloglazov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Andrey I. Gordienko, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Normal Physiology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; uu4jey@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Mikhail V. Meshkov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pediatric Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences; m.meshckow@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0622-573X>

Aleksandr Yu. Raschekov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences; raskov@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6147-5593>

Elena L. Tumanova, Head, Depart. of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University; elena07tumanova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

Mikhail Yu. Yakovlev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Prof., Depart. of pathological anatomy and clinical pathological anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Kliniko-Diagnosticheskoe Obshestvo, Institute of General and Clinical Pathology, Russian Academy of Natural Sciences; yakovlev-lps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7166-9372>

Ранняя диагностика и скрининг рака яичников

А.Р. Савинова^{1*}, И.Г. Гатауллин²

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломого образования, г. Казань, Россия

Реферат

Рак яичников — шестое по распространённости онкологическое заболевание у женщин. Общая 5-летняя выживаемость при раке яичников составляет примерно 40% в связи с тем, что большинство случаев диагностируют на поздних стадиях. Выявление рака яичников на максимально ранних стадиях — приоритетная задача здравоохранения. В статье проведён обзор существующих научных данных относительно раннего выявления и скрининга рака яичников, на основании анализа публикаций в международных электронных базах данных. Для выявления заболеваний на самих ранних стадиях наиболее эффективны скрининговые стратегии, но в настоящий момент не существует единого инструментального метода обследования, который можно рекомендовать в качестве скринингового обследования для выявления рака яичников на ранней стадии. В связи с этим большинство исследователей переключились на область биомаркёров и их комбинаций. В настоящий момент предложено более 200 онкомаркёров, которые с различной интенсивностью вырабатываются при раке яичников, но из них на клиническом опыте апробированы всего два маркёра — СА-125 и HE4. В статье освещена роль новых онкомаркёров, мультимаркёрных панелей, продольных алгоритмов в ранней диагностике рака яичников. Большая часть исследований относительно ранней диагностики рака яичников направлена на поиск новых биомаркёров либо на разработку мультимодальных алгоритмов с включением как онкомаркёров, свободной дезоксирибонуклеиновой кислоты, так и ультразвукового исследования органов малого таза. Однако до сих пор отсутствуют убедительные данные о сокращении смертности на основании рандомизированных контролируемых исследований, что останавливает врачей от включения той или иной стратегии по ранней диагностике рака яичников в национальные протоколы и/или рекомендации в качестве скринингового обследования.

Ключевые слова: обзор, рак яичников, ранняя диагностика, скрининг рака яичников, онкомаркёры рака яичников.

Для цитирования: Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Ранняя диагностика и скрининг рака яичников. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):476–483. DOI: 10.17816/KMJ2022-476.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-476

Early diagnostics and screening for ovarian cancer

A.R. Savinova^{1*}, I.G. Gataullin²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia

Abstract

Ovarian cancer is the sixth most common cancer in women. The overall 5-year survival rate for ovarian cancer is approximately 40% due to the fact that most cases are diagnosed at late stages. Detection of ovarian cancer at the earliest possible stages is a public health priority. The article provides a review of existing scientific data regarding the early detection and screening of ovarian cancer, based on an analysis of publications in international electronic databases. Screening strategies are most effective for detecting diseases in their early stages, but at the moment

*Для переписки: aigulkazan@mail.ru

Поступила 01.12.2021; принята в печать 27.12.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: aigulkazan@mail.ru

Submitted 01.12.2021; accepted 27.12.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

there is no standard instrumental method that could be recommended as a screening examination for detecting ovarian cancer at an early stage. In this regard, most researchers have switched to the field of biomarkers and their combinations. Currently, more than 200 tumor markers, which are produced with varying intensity in ovarian cancer, have been proposed, but only two of them, CA-125 and HE4, have been tested in clinical experience. The article highlights the role of new tumor markers, multimarker panels, longitudinal algorithms in the early diagnosis of ovarian cancer. Most of the studies on the early diagnosis of ovarian cancer is aimed at searching for new biomarkers or developing multimodal algorithms that include both tumor markers, free deoxyribonucleic acid, and ultrasound of the pelvic organs. However, there are still no convincing data on mortality reduction based on randomized controlled trials, which stops doctors from including one or another strategy for the early diagnosis of ovarian cancer in national protocols and/or recommendations as a screening examination.

Keywords: review, ovarian cancer, early diagnostics, ovarian cancer screening, ovarian cancer tumor markers.

For citation: Savinova AR, Gataullin IG. Early diagnostics and screening for ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):476–483. DOI: 10.17816/KMJ2022-476.

Введение

Рак яичников — шестое по распространённости онкологическое заболевание у женщин. Ежегодно в мире регистрируют 152 000 смертей по причине рака яичников [1].

Общая 5-летняя выживаемость при раке яичников составляет ~40% в связи с тем, что большинство случаев диагностируют на поздних стадиях. Так, при III и IV стадиях рака яичников 5-летняя выживаемость составляет всего 3–19%, в то время как при I и II стадиях — 40–90% [2]. Следовательно, выявление рака яичников на максимально ранних стадиях — приоритетная задача здравоохранения [3].

Для диагностики рака яичников в клинической практике рутинно применяют два теста: определение сывороточных уровней ракового антигена-125 (CA-125) и трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), однако специфичность и чувствительность обоих тестов не очень высоки с клинической точки зрения. К примеру, уровни CA-125 повышаются не только при раке яичников, но и при доброкачественных заболеваниях, таких как эндометриоз и кистозные образования яичников [4, 5]. Что касается УЗИ, то эффективность данного исследования зависит от опыта исследователя [6], индекса массы тела пациенток, перенесённых заболеваний и т.д. [7].

HE4 (HE4/WFDC2) — ещё один онкомаркер, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA — от англ. Food and Drug Administration) для дифференциальной диагностики рака яичников, однако и данный онкомаркер имеет серьёзные ограничения в выявлении ранних и бессимптомных форм рака яичников [8].

Некоторые исследователи утверждают, что применение онкомаркеров в совокупности, то есть так называемых «мультимаркерных

тестов», в значительной степени улучшает диагностические возможности по сравнению с их применением по отдельности [9]. Таким образом, с учётом недостатков современных алгоритмов диагностики рака яичников существует острая необходимость поиска новых диагностических подходов и онкомаркеров.

Цель настоящей статьи — обзор существующих научных данных относительно раннего выявления и скрининга рака яичников на основании анализа англоязычных публикаций в электронных базах данных Google Scholar и Pubmed.

Нами был проведён поиск по заранее определённым ключевым словам и их сочетаниям: ovarian neoplasm (новообразование яичников), ovarian cancer (рак яичников), ovarian malignancy (злокачественная опухоль яичников), ovarian biomarkers (онкомаркеры при раке яичников), early diagnostics (ранняя диагностика), screening (скрининг). Критериями включения служили рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, а также обзорные статьи, посвящённые ранней диагностике рака яичников.

Окончательный поиск литературы был проведён в июле 2021 г., после чего авторы поступили к анализу и систематизации полученных данных.

Скрининг рака яичников

Согласно определению скрининговых обследований, сформулированному Вилсоном и Джангнером ещё в 1968 г., «скрининг-обследование направлено на снижение смертности путём выявления и лечения ранее не выявленного заболевания, при этом не нанося повреждений здоровым индивидуумам» [10].

Для того чтобы диагностический тест считать подходящим в качестве скринингового теста, и к нему, и к заболеванию, для которого

данный тест подходит, выдвигают определённые требования.

К примеру, данное заболевание должно быть актуальной проблемой здравоохранения, то есть сопровождаться значительной заболеваемостью и смертностью. Более того, для заболевания должно существовать общедоступное лечение с потенциальным излечением, если заболевание выявлено на ранней (доклинической) фазе [11].

Для того чтобы диагностический тест пошёл в качестве скринингового инструмента, он должен обладать высокими диагностическими характеристиками (чувствительностью и специфичностью), быть безопасным и доступным, иметь доказанную эффективность для общественного здоровья [12].

Лечение рака яичников зависит от стадии заболевания и базируется на национальных и международных рекомендациях. Принципиальная отличительная черта этих рекомендаций — комбинированная терапия с максимальной хирургической циторедукцией и химиотерапией платиновыми и таксановыми препаратами [13].

Помимо этого, в настоящее время всё чаще используют антиангиогенную терапию, ингибиторы поли-АДФ-рибозы¹ полимеразы, ингибиторы факторов роста или ингибиторы рецепторов фолиевой кислоты, а также несколько иммунотерапевтических стратегий в качестве дополнения к традиционной химиотерапии при прогрессирующем течении заболевания [14].

В связи с глубоким расположением яичников в полости малого таза симптомы заболевания редко распознаются рано, даже опытными клиницистами [15]. Некоторые попытки обучения пациенток относительно ранних признаков диагностики (постоянное вздутие живота, боль в животе и чувство быстрого насыщения) не увенчались особым успехом [16].

Особый интерес представляет в этом плане трансвагинальное УЗИ, которое позволяет напрямую визуализировать придатки и выявить заболевание на основании структурных изменений яичников или увеличения их объёма [17]. Однако большинство агрессивных опухолей яичника метастазируют до того, как опухоль достигает эхографически заметных размеров. К примеру, в исследовании UKSTOCS было выявлено увеличение сывороточных уровней СА-125, в то время как результаты УЗИ, выполненных опытными специалистами ультра-

звуковой диагностики в гинекологии, были без патологии [18]. Более того, УЗИ служит субъективным методом исследования, и его результаты в значительной степени зависят от опыта исследователей [6].

И, наконец, визуализация яичников, особенно оценка их объёма, затруднена у пациенток с высоким индексом массы тела, а также у женщин после гистерэктомии, перевязки труб, односторонней оофорэктомии [7]. Существуют также ограничения для визуализации фаллопиевой трубы и опухолей менее 1 см в диаметре. Подобные ограничения в ближайшем будущем удастся обойти с помощью доплеровской флоуметрии, микропузырькового контрастного усиления и фотоакустической визуализации [4].

Из технологий будущего также следует отметить такие инструментальные методы обследования, как визуализация на основании модифицированных макрофагов, нацеленных на раковые клетки, а также применение нано-проб. Оба метода в настоящее время исследуют *in vitro* [19, 20].

Таким образом, в настоящий момент не существует единого инструментального метода обследования, который бы можно было рекомендовать в качестве скринингового обследования для выявления рака яичников на ранней стадии. В связи с этим большинство исследователей переключились на область биомаркёров и их комбинаций в надежде разработать диагностические тесты с достаточной чувствительностью для выявления рака яичников на ранней стадии.

Онкомаркёры, применяемые для раннего выявления рака яичников

Онкомаркёрами называют любые молекулярные или биохимические изменения, которые поддаются измерению и могут быть эффективно использованы в клинической практике для ранней диагностики рака, определения прогноза заболевания или терапевтического ответа [21].

Из множества предложенных онкомаркёров со стороны FDA для рака яичников апробированы всего два: СА-125 и HE4. До сих пор СА-125 остаётся самым эффективным онкомаркёром для выявления высокодифференцированной серозной аденокарциномы яичников. Применение СА-125 в качестве скрининг-теста эволюционировало от использования уровней отсечения, таких как >35 ЕД/мл [22], до применения продольных алгоритмов, например алгоритма риска рака яичников (ROCA — от англ. Risk of Ovarian Cancer Algorithm) [23].

¹ АДФ — аденозиндифосфат.

Последний позволяет выявить большой процент раковых заболеваний даже при показателях СА-125 <35 ЕД/мл.

С целью повышения диагностических характеристик онкомаркёров в клинической практике обычно руководствуются сочетанием этих маркёров, например сочетанием СА-125 и HE4. В частности, было доказано, что при сочетанном применении чувствительность этих онкомаркёров выше, чем при отдельном применении [24].

Также рассматривают возможности сочетания более широкого спектра сывороточных онкомаркёров, таких как транстретин, СА-15-3, СА-72.4 [25], TP53 [26], гликоделин, мезотелин, MMP7 [27], CYFRA 21-1, VTCN1 [28], протеин Z, фибронектин и С-реактивный белок [29].

В настоящий момент предложено более 200 онкомаркёров, которые с различной интенсивностью вырабатываются при раке яичников [30, 31]. Однако при всём разнообразии онкомаркёров для рака яичников до сих пор не существует единого маркёра для ранней диагностики либо скрининга рака яичников (табл. 1).

Роль продольных мультимаркёрных моделей в ранней диагностике рака яичников

Эффективность продольных моделей в ранней диагностике рака яичников была доказана в нескольких ретроспективных исследованиях, некоторые из которых приведены ниже.

Алгоритм ROMA (от англ. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm — алгоритм риска злокачественных образований яичников), в котором сочетаются СА-125 и HE4 для диагностики рака яичников в предоперационном периоде, продемонстрировал чувствительность 88% по сравнению с СА-125 и HE4 по отдельности (63 и 78% соответственно) [60, 61]. Другая модель, которая называется ROCA, была разработана в рамках исследования UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening — скрининг рака яичников в рамках колаборативного исследования Объединённого Королевства) и подразумевала ежегодные измерения уровней СА-125. В результате была доказана эффективность модели и были разработаны уровни отсечения СА-125 для каждой стадии рака яичников [7].

Другой алгоритм, предложенный Н.Ж. Whitwell, J. Worthington, O. Blyuss и соавт. (2020) [3], включает такие биомаркёры, как СА-125, HE4, CH13L1, PEBP4 и/или AGR2, с чувствительностью 85,7% и специфичностью 95,4% прогнозирует рак яичников до 1 года до постановки диагноза, а для рака II типа (высо-

кодифференцированной серозной карциномы) чувствительность достигает 95,5%, а специфичность — 95,4%. При этом следует отметить, что данная модель прогнозирует рак яичников намного раньше, чем начинается повышение содержания СА-125 [45].

Также следует отметить OVERA, который также был одобрен FDA для сортировки пациенток, у которых уже выявлены образования яичников. OVERA является следующим поколением теста OVA1 и включает панель таких маркёров, как СА-125, HE4, аполипопротеин А-1, фолликулостимулирующий гормон, трансферрин. Этот тест, согласно клиническим исследованиям, продемонстрировал 91% чувствительность и 69% специфичность [24].

Определение опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)

При поиске методов ранней диагностики рака яичников, особенно таких, которые смогли бы стать скрининговыми, особый интерес представляет анализ циркулирующей опухолевой ДНК. Одно из последних исследований — панель CancerSEEK — комбинировало некоторые мутации, в том числе TP53, циркулирующую свободную ДНК и 8 протеиновых биомаркёров, включая СА-125. В этом исследовании методом «случай-контроль» приняли участие пациентки с установленным диагнозом «рак яичников» и 812 контрольных участниц из бессимптомной популяции. Панель CancerSEEK продемонстрировала 98% чувствительность и 79% специфичность относительно инвазивного рака яичников [62]. Другие исследователи доказали эффективность определения опухолевой ДНК в образцах нижних половых путей, таких как вагинальные и эндоцервикальные жидкие цитологические образцы, тампоны [62, 63] и жидкость маточного лаважа [19, 63].

На данный момент было проведено только 2 рандомизированных исследования влияния скрининга рака яичников на смертность. Первое исследование под названием PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial — исследование скрининга рака предстательной железы, лёгких, колоректального рака и рака яичников) включало 78 286 женщин со средним возрастом 34,7 года. В результате исследования не было выявлено статистически достоверной разницы в смертности у пациенток с раком яичников в группе со скринингом и без него (относительный риск 1,06; 95% доверительный интервал 0,87–1,3) [64].

Второе исследование — UKCTOCS — проведено 2001–2005 гг. у 202 638 постмено-

Таблица 1. Наиболее распространённые онкомаркёры рака яичников

Онкомаркёр	Авторы (исследование)	Характеристика	Биологическая жидкость, в которой их можно определить
CA-125	[32]	Sn* 80%/Sp** 45%	Сыворотка, плазма
CA-125 IR-2 α	[33]	Sn 88,5%/Sp 27,1%	Сыворотка, плазма
CA-125 и простагин	[34]	Sn 92%/Sp 94%	Сыворотка, плазма
CA-125, апоА, ТТГ и ИТН4	[35]	Sn 74%/Sp 97%	Сыворотка, плазма
Лептин, пролактин, IGF-2	[36]	Sn 95%/Sp 95%	Сыворотка, плазма
Остеопонтин	[37]	Sn 66%/Sp 88%	Сыворотка, плазма
Амилоид А1	[38]	Прогностический маркёр, эффективность химиотерапии	Плазма
Катаболические фрагменты факторов комплемента, EMILIN2, VWF, PEVPI	[39]	Нет данных. Первая фаза клинических исследований	Сыворотка, плазма
Афамин	[40]	Sn 42,4%	Сыворотка, плазма
β -Гемоглобин	[41]	Нет данных	Сыворотка, плазма
Трансферрин	[42]	Прогностический маркёр, оценка эффективности химиотерапии	Сыворотка, плазма
Нр, Нр-1 прекурсор, Нр- α -субъединица	[43]	Sn 64%/Sp 95%	Сыворотка, плазма
Фибринопептид А	[44]	Sn 62%/Sp 100%	Сыворотка, плазма
HE4	[45]	Sn 55%/Sp 97%	Сыворотка, плазма
Клаудин-4	[46]	Нет данных	Сыворотка, плазма
Мезотелин	[47]	Sn 23%/Sp 99%	Моча
Эозинофильный протеин X	[48]	Прогностический маркёр, эффективность химиотерапии	Моча
FGA, FGB NT COL3A1 фрагменты	[49]	AUC*** 88%	Моча
Ангиостатин	[50]	Нет данных. Первая фаза клинических исследований	Моча
ECM1	[51]	Cancer-to-control ratio**** 1.6	Сыворотка, плазма, асцитическая жидкость, ткани
PRG4	[52]	Cancer-to-control ratio 2.1	Сыворотка, плазма
LBP1	[52]	Cancer-to-control ratio 1,95	Сыворотка, плазма
CA-15-3	[51]	Sn 62,5%/Sp 86,5%	Сыворотка, плазма
M-SCF	[52]	Sn 66,2%/Sp 76,0%	Сыворотка, плазма
CA-72.4 [63]	[53]	Sn 54,2%/Sp 91,6%	Сыворотка, плазма
CA-19.9	[54]	Sn 24%/Sp 88,2%	Сыворотка, плазма
Гликоделин	[55]	Прогностический маркёр выживаемости	Сыворотка, плазма
MMP7	[56]	Sn 80,4%/Sp 87,5%	Сыворотка, плазма
CYFRA 21-1	[57]	Прогностический маркёр эффективности химиотерапии	Сыворотка, плазма
VTCN1 [63]	[58]	Прогностический маркёр эффективности химиотерапии	Сыворотка, плазма
Протеин Z	[59]	AUC 81–82%	Сыворотка, плазма

Примечание: *Sn — чувствительность; **Sp — специфичность; ***AUC — площадь под кривой ROC-анализа; ****Cancer-to control ratio — соотношение значений между группой с раком и контрольной группой; ТТГ — тиреотропный гормон.

паузальных женщин в возрасте 50–74 лет со средним риском рака яичников, которые были рандомизированы в три группы (2:1:1): без скрининга, с продольным мультимодальным скринингом СА-125 и с ежегодным УЗИ малого таза. Скрининг продолжался до 2011 г., женщины в среднем проходили 9 (максимум 11) ежегодных скрининговых тестов). Период наблюдения в среднем составил 11,1 года (межквартильный интервал 10,0–12,0 лет).

В результате исследования было выявлено, что процентная доля инвазивного рака яичников ранней стадии (I, II и IIIA) выше в группе больных с мультимодальным скринингом (40%) по сравнению с группой с ультразвуковым скринингом (24%) и группой без скрининга (26%). Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что в обеих группах была незначительная тенденция к сокращению смертности от рака яичников на 11% в группе с УЗИ и 15% в группе с мультимодальным скринингом. Однако в связи со статистической недостоверностью полученных результатов необходимы дальнейшие исследования в данном направлении [65].

Заключение

Поиск стратегий и диагностических методов раннего выявления рака яичников остаётся актуальной задачей здравоохранения в связи с высокими показателями смертности от данного заболевания. Большая часть исследований направлена на поиск новых биомаркёров либо на разработку мультимодальных алгоритмов с включением как онкомаркёров, так и свободной ДНК и УЗИ органов малого таза. Несмотря на достижения в области выявления рака яичников при помощи указанных мультимаркёрных алгоритмов, до сих пор отсутствуют убедительные данные о сокращении смертности на основании рандомизированных контролируемых исследований. Именно это останавливает врачей во всём мире от включения той или иной стратегии по ранней диагностике рака яичников в национальные протоколы и/или рекомендации в качестве скринингового обследования.

Участие авторов. А.Р.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; И.Г.Г. — научное редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021;28(6):1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2.

2. CRUK. *Cancer statistics: ovarian cancer survival statistics*. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival> (access date: 14.01.2022).

3. Whitwell HJ, Worthington J, Blyuss O, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Gunu R, Timms JF. Improved early detection of ovarian cancer using longitudinal multimarker models. *Br J Cancer*. 2020;122(6):847–856. DOI: 10.1038/s41416-019-0718-9.

4. Chen YN, Ma F, Zhang YD, Chen L, Li CY, Gong SP. Ultrasound features improve diagnostic performance of ovarian cancer predictors in distinguishing benign and malignant ovarian tumors. *Curr Med Sci*. 2020;40(1):184–191. DOI: 10.1007/s11596-020-2163-7.

5. Funston G, Hamilton W, Abel G, Crosbie EJ, Rous B, Walter FM. The diagnostic performance of CA-125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003295. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003295.

6. Stott W, Campbell S, Franchini A, Blyuss O, Zaikin A, Ryan A, Menon U. Sonographers' self-reported visualization of normal postmenopausal ovaries on transvaginal ultrasound is not reliable: results of expert review of archived images from UKCTOCS. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):401–408. DOI: 10.1002/uog.18836.

7. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Campbell S, Amso NN, Seif MW, Fletcher G, Brunel C, Turner G, Rangar R, Ryan A, Jacobs I, Menon U. Factors affecting visualization of postmenopausal ovaries: descriptive study from the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):472–477. DOI: 10.1002/uog.12447.

8. Olsen M, Lof P, Stiekema A, van den Broek D, Wilthagen EA, Bossuyt PM, Lok CA. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;00:1–2. DOI: 10.1111/aogs.14224.

9. Potenza E, Parpinel G, Laudani ME, Macchi C, Fuso L, Zola P. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Biol Markers*. 2020;35(4):20–27. DOI: 10.1177/1724600820955195.

10. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86:317e9. DOI: 10.2471/BLT.07.050112.

11. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34.

12. McNeil BJ, Adelstein SJ. Determining the value of diagnostic and screening tests. *J Nucl Med*. 1976;17(6):439–448. DOI: 10.1136/jmg.13.6.439.

13. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, Engh AM. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):191–226. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0007.

14. Haunschild CE, Tewari KS. The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;60(1):333–345. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.043.

15. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ, Emery J, Hamilton W, Walter FM. Identifying ovarian cancer in symptomatic women: A systematic review of clinical tools. *Cancers*. 2020;12(12):3686. DOI: 10.3390/cancers12123686.
16. Low EL, Waller J, Menon U, Jones A, Reid F, Simon AE. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated time to help seeking for symptoms among UK women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013;39(3):163–171. DOI: 10.1136/jfphc-2012-100473.
17. Ladegaard Baun ML, Dueholm M, Heje HN, Hamilton W, Petersen LK, Vedsted P. Direct access from general practice to transvaginal ultrasound for early detection of ovarian cancer: a feasibility study. *Scand J Prim Health Care*. 2021;39(2):230–239. DOI: 10.1080/02813432.2021.1922831.
18. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Campbell S, Amso NN, Seif MW, Menon U. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obs Gynecol*. 2016;47(2):228–235. DOI: 0.1002/uog.14929.
19. Aalipour A, Chuang HY, Murty S, D'Souza AL, Park SM, Gulati GS, Gambhir SS. Engineered immune cells as highly sensitive cancer diagnostics. *Nat Biotechnol*. 2019;37:531–539. DOI: 10.1038/s41587-019-0064-8.
20. Pal S, Ray A, Andreou C, Zhou Y, Rakshit T, Wlodarczyk M, Kircher MF. DNA-enabled rational design of fluorescence-Raman bimodal nanoprobe for cancer imaging and therapy. *Nat Commun*. 2019;10(1):19–26. DOI: 10.1038/s41467-019-09173-2.
21. Patriotis C, Maruvada P. Molecular detection and diagnosis of Cancer. In: Colemann WB, Tsongalis GJ, editors. *The molecular basis of human cancer*. 2nd edition. New York: Springer; 2017. p. 797–809. DOI: 10.1007/978-1-59745-458-2_41.
22. Palmer D, Adam C. A proof of concept for biomarker-guided targeted therapy against ovarian cancer based on patient-derived tumor xenografts. *Cancer Res*. 2020;80(19):4278–4287. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3850.
23. Haque R, Skates SJ, Armstrong MA, Lentz SE, Anderson M, Jiang W, Powell CB. Feasibility, patient compliance and acceptability of ovarian cancer surveillance using two serum biomarkers and Risk of Ovarian Cancer Algorithm compared to standard ultrasound and CA 125 among women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol*. 2020;157(2):521–528. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.027.
24. Gentry-Maharaj A, Blyuss O, Ryan A, Burnell M, Karpinskyj C, Gunu R, Kalsi JK, Dawnay A, Marino IP, Manchanda R, Lu K. Multi-marker longitudinal algorithms incorporating HE4 and CA-125 in ovarian cancer screening of postmenopausal women. *Cancers*. 2020;12(7):1931. DOI: 10.3390/cancers12071931.
25. Li M, Men X, Zhang X. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer. *J BUON*. 2020;25(4):1918–1927. PMID: 33099933.
26. Boyarskikh UA, Gulyaeva LF, Avdalyan AM, Kechin AA, Khrapov EA, Lazareva DG, Filipenko ML. Spectrum of TP53 mutations in BRCA1/2 associated high-grade serous ovarian cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1103. DOI: 10.3389/fonc.2020.01103.
27. Giampaolino P, Foreste V, Della Corte L, Di Filippo C, Iorio G, Bifulco G. Role of biomarkers for early detection of ovarian cancer recurrence. *Gland Surg*. 2020;9(4):1102–1111. DOI: 10.21037/gso-20-544.
28. Nash Z, Menon U. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:32–45. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010.
29. Ullah N, Ma FR, Han J, Liu XL, Fu Y, Liu YT, Li HY. Monomeric C-reactive protein regulates fibronectin mediated monocyte adhesion. *Mol Immunol*. 2020;117:122–130. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.06.001.
30. Fekete JT, Ösz Á, Pete I, Nagy GR, Vereczkey I, Györfly B. Predictive biomarkers of platinum and taxane resistance using the transcriptomic data of 1816 ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2020;156(3):654–661. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.006.
31. Graça G, Lau CHE, Gonçalves LG. Exploring cancer metabolism: Applications of metabolomics and metabolic phenotyping in cancer research and diagnostics. *Tumor Microenviron*. 2020;1219:367–385. DOI: 10.1007/978-3-030-34025-4_19.
32. Fekete JT, Ösz Á, Pete I, Nagy GR, Vereczkey I, Györfly B. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(15):883–887. DOI: 10.1056/nejm198310133091503.
33. Hurteau JA, Woolas RP, Jacobs IJ, Oram DC, Kurman CC, Rubin LA, Mills GB. Soluble interleukin-2 receptor α is elevated in sera of patients with benign ovarian neoplasms and epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1995;76:1615–1620. DOI: 10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1615::AID-CNCR2820760918>3.0.CO;2-G.
34. Hurteau JA, Woolas RP, Jacobs IJ, Oram DC, Kurman CC, Rubin LA, Mills GB. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1458–1464. DOI: 10.1093/jnci/93.19.1458.
35. Zhang Z, Bast RC, Yu Y, Li J, Sokoll LJ, Rai AJ, Chan DW. Biomarkers identified from proteomic analysis for the detection of early stage, and ovarian cancer. *Cancer Res*. 2004;64:5882–5890. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-0746.
36. Mor G, Visintin I, Lai Y, Zhao H, Schwartz P, Rutherford T, Ward DC. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(21):7677–7682. DOI: 10.1073/pnas.0502178102.
37. Ye B, Skates S, Mok SC, Horick NK, Rosenberg HF, Vitonis A, Cramer DW. Proteomic-based discovery and characterization of glycosylated eosinophilerived-neurotoxin and C-terminal osteopontin fragments for ovarian cancer in urine. *Clin Cancer Res*. 2006;12:432–441. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-0461.
38. Helleman J, Van Der Vlies D, Jansen MphM, Luijder TM, Van Der Burg MEL, Stoter G, Berns EMJJ. Serum proteomic patterns for ovarian cancer monitoring. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:985–995. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01139.x.
39. Scholler N, Fu N, Yang YI, Ye Z, Goodman GE, Hellström KE, Hellström I. Soluble member (s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(20):11531–11536. DOI: 10.1073/pnas.96.20.11531.
40. Jackson D, Craven RA, Hutson RC, Graze I, Lueth P, Tonge RP, Banks RE. Proteomic profiling identifies afamin as a potential biomarker for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(24):7370–7379. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0747.
41. Kozak KR, Su F, Whitelegge JP, Faull K, Reddy S. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics*. 2007;5:4589–4596. DOI: 10.1002/pmic.200500093.
42. Ahmed N, Oliva KT, Barker G, Hoffmann P, Reeve S, Smith IA, Rice GE. Proteomic tracking of serum protein isoforms as screening biomarkers of ovarian cancer. *Proteomics*. 2005;5:4625–4636. DOI: 10.1002/pmic.200401321.
43. Bergen III, HR, Vasmatzis G, Cliby WA, Johnson KL, Oberg AL, Muddiman DC. Discovery of ovarian cancer biomarkers in serum using NanoLC electrospray ionization TOF

and FT-ICR mass spectrometry. *Dis Markers*. 2003;19(4,5):239–249. DOI: 10.1155/2004/797204.

44. Whitwell HJ, Blyuss O, Menon U, Timms JF, Zaikin A. Parenchitic networks for predicting ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018;9(32):22717. DOI: 10.18632/oncotarget.25216.

45. Hegab HM, Malis MeS, Mostafa MF, El-Saaba BM, El-agwany AS, Tawfik RT. Claudin-4 in ovarian cancer and its relation to platinum compounds resistance. *Progresos Obstet Ginecol*. 2015;58(6):269–274. DOI: 10.1016/j.pog.2015.03.001.

46. Hilliard TS. The impact of mesothelin in the ovarian cancer tumor microenvironment. *Cancers*. 2018;10(9):277. DOI: 10.3390/cancers10090277.

47. Coelho R, Ricardo S, Amaral AL, Huang YL, Nunes M, Neves JP, David L. Regulation of invasion and peritoneal dissemination of ovarian cancer by mesothelin manipulation. *Oncogenesis*. 2020;9(6):1–2. DOI: 10.1038/s41389-020-00246-2.

48. Drenberg CD, Saunders BO, Wilbanks GD, Chen R, Nicosia RF, Kruk PA, Nicosia SV. Urinary angiostatin levels are elevated in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):117–124. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.12.011.

49. Yin H, Wang J, Li H, Yu Y, Wang X, Lu L, Yang G. Extracellular matrix protein-1 secretory isoform promotes ovarian cancer through increasing alternative mRNA splicing and stemness. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–9. DOI: 10.1038/s41467-021-24315-1.

50. Zhang W, Peng P, Ou X, Shen K, Wu X. Ovarian cancer circulating extracellular vesicles promote coagulation and have a potential in diagnosis: an iTRAQ based proteomic analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–3. DOI: 10.1186/s12885-019-6176-1.

51. Li JY, Li CJ, Lin LT, Tsui KH. Multi-omics analysis identifying key biomarkers in ovarian cancer. *Cancer Control*. 2020;27(1):1–10. DOI: 10.1177/1073274820976671.

52. Chen H, Shi P, Xu Z, Fan F, Wang Z, Du M. Oral administration of oyster peptide prevents bone loss in ovariectomized mice. *eFood*. 2020;1(4):298–309. DOI: 10.2991/efood.k.200812.001.

53. Yagi T, Kuschner CE, Shoaib M, Choudhary RC, Becker LB, Lee AT, Kim J. Relative ratios enhance the diagnostic power of phospholipids in distinguishing benign and cancerous ovarian masses. *Cancers*. 2020;12(1):72. DOI: 10.3390/cancers12010072.

54. Magalhaes JDS, Jammal MP, Crispim PCA, Murta EFC, Nomelini RS. Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms. *Biomarkers*. 2021;26(3):268–274. DOI: 10.1080/1354750x.2021.1885490.

55. Scholz C, Heublein S, Lenhard M, Friese K, Mayr D,

Jeschke U. Glycodelin A is a prognostic marker to predict poor outcome in advanced stage ovarian cancer patients. *BMC Res Notes*. 2012;5(1):1–8. DOI: 10.1186/1756-0500-5-551.

56. Wang FQ, So J, Reierstad S, Fishman DA. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer*. 2005;114(1):19–31. DOI: 10.1002/ijc.20697.

57. Gadducci A, Ferdeghini M, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. The clinical relevance of serum CYFRA 21-1 assay in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:277–282. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200107000-00004.

58. Gao A, Zhang L, Chen X, Chen Y, Xu Z, Liu Y, Zhu W. Effect of VTCN1 on progression and metastasis of ovarian carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Biomed Pharmacother*. 2015;73:129–134. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.05.016.

59. Russell MR, Walker MJ, Williamson AJ, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Kalsi J, Graham RL. Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2984–2992. DOI: 10.1002/ijc.30020.

60. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, Rosenberg P, Uppugunduri S. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecological tumors: A prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(1):24–33. DOI: 10.1111/aogs.13462.

61. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Mariño IP, Kalsi J, Menon U. Comparison of longitudinal CA-125 algorithms as a first-line screen for ovarian cancer in the general population. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4726–4733. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0208.

62. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359:926–930. DOI: 10.1126/science.aar3247.

63. Erickson BK, Kinde I, Dobbin ZC, Wang Y, Martin JY, Alvarez RD, Landen JrCN. Detection of somatic TP53 mutations in tampons of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124:881–885. DOI: 10.1097/aog.0000000000000484.

64. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*. 2019;26(3):127–134. DOI: 10.1177/0969141319839097.

65. National Institute for Healthcare Research (NIHR) Funding awards. *Long term impact of screening on ovarian cancer mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. <https://www.fundingawards.nihr.ac.uk/award/16/46/01> (access date: 14.11.2021).

Сведения об авторах

Савинова Айгуль Рафисовна, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение №9, Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия; aigulkazan@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-4125>

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, докт. мед. наук, проф., каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия; ilgizg@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5115-6388>

Author details

Aigul R. Savinova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Depart. No. 9, Tatarstan Clinical Cancer Center, Kazan, Russia; aigulkazan@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-4125>

Ilgiz G. Gataullin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Oncology, Radiology and Palliative Care, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; ilgizg@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5115-6388>

Оксалоацетат: сигнальная молекула, молекулярные механизмы взаимодействия, перспективы клинического применения

Н.А. Колотьева*, Ф.Н. Гильмиярова, О.А. Гусякова, И.А. Шарафутдинова

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Реферат

Малые молекулы составляют большинство клеточных молекул, их внутриклеточные концентрации варьируют в широком диапазоне, они участвуют в самых разнообразных молекулярных превращениях. Однако о том, как малые молекулы регулируют функции белка посредством межмолекулярного связывания информации недостаточно, что формирует актуальную потребность в проведении фундаментальных исследований и изучении роли метаболитов. В фокусе нашего внимания стали малые молекулы, находящиеся в точке пересечения метаболических путей обмена белков, жиров, углеводов, структурно-функциональный потенциал которых обеспечивает многочисленные биомолекулярные процессы. Доступность интермедиатов может регулировать энергетический и промежуточный обмен веществ, клеточный окислительно-восстановительный потенциал и выработку аденозинтрифосфата, определяя приоритетное для клетки в данный момент времени направление метаболизма. Особый интерес при изучении взаимодействий «метаболит–белок» представляют те исследования, которые могут выявить новые фермент-субстратные взаимоотношения и случаи индуцированного метаболитами ремоделирования белковых комплексов. Обзор посвящён изучению роли оксалоацетата и малата, а также малатдегидрогеназы, участвующей в их превращениях, активность которой может быть использована в качестве диагностического маркера при онкологических и нейродегенеративных заболеваниях. Оксалоацетат обладает протективным и промитохондриальным действиями, служит нейропротектором, препятствует воспалению и нейродегенерации. Установлено проникновение оксалоацетата через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, что стало предпосылкой для проведения доклинических испытаний препаратов с его содержанием на моделях болезни Альцгеймера и ишемического инсульта.

Ключевые слова: взаимодействия «белок–метаболит», оксалоацетат, нейропротективное действие, малатдегидрогеназа, малые молекулы, энергетический обмен, обзор.

Для цитирования: Колотьева Н.А., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Шарафутдинова И.А. Оксалоацетат: сигнальная молекула, молекулярные механизмы взаимодействия, перспективы клинического применения. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):484–491. DOI: 10.17816/KMJ2022-484.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-484

Oxaloacetate: signaling molecule, molecular mechanisms of interaction, prospects for clinical application

N.A. Kolotyeva*, F.N. Gilmiyarova, O.A. Gusyakova, I.A. Sharafutdinova
Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Small molecules make up a majority of cellular molecules, their intracellular concentrations vary over a wide range, and they are involved in a multifarious molecular transformations. However, there is not enough information about how small molecules regulate protein functions through intermolecular binding, which creates an urgent need for fundamental research and the study of the metabolites' role. Our attention was focused on small molecules located

*Для переписки: n.a.koloteva@samsmu.ru
Поступила 17.03.2022; принята в печать 11.04.2022;
опубликована: 10.06.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: n.a.koloteva@samsmu.ru
Submitted 17.03.2022; accepted 11.04.2022;
published: 10.06.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

at the intersection point of metabolic pathways of proteins, fats, carbohydrates, the structural and functional potential of which provides numerous biomolecular processes. The intermediates availability can regulate energy and intermediate metabolism, cellular redox potential, and production of adenosine triphosphate, determining the direction of metabolism that is priority for the cell at this point in time. Of particular interest in the study of metabolite-protein interactions are those studies that can reveal new enzyme-substrate relationships and cases of metabolite-induced remodeling of protein complexes. The review is devoted to the study of the role of the small molecule oxaloacetate and malate, as well as malate dehydrogenase involved in their transformations, the activity of which can be used as a diagnostic marker in oncological and neurodegenerative diseases. Oxaloacetate has protective and promitochondrial effects, it serves as a neuroprotector, prevents inflammation and neurodegeneration. The penetration of oxaloacetate through the blood-brain barrier into the central nervous system was established, which became a prerequisite for conducting preclinical trials of drugs containing it in models of Alzheimer's disease and ischemic stroke.

Keywords: protein-metabolite interactions, oxaloacetate, neuroprotective effects, malate dehydrogenase, small molecules, energy metabolism, review.

For citation: Kolotyeva NA, Gilmiyarova FN, Gussyakova OA, Sharafutdinova IA. Oxaloacetate: signaling molecule, molecular mechanisms of interaction, prospects for clinical application. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):484–491. DOI: 10.17816/KMJ2022-484.

Изучение малых молекул на сегодняшний день представляется актуальной задачей, поскольку, имея совсем небольшую молекулярную массу, они оказывают множественные влияния на метаболизм, системы межклеточного взаимодействия, и остаётся достаточное количество нерешённых задач в отношении функционирования, транспорта, регулирования передачи сигнала, воспалительного ответа и межмолекулярного взаимодействия этих интермедиатов [1, 2].

Метаболиты составляют большую часть молекул в клетках, но наши знания о взаимодействии «метаболит–белок» отстают от нашего понимания взаимодействий «белок–белок» или «белок–дезоксирибонуклеиновая кислота».

Единичные публикации об изучении взаимодействия белков с малыми молекулами начали появляться только в 2009 г. [3, 4]. С применением компьютерных платформ PASS и STITCH нами были смоделированы и оценена биологическая активность, молекулярные механизмы, оказываемые фармакологические эффекты, а также определены потенциальные белковые партнёры, с которыми могут взаимодействовать малые молекулы [5, 6]. Ожидается, что документирование и интерпретация взаимодействий между метаболитами и белками будут важны для понимания молекулярной основы нормы и патологических состояний. В частности, регуляторы метаболитов, связанных с изменениями структуры белков, могут обеспечить новые стратегии для потенциальных терапевтических вмешательств [7].

Наше внимание обращено на малую молекулу оксалоацетата, которая служит переключателем обменов белков и углеводов,

участвует в метаболических процессах, включая глюконеогенез, цикл лимонной кислоты, глиоксилата, мочевины и метаболизм аминокислот. Будучи критическим компонентом в образовании аденозинтрифосфата (АТФ), оксалоацетат должен постоянно регенерировать, чтобы цикл лимонной кислоты и цепь переноса электронов продолжались [8, 9].

Оксалоацетату свойственно явление таутомерии, он представляет собой ценную и достаточно редкую молекулу, её концентрация в митохондриях не превышает 10^{-6} М [10].

Одной из первых работ по изучению оксалоацетата была работа Н.Г. Вуд (1935) по изучению ферментативных превращений в пропионовокислых бактериях, в основе этого заложен процесс $\text{CO}_2 + \text{пируват} \rightarrow \text{оксалоацетат}$, что в дальнейшем получило название реакции Вуд–Веркман [11]. Дальнейшее изучение этого вопроса показало, что фиксация углекислого газа в оксалоацетат может происходить различными путями: в результате реакции Вуд–Веркман; под действием ферментов декарбоксилирующей малатдегидрогеназы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фосфоенолпируваткарбоксилазы [12].

Теория А.Г. Огстон (1948) установила последовательность метаболитов в цикле трикарбонных кислот. Методом рентгеноструктурного анализа получены исчерпывающие данные о структуре фермента цитратсинтазы [13, 14]. Было указано на анаплеротическое или катаплеротическое действие малата в цикле Кребса [15].

В литературе есть данные о влиянии оксалоацетата на продолжительность жизни нематод путём активирования транскрипционных факторов FOXO/DAF-16 и протеинкиназы, которые

активируются аденозинмонофосфатом [16, 17]. Сообщают также, что оксалоацетат обеспечивает антиоксидантную защиту клеток от окислительного повреждения, перекиси водорода, тиобарбитуровой кислоты [18].

При исследовании способности аминокислот влиять на продолжительность жизни нематод было установлено, что аспартат, углеродным донором которого служит оксалоацетат, не обладает такой способностью [17]. Другая особенность аспартата заключается в том, что он играет важную роль в поддержании роста злокачественных клеток, так как перенаправляет биоэнергетический поток с циклов утилизации глюкозы на синтетические нужды опухоли [19]. С другой стороны, канонические функции аспартата крайне важны: без аспартата невозможен физиологический обмен нуклеотидов, так как, наравне с карбамоилфосфатом, он является прекурсором пиримидинового ядра, поставляя структурные элементы [20].

Существуют данные об ингибирующем воздействии оксалоацетата на сукцинатдегидрогеназу, которая является не только участником цикла Кребса, но и важным элементом в цепи переноса электронов. Установлено, что нарушение функции сукцинатдегидрогеназы сопровождается рядом патологических состояний, таких как синдром Ли [21], нейроэндокринные опухоли [22], синдром семейной параганглиомы [23]. Среди ингибиторов этого фермента выделяют два класса: убихиноловые (карбоксин, теноилтрифторацетон) и ингибиторы-аналоги сукцината (малонат, малат, оксалоацетат).

Причина, по которой оксалоацетат проявляет столь выраженное ингибирующее влияние на сукцинатдегидрогеназу, долгое время оставалась неясной. Одна из гипотез сводится к тому, что оксалоацетат обладает протективным действием, предупреждая обратный ток электронов, который в противном случае смог бы вызвать увеличенное высвобождение супероксида [24].

Говоря об активности в отношении свободнорадикальных процессов, необходимо отметить, что малат также служит клеточным протектором. Он способен увеличивать активность таких ферментных комплексов, как супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, вероятно, за счёт усиления экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты [25].

Преобразование оксалоацетата в малат способствует высвобождению окисленного переносчика НАД⁺, активируя гликолитическое расщепление глюкозы и увеличение массы митохондрий [26], в поперечнополосатой му-

скулатуре под действием фермента фосфоенолпируваткарбоксихиназы, что положительно сказывается на выносливости и снижении мышечного утомления [27]. Оксалоацетат также является участником глиоксилатного цикла — анаболического пути, сходного с циклом трикарбоновых кислот, присущего растениям, протеем и дрожжам. В ходе данного цикла происходит превращение уксусной кислоты в ди- и трикарбоновые кислоты, а промежуточным продуктом становится глиоксилатная кислота. Есть данные о функционировании данного пути и в клетках печени человека [28].

Как известно, малатдегидрогеназа обратимо катализирует превращение оксалоацетата и малата с использованием коферментной системы НАД/НАДН². Интересны данные о том, что дегидрогеназы *Homo sapiens* глицерофосфатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), малатдегидрогеназа, алкогольдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа и другие имеют структурное сходство между собой [29]. Последовательности этих ферментов приблизительно на 20% имеют идентичное строение и содержат соответствующую складку Россмана для связывания кофактора. Кроме того, большинство из них обнаруживают в открытых и закрытых конформациях, и можно выявить роль общего основания — лизина — в активном сайте [30].

Связь между ЛДГ и ЛДГ-подобной группой малатдегидрогеназ была подтверждена кристаллографическим исследованием. Экспериментально установлено, что в положении 86 остатки R и Q являются консенсусными для ЛДГ и малатдегидрогеназы соответственно и ответственны за специфичность связывания субстрата. Одна замена остатка в этом положении способна переключать специфичность фермента [14].

Малатдегидрогеназа экспрессируется в виде митохондриальной и цитозольной изоформ. На сегодняшний день нет однозначной полной картины кинетики катализа этой реакции для какой-либо изоформы. Димер митохондриальной малатдегидрогеназы имеет молекулярную массу ~70 кДа, и может диссоциировать на мономер при низкой концентрации фермента и низком водородном показателе (pH=4,8). Этот фермент аллостерически регулируется цитратом, ингибируется 2-теноилтрифторацетоном, АТФ, аденозиндифосфатом (АДФ), аденозинмонофосфатом, фумаратом, цитратом и аспартатом и высокими концентрациями

¹ НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид окисленный.

² НАДН — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный.

оксалоацетата. Кроме того, он чувствителен к ионной силе. Цитозольные формы — более полярные соединения с ярко выраженными кислотными свойствами по сравнению с митохондриальными ферментами [31].

Малат-аспартатная редокс-система имеет два домена — митохондриальный и цитозольный, — а также располагает двумя транспортерами: глутамат-аспартат и малат- α -кетоглутарат. В первом случае выход аспартата за пределы митохондрии сопровождается стехиометрическим входом глутамата и протонов, поэтому данная реакция необратима. В то время как обмен малата и α -кетоглутарата протекает по градиенту концентрации, поэтому может быть двунаправленным [32].

Показано, что в сердечной мышце активность челнока малат-аспартат более чем в 10 раз превосходит все остальные известные системы транспорта электронов. Исследование миокардиоцитов в период ишемии и в момент постишемической реперфузии показало колоссальную важность данной системы в адекватном обеспечении клеток энергией. В момент восстановления кровотока по коронарным артериям происходит диссоциация метаболитов челнока в митохондрии и цитозоле, что делает гликолиз единственным возможным путём получения энергии и сопровождается накоплением лактата [33]. Однако введение аминоксалоацетата в период, предшествующей ишемии, приводил к полному выключению работы челнока и не вызывал накопления лактата [34], хотя механизм такого ответа остаётся неопределённым.

Помимо отмеченного, наличие малат-аспартатного механизма служит необходимым звеном антиоксидантной защиты для поддержания жизнедеятельности клеточной линии PC 12 [35]. Функционирование малат-аспартатной системы влияет на синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы и нейротрансмиттеров [36].

Примечательно, что изоформы малатдегидрогеназы, расположенные в глиоксисоме, участвуют в биосинтезе жирных кислот и используются в качестве кофермента НАДФ/НАДФН³. Однако, согласно современным данным, вклад малатдегидрогеназы в липогенез составляет менее 40%, отдавая абсолютное первенство в 60% случаев пентозофосфатному пути. Тем не менее, гиперэкспрессия НАДФН-зависимых малатдегидрогеназ приводит к усиленному липогенезу и, как следствие, к ожирению, также такое метаболическое окружение благоприятно для опухолевых клеток [37].

Клинический интерес к малатдегидрогеназе возрос в связи с публикациями ряда авторов — J.G. Ren (2014), S. Mansouri (2017), Y.X. Lu (2018), M. New (2019). Он обусловлен тем, что некоторые процессы, в которых участвует малатдегидрогеназа, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при таких патологических состояниях, как меланома кожи, мелкоклеточный рак лёгкого [38], рак желудка [39], аденокарцинома поджелудочной железы [40]. Было показано, что мутации в гене малатдегидрогеназы 2 (MDH2), кодирующем фермент цикла Кребса, вызывают тяжёлую энцефалопатию и связаны с серьёзными неврологическими клиническими проявлениями у детей. MDH2 был идентифицирован как новый ген восприимчивости к феохромоцитоме и параганглиоме [41].

Кроме того, определение митохондриальной малатдегидрогеназы в цереброспинальной жидкости служит диагностическим маркёром для дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний у пациентов с генетическими прионными заболеваниями, в частности со спорадической болезнью Крейтцфельда–Якоба [42]. Показана прогностическая значимость исследования показателей изоферментов ЛДГ и малатдегидрогеназы у детей с острым гематогенным остеомиелитом [43]. Выявлено снижение активности НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и работы пентозофосфатного пути в плаценте при беременности, осложнённой обострением герпетической инфекции [44].

Описан пример антидиабетического эффекта действия оксалоацетата, полученного из растения *Eunymus alata sieb*, а также *ex temporo* полученных солей оксалоацетата. Пероральный приём солей оксалоацетата достоверно снижал уровень кетоновых тел и повышал уровень глюкозы в крови. Это связано с тем, что в присутствии оксалоацетата молекула ацетил-коэнзима А участвует в образовании цитрата и успешно входит в цикл Кребса. При отсутствии субстрата для протекания данной реакции две молекулы ацетил-коэнзима А образуют молекулу ацетоацетата, вступая на путь кетогенеза [45].

Свойство оксалоацетата проникать через гематоэнцефалический барьер и далее в центральную нервную систему было продемонстрировано в работах Н.А. Yamamoto (2003) и Н.М. Wilkins (2014) [18, 46]. В результате активации фермента глутамат-оксалоацетаттрансаминазы, катализирующего обратимое превращение оксалоацетата и глутамата в аспартат и α -кетоглутарат, происходит уменьшение содержания глутамата в головном мозге, что способствует снижению нейровоспаления и нейрой-

³ НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

дегенерации [8, 45, 47, 48]. В эксперименте на линии мышей SOD1 (G93A) было показано, что введение оксалоацетата поддерживало нервно-мышечную функцию и отдалало появление неврологических симптомов на пресимптоматической стадии и отсроченный паралич конечностей на симптоматической стадии. Предполагают, что такие положительные эффекты потенциально могут существенно повлиять на качество жизни пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [49].

Фермент глутамат-оксалоацетаттрансаминаза 1 играет важную роль в клеточном метаболизме, участвуя в углеводном и аминокислотном метаболизме. При ишемическом инсульте рекомбинантная глутамат-оксалоацетаттрансаминаза 1 действует как новое нейропротективное средство против избытка внеклеточного глутамата, который накапливается в мозге после ишемического инсульта. В частности, нейропротективные эффекты отмечены при комбинированном лечении рекомбинантной глутамат-оксалоацетаттрансаминазой и её кофактором оксалоацетатом в модели нейродегенеративного заболевания на крысах [50, 51].

Нейропротективное действие оксалоацетата обусловило проведение доклинических испытаний препаратов против болезни Альцгеймера⁴ и как первой линии терапии при ишемическом инсульте головного мозга [47]. Было показано, что применение оксалоацетата в течение 1 мес у пациентов с болезнью Альцгеймера безопасно и усиливает биоэнергетические потоки в мозге, улучшает энергетический метаболизм мозга [52].

Показано, что оксалоацетат стимулирует рост нейронов гиппокампальной извилины, что благоприятно сказывается на когнитивных процессах и мнемонистических функциях. Эти эксперименты проведены на лабораторных крысах, отмечено, что интермедиат оказывает общий митохондриальный эффект, увеличивая содержание митохондриальных маркёров COX4/1 и PGC1 α ; усиливает сигнальный путь инсулина путём фосфорилирования участков Akt Ser473, mTOR Ser2448 и P70S6K Thr389; снижает содержание цитокина воспалительно-го ответа CCL11 [46].

Используя первичные культуры нейронов, было показано, что активация протеинкиназы C-эпсилон (PKC ϵ) усиливает митохондриальное дыхание и гликолиз *in vitro* за счёт

фосфорилирования ключевых компонентов малат-аспартатного шаттла в синаптосомных фракциях мозга крыс. Кроме того, PKC ϵ увеличивает и восстанавливает сниженную активность глутамат-оксалоацетаттрансаминазы 2, что раскрывает новые защитные мишени и механизмы против ишемического повреждения мозга [53].

Благодаря его центральной роли в энергетическом обмене оксалоацетат был назван биоэнергетическим лекарственным препаратом, специально разработанным для повышения уровня энергии клеток [48]. В промежуточном обмене следует отметить ферментативные превращения малата, обеспечиваемые малатдегидрогеназой, в связи с ключевым положением этого метаболита в цикле трикарбоновых кислот, малат-оксалоацетатном цикле, а также его важную ролью в биохимической адаптации организма к гипоксии, поддержании жизнедеятельности организма в целом.

Заключение

Достижения современной науки показывают возможность использования малых молекул и метаболитов как лекарственных средств, воздействующих на одну из самых начальных ступеней организации жизни, а значит, и увеличивающих эффективность воздействия.

Сведения, получаемые из областей геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, в настоящее время интегрируются в понятие «паномика» с целью улучшения нашего понимания биохимии, патофизиологии, диагностики и лечения. Будущее медицины — это то поле, на котором данные из разных областей науки используются для создания диагностических инструментов, которые всё больше учитывают генетическую и метаболическую изменчивость каждого человека. Конечной целью будет быстрая диагностика заболевания с применением точной прецизионной медицины и использованием подходов биоэнергетической и митохондриальной медицины [54, 55].

Участие авторов. Н.А.К. — сбор и обработка литературных данных, написание и редактирование текста; Ф.Н.Г. — идея работы и планирование обзора литературы, написание и редактирование текста; О.А.Г. и И.А.Ш. — написание и редактирование текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

⁴Примечание редакции. Альцгеймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание Альцгеймер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang W, Karamanlidis G, Tian R. Novel targets for mitochondrial medicine. *Sci Transl Med*. 2016;8:326. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac7410.
2. Gilmiyarova FN, Kolotyeva NA, Kuzmicheva VI, Remizov VV, Gussyakova OA. Novel approach to protein-protein interaction assessment. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2020;548:072046. DOI: 10.1088/1755-1315/548/7/072046.
3. Li X, Wang X, Snyder M. Systematic investigation of protein-small molecule interactions. *IUBMB Life*. 2013;65(1):2–8. DOI: 10.1002/iub.1111.
4. Piazza I, Kochanowski K, Cappelletti V, Fuhrer T, Noor E, Sauer U, Picotti P. A map of protein-metabolite interactions reveals principles of chemical communication. *Cell*. 2018;172(1–2):358.e23–372.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.006.
5. Колотьева Н.А., Потехина В.И., Горбачева И.В., Козлов А.В. Лактат: есть ли тупик метаболизма? *Наука молодых*. 2016;(1):28–32. [Koloteva NA, Potekhina VI, Gorbacheva IV, Kozlov AV. Lactate: Is there a stalemate of metabolism? *Eruditio Juvenium*. 2016;(1):28–32. (In Russ.)] EDN: VRFXTT.
6. Gilmiyarova F, Kolotyeva N, Radomskaya V, Gussyakova O, Gorbacheva I, Potekhina V. Role of the metabolic minor components in the regulation of intermolecular interaction. *J Biosci Med*. 2016;4:28–35. DOI: 10.4236/jbm.2016.47004.
7. Wang Y, Huang Y, Yang J. Pyruvate is a prospective alkalizer to correct hypoxic lactic acidosis. *Mil Med Res*. 2018;5(1):13. DOI: 10.1186/s40779-018-0160-y.
8. Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Oxaloacetate: A novel neuroprotective for acute ischemic stroke. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44:262–265. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.11.003.
9. Pesi R, Balestri F, Ipata PL. Metabolic interaction between urea cycle and citric acid cycle shunt: A guided approach. *Biochem Mol Biol Educ*. 2018;46(2):182–185. DOI: 10.1002/bmb.21099.
10. Nelson DL, Cox MM, Lehninger AL. *Lehninger principles of biochemistry*. 6th ed. NY: W.H. Freeman and Company; 2013. 1336 p.
11. Wood HG, Werkman CH. The utilization of CO₂ by the propionoc acid bacteria in the dissimilation of glycerol. *Biochem J*. 1935;30:332. DOI: 10.1042/bj0300048.
12. Mazelis M, Vennesland B. Carbon dioxide fixation into oxalacetate in higher plants. *Plant Physiol*. 1957;32(6):591–600. DOI: 10.1104/pp.32.6.591.
13. Ogston AG. Interpretation of experiments on metabolic processes, using isotopic tracer elements. *Nature*. 1948;162:963. DOI: 10.1038/162963b0.
14. Ferraris DM, Spallek R, Oehlmann W, Singh M, Rizzi M. Structures of citrate synthase and malate dehydrogenase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteins*. 2015;83:389–394. DOI: 10.1002/prot.24743.
15. Easlon E, Tsang F, Skinner C, Wang C, Lin SJ. The malate-aspartate NADH shuttle components are novel metabolic longevity regulators required for calorie restriction-mediated life span extension in yeast. *Genes Dev*. 2008;22:931–944. DOI: 10.1101/gad.1648308.
16. Williams DS, Cash A, Hamadani L, Diemer T. Oxaloacetate supplementation increases lifespan in *Caenorhabditis elegans* through an AMPK/FOXO-dependent pathway. *Aging Cell*. 2009;8:765. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00527.x.
17. Edwards CB, Copes N, Brito AG, Canfield J, Bradshaw PC. Malate and fumarate extend lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58345. DOI: 10.1371/journal.pone.0058345.
18. Yamamoto HA, Mohanan PV. Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Toxicol Lett*. 2003;143:115–122. DOI: 10.1016/s0378-4274(03)00114-0.
19. Cardaci S, Zheng L, MacKay G, van den Broek NJ, MacKenzie ED, Nixon C, Stevenson D, Tumanov S, Bulus V, Kamphorst JJ, Vazquez A, Fleming S, Schiavi F, Kalna G, Blyth K, Strathdee D, Gottlieb E. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis. *Nat Cell Biol*. 2015;17(10):1317–1326. DOI: 10.1038/ncb3233.
20. Moffatt BA, Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. *The Arabidopsis Book*. 2002;1:e0018. DOI: 10.1199/tab.0018.
21. Finisterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol*. 2008;39(4):223–235. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013.
22. Armstrong R, Greenhalgh KL, Rattenberry E, Judd B, Shukla R, Losty PD, Maher ER. Succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) gene deletion associated with a composite paraganglioma/neuroblastoma. *J Med Genet*. 2009;46(3):215–216. DOI: 10.1136/jmg.2008.060749.
23. Her YF, Maher LJ. Succinate dehydrogenase loss in familial paraganglioma: Biochemistry, genetics, and epigenetics. *Int J Endocrinol*. 2015;296167. DOI: 10.1155/2015/296167.
24. Muller FL, Liu Y, Abdul-Ghani MA, Lustgarten MS, Bhattacharya A, Jang YC, Van Remmen H. High rates of superoxide production in skeletal-muscle mitochondria respiring on both complex I- and complex II-linked substrates. *Biochem J*. 2008;409(2):491–499. DOI: 10.1042/BJ20071162.
25. Qiang F. Effect of malate-oligosaccharide solution on antioxidant capacity of endurance athletes. *Open Biomed Eng J*. 2015;9:326–329. DOI: 10.2174/1874120701509010326.
26. Yang H, Yang T, Baur JA, Perez E, Matsui T, Carmona JJ, Lamming DW, Souza-Pinto NC, Bohr VA, Rosenzweig A, de Cabo R, Sauve AA, Sinclair DA. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD⁺ levels dictate cell survival. *Cell*. 2007;130(6):1095–1107. DOI: 10.1016/j.cell.2007.07.035.
27. Hakimi P, Yang J, Casadesus G, Massillon D, Tolentino-Silva F, Nye CK, Cabrera ME, Hagen DR, Utter CB, Baghdy Y, Johnson DH, Wilson DL, Kirwan JP, Kalhan SC, Hanson RW. Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse. *J Biol Chem*. 2007;282(45):32844–32855. DOI: 10.1074/jbc.M706127200.
28. Springsteen G, Yerabolu JR, Nelson J, Rhea CJ, Krishnamurthy R. Linked cycles of oxidative decarboxylation of glyoxylate as protometabolic analogs of the citric acid cycle. *Nat Commun*. 2018;9(1):91. DOI: 10.1038/s41467-017-02591-0.
29. Mydy LS, Cristobal JR, Katigbak RD, Bauer P, Reyes AC, Kamerlin SCL, Richard JP, Gulick AM. Human glycerol 3-phosphate dehydrogenase: X-ray crystal structures that guide the interpretation of mutagenesis studies. *Biochemistry*. 2019;58(8):1061–1073. DOI: 10.1021/acs.biochem.8b01103.
30. González JM, Marti-Arbona R, Chen JCH, Broom-Peltz B, Unkefer CJ. Conformational changes on substrate binding revealed by structures of *Methylobacterium*

um extorquens malate dehydrogenase. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.* 2018;74(10):610–616. DOI: 10.1107/S2053230X18011809.

31. Dasika SK, Vinnakota KC, Beard DA. Determination of the catalytic mechanism for mitochondrial malate dehydrogenase. *Biophys J.* 2015;108(2):408–419. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.11.3467.

32. Abbrescia DI, La Piana G, Lofrumento NE. Malate-aspartate shuttle and exogenous NADH/cytochrome c electron transport pathway as two independent cytosolic reducing equivalent transfer systems. *Arch Biochem Biophys.* 2012;518(2):157–163. DOI: 10.1016/j.abb.2011.12.021.

33. Lu M, Zhou L, Stanley WC, Cabrera ME, Saidel GM, Yu X. Role of the malate-aspartate shuttle on the metabolic response to myocardial ischemia. *J Theor Biol.* 2008;254(2):466–475. DOI: 10.1016/j.jtbi.2008.05.033.

34. Jespersen NR, Yokota T, Støttrup NB, Bergdahl A, Paelestik KB, Povlsen JA, Dela F, Bøtker HE. Pre-ischaemic mitochondrial substrate constraint by inhibition of malate-aspartate shuttle preserves mitochondrial function after ischaemia-reperfusion. *J Physiol.* 2017;595(12):3765–3780. DOI: 10.1113/JP273408.

35. Wang C, Chen H, Zhang J, Hong Y, Ding X, Ying W. Malate-aspartate shuttle mediates the intracellular ATP levels, antioxidation capacity and survival of differentiated PC12 cells. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2014;6(2):109–114.

36. Pardo B, Contreras L, Satrústegui J. *De novo* synthesis of glial glutamate and glutamine in young mice requires aspartate provided by the neuronal mitochondrial aspartate-glutamate carrier aralar/AGC1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:149. DOI: 10.3389/fendo.2013.00149.

37. Kather H, Walter E, Simon B. Fettgewebe und Fettsucht. Teil 1: Fettzellgröße und Fettzellzahl. *Fortschr Med.* 1978;96(34):1693–1696. [Adipose tissue and obesity. Part 1: fat cell size and fat cell number. *Fortschr Med.* 1978;96(34):1693–1696. (In German.)]

38. Ren JG, Seth P, Clish CB, Lorkiewicz PK, Higashi RM, Lane AN, Fan TW, Sukhatme VP. Knockdown of malic enzyme 2 suppresses lung tumor growth, induces differentiation and impacts PI3K/AKT signaling. *Sci Rep.* 2014;4:5414. DOI: 10.1038/srep05414.

39. Lu YX, Ju HQ, Liu ZX, Chen DL, Wang Y, Zhao Q, Wu QN, Zeng ZL, Qiu HB, Hu PS, Wang ZQ, Zhang DS, Wang F, Xu RH. ME1 regulates NADPH homeostasis to promote gastric cancer growth and metastasis. *Cancer Res.* 2018;78(8):1972–1985. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3155.

40. New M, Van Acker T, Sakamaki JI, Jiang M, Saunders RE, Long J, Wang VM, Behrens A, Cerveira J, Sudhakar P, Korcsmaros T, Jefferies HBJ, Ryan KM, Howell M, Tooze SA. MDH1 and MPP7 regulate autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2019;79(8):1884–1898. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2553.

41. Ait-El-Mkadem S, Dayem-Quere M, Gusic M, Chaussonot A, Bannwarth S, François B, Genin EC, Fragaiki K, Volker-Touw CLM, Vasnier C, Serre V, van Gassem KLI, Lespinasse F, Richter S, Eisenhofer G, Rouzier C, Mochel F, De Saint-Martin A, Abi Warde MT, de Sain-van der Velde MGM, Jans JJM, Amiel J, Avsec Z, Mertens C, Haack TB, Strom T, Meitinger T, Bonnen PE, Taylor RW, Gagneur J, van Hasselt PM, Rötig A, Delahodde A, Prokisch H, Fuchs SA, Paquis-Flucklinger V. Mutations in MDH2, encoding a Krebs cycle enzyme, cause early-onset severe encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):151–159. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.014.

42. Zerr I, Villar-Piqué A, Schmitz VE, Poleggi A, Pochiari M, Sánchez-Valle R, Calero M, Calero O, Baldeir

ras I, Santana I, Kovacs GG, Llorens F, Schmitz M. Evaluation of human cerebrospinal fluid malate dehydrogenase 1 as a marker in genetic prion disease patients. *Biomolecules.* 2019;9(12):800. DOI: 10.3390/biom9120800.

43. Гисак С.Н., Руднев В.И., Иванова Т.Р., Колесникова Т.М., Прохоренкова Н.В., Баранов Д.А., Гяглоев В.М., Ятуев М.А. Биохимические исследования в диагностике и прогнозировании клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2008;(33):9–11. [Gisak SN, Rudnev VI, Ivanova TR, Kolesnikova TM, Prohorenkova NV, Baranov DA, Gagloev VM, Yatuev MA. Biochemical studies in the diagnosis and prediction of the clinical course of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozemya.* 2008;(33):9–11. (In Russ.)] EDN: KXZLXR.

44. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Активность процессов образования НАДФ в плаценте при беременности, осложнённой герпетической инфекцией. *Якутский медицинский журнал.* 2009;(2):159–160. [Dovzhikova IV, Lutsenko MT. Activity of NADPH formation processes in placenta at the pregnancy complicated by an aggravation of herpetic infection. *Yakut Medical Journal.* 2009;(2):159–160. (In Russ.)] EDN: KYRSHX.

45. Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrera P, Argibay B, Agulla J, Pérez-Mato M, Rodríguez-González R, Brea D, Castillo J. Neuroprotection by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1378–1386. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.3.

46. Wilkins HM, Harris JL, Carl SM, E L, Lu J, Eva Selfridge J, Roy N, Hutfles L, Koppel S, Morris J, Burns JM, Michaelis ML, Michaelis EK, Brooks WM, Swerdlow RH. Oxaloacetate activates brain mitochondrial biogenesis, enhances the insulin pathway, reduces inflammation and stimulates neurogenesis. *Hum Mol Genet.* 2014;23(24):6528–6541. DOI: 10.1093/hmg/ddu371.

47. Swerdlow RH, Bothwell R, Hutfles L, Burns JM, Reed GA. Tolerability and pharmacokinetics of oxaloacetate 100 mg capsules in Alzheimer's subjects. *BBA Clin.* 2016;5:120–123. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.03.005.

48. Wilkins HM, Koppel S, Carl SM, Ramanujan S, Weidling I, Michaelis ML, Michaelis EK, Swerdlow RH. Oxaloacetate enhances neuronal cell bioenergetic fluxes and infrastructure. *J Neurochem.* 2016;137(1):76–87. DOI: 10.1111/jnc.13545.

49. Tungtur SK, Wilkins HM, Rogers RS, Badawi Y, Sage JM, Agbas A, Jawdat O, Barohn RJ, Swerdlow RH, Nishimune H. Oxaloacetate treatment preserves motor function in SOD1G93A mice and normalizes select neuroinflammation-related parameters in the spinal cord. *Sci Rep.* 2021;11(1):11051. DOI: 10.1038/s41598-021-90438-6.

50. Ruban A, Malina KC, Cooper I, Graubardt N, Babakin L, Jona G, Teichberg VI. Combined treatment of an amyotrophic lateral sclerosis rat model with recombinant GOT1 and oxaloacetic acid: A novel neuroprotective treatment. *Neurodegener Dis.* 2015;15(4):233–242. DOI: 10.1159/000382034.

51. Dopico-López A, Pérez-Mato M, da Silva-Candal A, Iglesias-Rey R, Rabinkov A, Bugallo-Casal A, Sobrino T, Mirelman D, Castillo J, Campos F. Inhibition of endogenous blood glutamate oxaloacetate transaminase enhances the ischemic damage. *Transl Res.* 2021;230:68–81. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.10.004.

52. Vidoni ED, Choi IY, Lee P, Reed G, Zhang N, Pleen J, Mahnken JD, Clutton J, Becker A, Sherry E,

Bothwell R, Anderson H, Harris RA, Brooks W, Wilkins HM, Mosconi L, Burns JM, Swerdlow RH. Safety and target engagement profile of two oxaloacetate doses in Alzheimer's patients. *Alzheimers Dement.* 2021;17(1):7–17. DOI: 10.1002/alz.12156.

53. Xu J, Khoury N, Jackson CW, Escobar I, Stegelmann SD, Dave KR, Perez-Pinzon MA. Ischemic neuroprotectant PKC ϵ restores mitochondrial glutamate oxaloacetate transaminase in the neuronal NADH shuttle after

ischemic injury. *Transl Stroke Res.* 2020;11(3):418–432. DOI: 10.1007/s12975-019-00729-4.

54. Belenguer P, Duarte JMN, Schuck PF, Ferreira GC. Mitochondria and the brain: Bioenergetics and beyond. *Neurotox Res.* 2019;36(2):219–238. DOI: 10.1007/s12640-019-00061-7.

55. Angelbello AJ, Chen JL, Disney MD. Small molecule targeting of RNA structures in neurological disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2020;1471(1):57–71. DOI: 10.1111/nyas.14051.

Сведения об авторах

Колотьева Наталия Александровна, докт. мед. наук, проф., каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; n.a.koloteva@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-6222>

Гильмиярова Фрида Насыровна, докт. мед. наук, проф., каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; kaf_biohim@samsmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5992-3609>

Гусякова Оксана Анатольевна, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; o.a.gusyakova@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>

Шарафутдинова Ирина Ахатовна, студент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; kaf_biohim@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-0221>

Author details

Nataliya A. Kolotyeva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russia; n.a.koloteva@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-6222>

Frida N. Gilmiyarova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russia; kaf_biohim@samsmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5992-3609>

Oksana A. Gusyakova, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russia; o.a.gusyakova@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>

Irina A. Sharafutdinova, Stud., Samara State Medical University, Samara, Russia; kaf_biohim@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-0221>

Клинико-социальные и психолого-педагогические подходы в профилактике и лечении ожирения и метаболического синдрома у детей

В.А. Дударева¹, А.А. Шикалева^{2*}, М.Л. Максимов^{3,4,5},
И.Г. Дядикова¹, А.В. Шулаев²

¹Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

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

³Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, г. Казань, Россия;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия;

⁵Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия

Реферат

Ожирение в детской популяции представляет собой остро стоящую проблему в Европейском регионе, в том числе, в странах, участвующих в Европейской инициативе Всемирной организации здравоохранения по эпиднадзору по ожирению среди детей. По их данным, доля детей с избыточным весом достигает 43%. Избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними болезни в значительной степени предотвратимы. По этой причине профилактике ожирения детей необходимо уделять первоочередное внимание. В подростковом возрасте ожирение достигло масштабов эпидемии во всём мире, причём распространённость осложнённого ожирения за последние 35 лет увеличилась, по меньшей мере, в 4 раза. Большинство подростков, страдавших ожирением, также имеют избыток жировой массы и во взрослой жизни, что повышает риск развития осложнений, вызванных ожирением, таких как сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания, и негативно сказывается на социальном и психологическом здоровье. В современных условиях профилактика формирования избыточной массы тела и ожирения у школьников не имеет системного характера: не уделяют должного внимания выявлению возможных факторов риска, нет единых подходов у специалистов различного уровня к методологии предупреждения формирования избыточной массы тела и ожирения, далеко не всегда осуществляют рациональные гигиенические мероприятия по предупреждению развития ожирения, не в полной мере анализируют причины поздней диагностики избыточной массы тела у школьников педиатрами, в недостаточной степени изучают мотивацию детей и родителей к изменению образа жизни в целях борьбы с избыточным весом. Системное осуществление подобной профилактики могло бы способствовать снижению количества школьников с избыточной массой тела и улучшению состояния здоровья детской популяции.

Ключевые слова: ожирение у детей, профилактика метаболического синдрома у детей.

Для цитирования: Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г., Шулаев А.В. Клинико-социальные и психолого-педагогические подходы в профилактике и лечении ожирения и метаболического синдрома у детей. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):492–503. DOI: 10.17816/KMJ2022-492.

*Для переписки: shikaleva@gmail.com
Поступила 20.08.2021; принята в печать 10.02.2022;
опубликована: 10.06.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: shikaleva@gmail.com
Submitted 20.08.2021; accepted 10.02.2022;
published: 10.06.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-492

Clinical-social and psychological-pedagogical approaches in the prevention and treatment of obesity and metabolic syndrome in children

V.A. Dudareva¹, A.A. Shikaleva^{2*}, M.L. Maksimov^{3,4,5}, I.G. Dyadikova¹, A.V. Shulaev²¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;³Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia;⁴Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;⁵Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Childhood obesity is an acute problem in the European Region, including countries participating in the World Health Organization's European Childhood Obesity Surveillance Initiative. According to their data, the proportion of overweight children reaches 43%. Overweight and obesity, as well as related diseases, are largely preventable. For this reason, the prevention of childhood obesity should be given top priority. Adolescence obesity has reached epidemic proportions worldwide, with the prevalence of complicated obesity increasing at least fourfold over the past 35 years. Most obese adolescents also have excess body fat mass in adulthood, which increases the risk of obesity-related complications, such as type 2 diabetes and cardiovascular disease, and negatively affects social and psychological health. In modern conditions the prevention of the overweight and obesity formation among schoolchildren is not systemic: no attention is paid to the identification of possible risk factors, no unified approaches exist among specialists of various levels to the methodology for preventing the overweight and obesity formation, rational hygienic measures for preventing obesity are not always implemented, the causes of late diagnostics of overweight and obesity among schoolchildren by pediatricians are not fully analyzed, the motivation of children and parents to change their lifestyle in order to fight overweight are not sufficiently studied. The systemic implementation of such preventive measures could help to reduce the number of overweight schoolchildren and improve the health of the child population.

Keywords: obesity in children, prevention of metabolic syndrome in children.

For citation: Dudareva VA, Shikaleva AA, Maksimov ML, Dyadikova IG, Shulaev AV. Clinical-social and psychological-pedagogical approaches in the prevention and treatment of obesity and metabolic syndrome in children. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):492–503. DOI: 10.17816/KMJ2022-492.

Согласно данным разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) региональной европейской политики здравоохранения «Здоровье-2020», в Европе отмечают высокую частоту случаев преждевременной смерти, обусловленных нездоровым образом жизни. Так, в Европе вызывает беспокойство неуклонный рост у взрослых и детей показателей избыточной массы тела и ожирения, требующий обеспечения населения здоровыми пищевыми продуктами и условиями для здорового питания на протяжении всей жизни [1]. По данным ВОЗ, в Европейском регионе свыше 50% взрослых (чаще женщин) и каждый третий ребёнок имели избыточную массу тела или страдали ожирением [2].

Проведённое в 2014 г. ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» мультицентровое исследование с участием 5182 детей показало высокую распространённость избыточной массы тела и ожирения, они составили в среднем 19,9 и 5,6% соответственно в группах 5 и 15 лет [3]. Растущая распространённость ожирения сре-

ди детей связана с появлением сопутствующих заболеваний, которые ранее считали «взрослыми», включая гипертоническую болезнь, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольную жировую болезнь печени, синдром обструктивного апноэ сна и дислипидемию [4].

Период от зачатия до 2-летнего возраста считают наиболее важным для индукции тех патофизиологических нарушений, которые в конечном итоге приводят к ожирению в детстве, а затем и к ожирению во взрослом возрасте. Именно поэтому интересен следующий факт: количество детей младшего возраста с избыточным весом или ожирением утроилось в период с 1990 по 2012 и 2016 г. и растёт параллельно с показателями материнского ожирения. Существует убедительная связь между ожирением матери, рождением ребёнка с избыточным весом и развитием ожирения во взрослом состоянии [5].

Ожирение у беременной увеличивает риск возникновения у будущего ребёнка инсулинорезистентности, нарушения функции митохондрий, сердечно-сосудистых заболеваний,

бронхиальной астмы, приводит к снижению когнитивных функций и нарушению формирования нервной системы, а также способствует развитию неалкогольной жировой болезни печени. Так, последнюю выявляют примерно у 34% детей с ожирением в возрасте от 3 до 18 лет, и половина случаев на момент постановки диагноза уже перешла в неалкогольный стеатогепатит. А у новорождённых в возрасте около 2 нед, рождённых от матерей с ожирением, а также с гестационным сахарным диабетом, было выявлено на 68% больше внутривисцерального жира по сравнению с новорождёнными от матерей с нормальным весом, что достоверно коррелировало с индексом массы тела матери (ИМТ) [6, 7].

Дети, страдающие ожирением, чаще становятся взрослыми с ожирением. Также эти дети имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома (МС). У девочек с ожирением отмечают раннее половое созревание, более высокий ИМТ и жировые отложения во время наступления менархе [8].

ВОЗ определяет избыточный вес и ожирение как результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью [9]. Согласно клиническим рекомендациям «Ожирение у детей» (2021), ожирение — гетерогенная группа наследственных и приобретённых заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [10].

У большинства детей с ожирением нет основной эндокринной или единственной генетической причины увеличения веса. Наиболее частой причиной ожирения у детей бывает положительный энергетический баланс вследствие избыточного поступления калорий в сочетании с генетической предрасположенностью к увеличению веса [4]. Таким образом, самая распространённая форма ожирения — конституционально-экзогенная (простая, идиопатическая), вероятность развития и степень проявления которой во многом зависят от образа жизни и характера питания ребёнка.

Данное обстоятельство подтверждается и современной гипотезой, выдвинутой С. Ling и Т. Rönn в 2019 г., которая гласит: «Учитывая эпидемические темпы распространения ожирения, предполагается, что наши гены запрограммированы для хранения жира или максимума избыточной энергии, которая поступает в организм. Эта ситуация возникает вследствие повышения качества и уровня жизни во всём мире в сочетании с широким доступом к оби-

лию фаст-фуда и других высокоэнергетических источников. Объяснить масштабы ожирения как распространяющейся эпидемии только лишь генетическими факторами невозможно» [11].

Ожирение — своеобразная ловушка, в которую попал современный человек, стремясь к благам цивилизации и получив широкий доступ к пище. Так, среди основных пищевых факторов риска развития ожирения указывают хроническое избыточное потребление продуктов, содержащих простые углеводы и насыщенные жирные кислоты с соответствующим дисбалансом соотношения ω_3 - и ω_6 -полиненасыщенных жирных кислот [12].

Выявлено, что при соблюдении вегетарианской диеты нарушение оптимального соотношения ω_3 - и ω_6 -полиненасыщенных жирных кислот приводит к ситуации, когда избыток линолевой кислоты (ω_6) конкурентно препятствует способности α -линоленовой кислоты (ω_3) использовать ферменты элонгации и десатуразы, в результате на 40–50% снижается конверсия α -линоленовой кислоты в эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты [13].

Дефицит перечисленных кислот у детей различных возрастных групп приводит не только к развитию воспаления низкой интенсивности, столь характерного для ожирения, но и к значительному снижению светочувствительности фоторецепторов сетчатки и ухудшению нервно-психического развития, а также снижению нейрокогнитивных способностей [14–16].

Избыточное потребление продуктов, содержащих простые углеводы, также вносит свой вклад в развитие ожирения и приводит к формированию определённых пищевых стереотипов, таких как отказ от потребления молочных продуктов и овощей или снижение их количества в рационе. Как известно, простые углеводы по своей природе входят в состав и полезных в питании детей фруктов, ягод и овощей. Однако чаще в литературе речь идёт о так называемых «свободных сахарах», добавляемых в пищевые продукты или напитки, присутствующих в мёде, сиропах, фруктовых соках и их концентратах, потребляемых в избыточном количестве [17, 18].

Перечисленные нарушения структуры рациона в мире носят общее название «западная диета». В России используют несколько иной термин — «пища бедняка», который подразумевает избыточное содержание в рационе жиров и углеводов, дефицит животного белка, недостаточное содержание большинства витаминов группы В, витамина D, кальция и ряда микроэлементов за счёт сниженного относи-

тельно рекомендуемых норм здорового питания потребления молочных продуктов, свежих фруктов и овощей [19–21].

При проведении анализа структуры фактического питания детей 3–19 лет в Российской Федерации было выявлено, что избыточное потребление общего жира, особенно у детей старших возрастов (11–19 лет), составляет 34–35% общей калорийности рациона; потребление насыщенных жирных кислот в рационе 90% детей — более 10% калорийности; добавление сахара в рацион 61–74% детей превышает 10% общей энергии рациона, а у 3–4% детей — 25% суточной калорийности рациона; повышено количество поваренной соли при низком потреблении кальция во всех возрастных группах с наибольшим отклонением в группе 14–19 лет, особенно у девочек, а также железа (наибольшая степень недостаточного поступления с пищей отмечена у девочек 14–19 лет) [22].

У детей дошкольного возраста (5–7 лет) с первичным экзогенным ожирением I степени в структуре фактического питания отмечают высокую энергетическую ценность за счёт превышения потребления всех основных пищевых веществ на 45–58% выше рекомендуемой нормы. Рационы этих детей избыточны по содержанию насыщенных жиров, моно- и дисахаридов, также выявлена высокая частота потребления хлебобулочных, кондитерских изделий, продуктов с высоким содержанием жира (майонеза, сливочного масла и др.) [23–25].

Постановка диагноза «ожирение» у детей представляет трудности в связи с многообразием форм (простое, гипоталамическое, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях, ятрогенное, моногенное, синдромальное) и требует тщательного обследования ребёнка. Диагностическим критерием определения избыточной массы тела и ожирения у детей служит определение величины стандартных отклонений (SDS) ИМТ. При этом ожирение определяют как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела — от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ [10, 26].

При всех перечисленных вариантах ожирения диетотерапия является неотъемлемой частью. Именно поэтому на этапе постановки диагноза необходимо проведение оценки фактического питания компьютерным частотным методом или путём анализа дневника питания. Анализ частоты потребления пищи позволяет определить характер питания за предшествующий месяц, провести оценку потребности в энергии в будние и выходные дни, частоты потребления по группам продуктов, состояния

питания по профилю потребления пищевых веществ, а также выявить риск развития дефицита или избытка пищевых веществ [27].

Ведение дневника питания позволяет эффективно осуществлять самоконтроль над потребляемым и расходуемым. Цели использования дневника питания: приучение к дисциплине и упорядочение рациона питания, формирование осознанного отношения к изменению режима и качества питания, оценка пищевых привычек и количества реально съеданной пищи, осознанная коррекция рациона [28–30].

«Типичного» пациента и его родителей/законных представителей, как правило, неоднократно направляют на приём к врачу-диетологу. Мотивация этого тандема очень низкая в силу различных причин (семья не хочет или не может изменить пищевые привычки, отсутствует адекватное представление о последствиях данного заболевания для ребёнка и т.п.). Происходит «игра-поиск» любой причины заболевания, кроме очевидно избыточного рациона, в надежде на чудо, которое может осуществить только врач. Именно врач обнаружит, устранит причину заболевания без каких-либо усилий со стороны пациента [31].

При формировании мотивации «типичный» пациент описывает такие внешние признаки личности, как стройность и элегантность. Однако личность — это целая совокупность параметров, динамически изменяющихся с течением времени при взаимодействии личности с окружающим миром. Эти параметры можно условно разделить на три категории: динамические (невербальное и экспрессивное поведение), среднеустойчивые (внешнее оформление личности — причёска, украшения, косметика и т.п.) и устойчивые (индивидуально-конституциональные характеристики человека, физиогномика) [32].

Изучение генотипа и эпигенетические исследования

Ожирение — заболевание, при котором нарушение геной регуляции бывает частью патогенеза. При этом речь идёт не о генетических, а об эпигенетических изменениях, которые направлены на адаптацию организма в меняющихся окружающих условиях [33].

Термин «эпигенетика» был впервые сформулирован в 1942 г. британским биологом Конрадом Уоддингтоном, который предполагал, что между генотипом и фенотипом лежат определённые пластические процессы развития [34]. В современных условиях под термином «эпигенетика» подразумевают любые молекулярные

механизмы, которые осуществляют регуляцию работы генов и их продуктов без изменений количества и первичной структуры молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты [35, 36].

Реализация этих изменений напрямую зависит от питания женщины в прегравидарном периоде, а также в течение первых 3 мес лактации [37–40].

Генетическая диагностика ожирения — это работа на опережение, то есть своевременное определение предрасположенности к развитию заболевания, предотвращение его осложнений. Полученное знание позволяет не только предотвратить развитие ожирения и его осложнений, но и улучшить качество жизни пациента путём простой модификации факторов, влияющих на эпигеном, — рациона питания и физической активности. У пациентов с высоким генетическим риском развития ожирения коррекция модифицируемых факторов должна носить пожизненный характер [41].

Коррекция психических расстройств

При ожирении возникает хроническое воспаление низкой интенсивности, которое не ограничивается жировой тканью, а распространяется на центральную нервную систему, а именно на микроглию гипоталамуса. Этот воспалительный ответ может быть вызван путём вовлечения в патологический процесс таких иммунных клеток, как макрофаги и В-клетки в центральной нервной системе. Кроме того, сама по себе пища с высоким содержанием насыщенных жиров приводит к экспрессии воспалительных цитокинов, глиозу и воспалению в гипоталамусе без признаков периферического воспаления. Это было показано в эксперименте на крысах, которые 3 дня принимали пищу с высоким содержанием жиров. [42].

Гипоталамус играет непосредственную роль в регуляции массы тела через центр голода (вентролатеральные ядра) и центр насыщения (вентромедиальные ядра). При голоде активируются вентролатеральные ядра, а при насыщении они блокируются, и проявляют активность вентромедиальные ядра. Адипоциты при ожирении становятся донорами провоспалительных цитокинов, непосредственно изменяющих активность нейронов гипоталамуса, что ведёт к возникновению психопатологических расстройств пищевого поведения [43].

Пациенты, страдающие ожирением, а также имеющие нарушения пищевого поведения, достоверно чаще демонстрируют такие психопатологические расстройства, как тревога и депрессия. Такое обстоятельство диктует

обязательным пунктом наряду с диетой включать в лечебный процесс индивидуальную или групповую работу по коррекции данных расстройств психотерапевтом или психиатром, а также, возможно, и клиническим психологом [41, 44].

Коррекция микрофлоры

Метаболом — общий геном бактерий и человека. Бактерии, масса которых в норме около 2–3 кг, имеют порядка 600 000 генов, тогда как геном человека намного скромнее и представлен примерно 6000 генов [45, 46].

Формирование микробиоценоза у человека начинается в раннем возрасте, то есть в основном на 1-м году жизни. Обращаем внимание, что именно в этот период ребёнок полностью зависит от представлений матери об адекватности и своего рациона, и рациона ребёнка. Надлежащее питание будет играть роль эпигенетического фактора. Трансформация во «взрослый» микробиоценоз зависит от множества факторов, как генетических, так и внешних. К последним относят состояние желудочно-кишечного тракта и диету (рацион). В дальнейшем у взрослого человека микробиота характеризуется не только стабильностью, но и индивидуальностью. Около 90% её составляют грамположительные фирмикуты (лактобациллы, микоплазмы, бациллы и клостридии), а 10% — грамотрицательные бактероиды (эшерихии, хеликобактер и др.) [47].

В ряде исследований показано, что у людей с избыточным весом и ожирением, включая беременных с ненормальными избыточными прибавками массы тела, наоборот преобладают бактероиды. На фоне же диетотерапии как у людей, так и у животных появляется тенденция к увеличению доли фирмикут [48–51].

Так, у детей из Буркина-Фасо было обнаружено значительно больше короткоцепочечных жирных кислот и значительно меньше энтеробактерий (шигелл и эшерихий), чем у европейцев. Авторы предположили, что такой видовой состав микробиоты детей Буркина-Фасо эволюционно приспособлен для максимального извлечения ими энергии из пищевых волокон, а также для защиты слизистой оболочки толстой кишки от воспалений и неинфекционных заболеваний [52].

Эти исследования, показавшие принципиально разные результаты, позволяют предположить, что микрофлора каждой популяции уникальна, а также эволюционно и генетически детерминирована. Значение при этом имеют не отдельные представители кишечной

микрофлоры, а их симбиозы. Основной целью изменившегося микробного пейзажа толстой кишки у пациентов с ожирением и избытком массы тела бывает максимальное извлечение энергии из потребляемой пищи. Характерную триаду при ожирении (инсулинорезистентность, увеличение жировой массы и хроническое воспаление низкой интенсивности, то есть метаболическое) можно разорвать как порочный круг путём коррекции состава микрофлоры кишечника через назначение пребиотиков, пробиотиков, симбиотиков [47].

Медикаментозная терапия

Один из препаратов, разрешённых для лечения ожирения у детей в мире и Российской Федерации, — орлистат, ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонкой кишке. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров, уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. Эффективность орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков оценена в многочисленных контролируемых клинических исследованиях [10].

Лираглутид может быть полезен для контроля веса у подростков с ожирением. Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA), одобрила лираглутид для лечения детей в возрасте 10 лет и старше, страдающих сахарным диабетом 2-го типа [53].

Лираглутид представляет собой аналог глюкагоноподобного пептида, он ограничивает синтез глюкозы и помогает поджелудочной железе вырабатывать инсулин. Однако препарат не может служить заменой инсулина и не предназначен для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа или диабетическим кетоацидозом [54].

Эффективность и безопасность лираглутида изучали в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых и в одном плацебо-контролируемом исследовании с участием 134 детей в возрасте 10 лет и старше. Приблизительно у 64% пациентов в педиатрическом исследовании содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) было ниже 7% при приёме лираглутида, тогда как в группе плацебо этот показатель составлял 37%. Такие результаты были получены независимо от того, получал ли пациент одновременно инсулин [54].

Дополнительно клиническое исследование проводили в течение года в возрастной группе от 10 до 16 лет, где первая группа добровольцев принимала метформин и лираглутид, а вторая — метформин и плацебо. Производили определение уровня глюкозы и HbA_{1c} в крови через 6 и 12 мес после начала исследования. Через 6 мес в первой группе уровень глюкозы крови был значительно ниже, чем у плацебо-группы. Уровень HbA_{1c} был на 1,06% ниже. Через 1 год последний показатель был ниже уже на 1,3%, а у детей из второй группы он в среднем увеличился на 0,5% [55].

У подростков с ожирением применение лираглутида в терапевтической дозе 3,0 мг в совокупности с ведением здорового образа жизни приводило к значительно большему снижению показателя SDS ИМТ по сравнению с плацебо и ведением здорового образа жизни [56].

Препараты для снижения веса у детей, как и у взрослых, имеют различную эффективность и схожие профили побочных эффектов. Проведение тщательных исследований и повышение уровня информированности врачей о препаратах для снижения веса могут устранить огромный пробел в лечении ожирения у детей.

Бариатрическая хирургия

Данный вид хирургии получил на сегодняшний день широкое распространение, а количество операций и специалистов в этой области ежегодно растёт [57].

Некоторые авторы даже называют бариатрические операции «золотым стандартом» лечения морбидного ожирения, указывая на эффективность этого метода, в том числе у пациентов с компенсированным циррозом печени [58].

Предполагают, что раннее хирургическое вмешательство такого типа у подростков может снизить риск стойкого тяжёлого ожирения, а также повреждения различных органов и систем в результате длительных сопутствующих заболеваний [59].

Высказано мнение, что хирургия ожирения и метаболических нарушений безопасна для подростков, а также демонстрирует устойчивое долгосрочное снижение массы тела (от 8 до 28% через 3 года после перенесённой операции) и улучшение течения сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, то есть ассоциируется со стадией ремиссии сахарного диабета 2-го типа, предшествующих диабету нарушений углеводного обмена, гипертонической болезни, дислипидемий и нарушений функции почек у 65–95% пациентов [60].

Однако данные о долгосрочной эффективности и безопасности бариатрической хирургии у подростков на данный момент весьма ограничены [4].

Изменение образа жизни

По мнению специалистов клиники Мэйо, вмешательства в образ жизни (оптимизация питания и повышение физической активности) показали лишь умеренное влияние на снижение массы тела, особенно у детей с тяжёлым ожирением [4, 26].

Ряд других авторов предполагают, что для повышения эффективности мероприятий в отношении роста распространённости ожирения во всём мире, помимо работы на индивидуальном уровне, необходимо срочно предпринимать следующие меры: продвижение выбора здоровой пищи путём налогообложения нездоровой пищи, обязательная стандартизация питания в детских садах и школах, повышение ежедневной физической активности в детских садах и школах, а также запрет на рекламу нездоровой пищи для детей [61]. Доказано, что диетические вмешательства в школе, касающиеся формирования здорового рациона, могут улучшить успеваемость детей с ожирением [62].

Для адекватного контроля надлежащей массы тела у детей и подростков с избытком массы тела и ожирением рекомендовано формирование и поддержание норм рационального питания с учётом возрастных особенностей, то есть здорового (рационального, оптимального) питания [26].

Основные принципы питания детей с ожирением

Как было указано выше, рацион питания ребёнка с ожирением строится по принципу рационального сбалансированного питания.

1. *Адекватная энергетическая ценность рациона*, соответствующая энергозатратам ребёнка. С целью оценки соответствия калорийности рациона питания фактическим энергозатратам ребёнка рекомендуют полученный показатель энергозатрат (ккал/кг в сутки) умножать на массу тела и определять суммарные энергозатраты ребёнка (ккал/сут). Далее можно руководствоваться полученными данными для построения циклического меню.

2. *Сбалансированность рациона* по всем заменимым и незаменимым пищевым факторам.

Пункты 1 и 2 отражены в методических рекомендациях «Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пи-

щевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 2021 г. [63].

Не имеет смысла жёстко ограничивать детей в тех или иных компонентах диеты (например, белков, жиров или углеводов, микронутриентов). В систематическом обзоре, включавшем 10 рандомизированных контролируемых исследований и посвящённом влиянию диетических вмешательств и изменений образа жизни у детей и подростков с неалкогольной жировой болезнью печени, показано, что как низкоуглеводные, так и низкожировые диеты могут привести к улучшению показателей печени, если будет достигнуто снижение массы тела [64].

3. *Максимальное разнообразие рациона*, являющееся основным условием обеспечения его сбалансированности. Меню должно учитывать физиологическую потребность организма в энергии и пищевых веществах, а также фактические энергозатраты ребёнка; быть разнообразным, безопасным и сбалансированным; включать продукты для детского питания, обогащённые витаминами, минералами, бифидобактериями; содержать блюда, в технологии приготовления которых использованы щадящие способы кулинарной обработки, обеспечивающие сохранение вкусовых качеств; предусматривать возможность организации питания детей с учётом медицинских показаний.

4. *Оптимальный режим питания*. Количество приёмов пищи должно кратно 4–5. Так, многие исследования показывают, что распределение потребления энергии и питательных веществ на 4–5 приёмов пищи в день (а не на 3 стандартных) может положительно повлиять на здоровье человека. Включение 1–2 перекусов в ежедневный режим снижает потенциальную пищеварительную и метаболическую перегрузку, вызванную меньшим количеством более тяжёлых приёмов пищи, и может способствовать соблюдению рекомендаций по группам продуктов (например, фрукты, молочные продукты) и питательным веществам, таким как клетчатка и витамины. Состав перекуса следует оценивать с учётом дневного режима питания. В детском возрасте, а также для определённых групп населения перекусы, возможно, должны соответствовать определённым характеристикам, чтобы быть оптимальными как по составу, так и по времени [65].

При наличии у ребёнка сахарного диабета приёмов пищи должно быть 6–7 в день, небольшими порциями. Необходимость такого режима продиктована стремлением приспособить питание к действию пролонгированного инсулина, так как при пропуске приёма пищи

возможна гипогликемия, а при потреблении большого количества углеводов — пиковое повышение гликемии, которое не покрывается действием инсулина пролонгированного действия. Кроме того, из-за существенных колебаний всасывания инсулина из подкожной жировой клетчатки и непостоянства всасывания углеводов в кишечнике зачастую невозможно добиться синхронного действия инсулина и пищи по времени, а значит, и хорошей гликемии [66–68].

5. *Адекватная технологическая и кулинарная обработка* продуктов питания и блюд, обеспечивающая их высокие вкусовые качества и сохранность исходной пищевой ценности.

6. *Учёт индивидуальных особенностей детей* (в том числе непереносимости ими отдельных продуктов и блюд).

7. *Обеспечение безопасности питания*, включая соблюдение всех санитарно-эпидемиологических требований к состоянию пищеблока, поставляемым продуктам питания, их транспортированию, хранению, приготовлению и раздаче блюд.

Заключение

Дети, страдающие ожирением, подвержены МС и риску развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. На данный момент есть много сообщений о детях, страдающих ожирением, но недостаточно данных о детях, страдающих МС, зарегистрированных в детских учреждениях развивающихся стран. Текущие эпидемиологические исследования показали, что распространённость МС в детском возрасте высока во многих странах, причём наибольшая доля диагнозов МС приходится на людей с избыточной массой тела и ожирением.

Избыточная масса тела и ожирение у детей — всемирная «эпидемия», требующая принятия срочных мер. Профилактические мероприятия и выявление клинико-социальных предикторов, приводящих к развитию МС, должны стать одними из политических приоритетов для достижения успеха как на региональном, так и на мировом уровнях. Надлежащая диагностика МС и связанных с ним сопутствующих заболеваний должна начинаться как можно раньше у детей и подростков, страдающих ожирением.

Таким образом, учитывая всё вышесказанное, хотим дать простые и применимые в работе врача любой специальности советы по коррекции образа жизни ребёнка.

1. Необходимо привлекать к работе с пациентом, страдающим ожирением, команду специ-

алистов в составе педиатра, эндокринолога, генетика, психиатра (психотерапевта, психолога, клинического психолога), гастроэнтеролога, хирурга и диетолога.

2. Следует провести тщательный анализ рациона и пищевых привычек ребёнка и его ближайшего окружения и составить рацион в соответствии с нормативной документацией.

Участие авторов. В.А.Д., А.А.Ш., И.Г.Д. и А.В.Ш. — сбор и анализ данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование; М.Л.М. — сбор и анализ данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование, окончательное одобрение рукописи. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Материалы с сайта Европейского регионального бюро ВОЗ.* https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf (дата обращения: 01.07.2021). [Materials from the website of the WHO Regional Office for Europe.] https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]
2. Всемирная организация здравоохранения. *Ожирение и избыточный вес.* Информационный бюллетень. <https://gateway.euro.who.int/ru/themes/obesity-physical-activity-and-nutrition/infographics/> (дата обращения: 01.07.2021). [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. *Ozhirenie i izbytochnyy ves.* Informatsionnyy byulleten'. (World Health Organization. Obesity and overweight. News bulletin.) <https://gateway.euro.who.int/ru/themes/obesity-physical-activity-and-nutrition/infographics/> (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]
3. Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М., Тоболева М.А., Алёшина И.В. Распространённость ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014;93(5):28–31. [Tutelyan VA, Baturin AK, Kon IYa, Martinchik AN, Uglitskih AK, Korosteleva MM, Toboleva MA, Aleshina IV. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2014;93(5):28–31. (In Russ.)] EDN: SNVFPR.
4. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251–265. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
5. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the first 1000 days: The origin of childhood obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):838. DOI: 10.3390/ijerph13090838.
6. Dutton H, Borengasser SJ, Gaudet LM, Barbour LA, Keely EJ. Obesity in pregnancy: Optimizing outcomes for

- mom and baby. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):87–106. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.008.
7. Hill B, Skouteris H, Boyle JA, Bailey C, Walker R, Thangaratnam S, Sundseth H, Stephenson J, Steegers E, Redman LM, Montanaro C, Lim S, Jorgensen L, Jack B, Borges ALV, Bergmeier HJ, Baxter JB, Harrison CL, Teede HJ. Health in preconception, pregnancy and postpartum Global Alliance: International Network Pregnancy Priorities for the Prevention of Maternal Obesity and Related Pregnancy and Long-Term Complications. *J Clin Med.* 2020;9(3):822. DOI: 10.3390/jcm9030822.
8. Lin X, Lim IY, Wu Y, Teh AL, Chen L, Aris IM, Soh SE, Tint MT, Maclsaac JL, Morin AM, Yap F, Tan H, Saw SM, Kobor MS, Meaney MJ, Godfrey KM, Chong YS, Holbrook JD, Lee YS, Gluckman PD, Karnani N; GUSTO study group. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. *BMC Med.* 2017;15(1):50. DOI: 10.1186/s12916-017-0800-1.
9. Всемирная организация здравоохранения. *Ожирение и избыточный вес*. Информационный бюллетень. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 01.07.2021). [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. *Ozhirenie i izbytochnyy ves*. Informatsionnyy byulleten'. (World Health Organization. Obesity and overweight. News bulletin.) <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]
10. *Клинические рекомендации «Ожирение у детей»*. Москва; 2021. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_ozhirenie_deti.pdf (дата обращения: 01.07.2021). [*Klinicheskie rekomendatsii "Ozhirenie u detey"*]. (Clinical guidelines "Obesity in children".) Moskva; 2021. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_ozhirenie_deti.pdf (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]
11. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028–1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
12. Argueta DA, DiPatrizio NV. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiol Behav.* 2017;171:32–39. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044.
13. Burns-Whitmore B, Froyen E, Heskey C, Parker T, San Pablo G. Alpha-linolenic and linoleic fatty acids in the vegan diet: Do they require dietary reference intake/adequate intake special consideration? *Nutrients.* 2019;11(10):2365. DOI: 10.3390/nu1102365.
14. Ших Е.В., Махова А.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω -3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога. *Вопросы питания.* 2019;88(2):91–100. [Shikh EV, Makhova AA. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniya.* 2019;88(2):91–100. (In Russ.)] DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10022.
15. Van der Wurff ISM, Meyer BJ, de Groot RHM. Effect of Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 LCPUFA) supplementation on cognition in children and adolescents: A systematic literature review with a focus on n-3 LCPUFA blood values and dose of DHA and EPA nutrients. *Nutrients.* 2020;12(10):3115. DOI: 10.3390/nu12103115.
16. Singh JE. Dietary sources of omega-3 fatty acids versus omega-3 fatty acid supplementation effects on cognition and inflammation. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(3):264–277. DOI: 10.1007/s13668-020-00329-x.
17. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Семёнова Н.Н., Бушуева Т.В., Рославцева Е.А., Степанова Т.Н., Гусева И.М., Ходжиева М.В. Сахар и соль в питании ребёнка раннего возраста: влияние на состояние здоровья. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(6):596–603. [Skvortsova VA, Borovik TE, Semenova NN, Bushueva TV, Roslavitseva EA, Stepanova TN, Guseva IM, Khodzheva MV. Sugar and salt in a young child's diet: effect on health. *Current pediatrics.* 2016;15(6):596–603. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1657.
18. *Guideline: Sugars intake for adults and children.* Geneva: World Health Organization; 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132015/> (access date: 01.07.2021).
19. Коровина Н.А., Захарова Н.И., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей. *Медицинский совет.* 2013;(6):94–98. [Korovina NA, Zakharova NI, Zaplatnikov AL, Obynochnaya EG. Correction of vitamin and mineral deficiency in children. *Meditsinskiy sovet.* 2013;(6):94–98. (In Russ.)] EDN: RVGCIF.
20. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможность её коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания.* 2017;86(4):113–124. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV, Nikityuk DB, Tutel'yan VA. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniya.* 2017;86(4):113–124. (In Russ.)] DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067.
21. Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г., Вовк В.О., Филимонова И.М. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения. *РМЖ.* 2020;(1):23–28. [Dudareva VA, Shikaleva AA, Maximov ML, Dyadikova IG, Vovk VO, Filimonova IM. The role of the endocannabinoid system in obesity pathogenesis. *RMZh.* 2020;(1):23–28. (In Russ.)] EDN: MGZOUL.
22. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семёнова Я.А., Базарова Л.Б., Устинова Ю.В. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания.* 2017;86(4):50–60. [Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyants EE, Fatyanova LN, Semenova YA, Bazarova LB, Ustinova YuV. Dietary intake analysis of russian children 3–19 years old. *Voprosy pitaniya.* 2017;86(4):50–60. (In Russ.)] EDN: ZFTKIH.
23. Лир Д.Н., Новосёлов В.Г., Мишукова Т.А. Питание детей дошкольного возраста с ожирением: ретроспективное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(3):221–227. [Lir DN, Novoselov VG, Mishukova TA. Nutrition of pre-school children with obesity: a retrospective cross-sectional study. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2018;17(3):221–227. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1892.
24. Чёрная М.Г., Кушнарева О.Э., Фёдорова К.Ю., Дударева В.А., Дядикова И.Г. Основные характеристики современного рациона детей младшего школьного возраста. В сб.: Сборник материалов региональной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Аспекты здорового образа жизни лиц молодого возраста». Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет; 2018. с. 36–41. [Chyornaya MG, Kushnareva OE, Fyodorova KYu, Dudareva VA, Dyadikova IG. The main characteristics of the mo-

dern diet of children of primary school age. V sb.: Sbornik materialov regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchyonykh "Aspekty zdorovogo obraza zhizni lits molodogo vozrasta". (Collection of materials of the regional scientific-practical conference of students and young scientists "Aspects of a healthy lifestyle of young people"). Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosudarstvennyy medicinskij universitet; 2018. p. 36–41. (In Russ.)]

25. Дядикова И.Г., Дударева В.А., Рябкина Е.А., Бычков И.Н., Короткова Т.В. Питание детей младшего школьного возраста в домашних условиях как фактор риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. *Вопросы питания*. 2014;83(S3):72. [Dyadikova IG, Dudareva VA, Ryabkina EA, Bychkov IN, Korotkova TV. Nutrition of children of primary school age at home as a risk factor for the development of alimentary-dependent diseases. *Voprosy pitaniya*. 2014;83(S3):72. (In Russ.)] EDN: XCEVCR.

26. Всемирная организация здравоохранения. *Ожирение и избыточный вес*. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 01.07.2021). [Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. *Ozhirenie i izbytochnyy ves*. (World Health Organization. Obesity and overweight.) <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

27. *Анализ состояния питания человека* (версия 1.2; ГУ НИИ питания РАМН; 2003–2006 гг.). Компьютерная тест-программа [CD-ROM]. М.: НИИ Питания; 2006. [Analiz sostoyaniya pitaniya cheloveka (versiya 1.2; GU NII pitaniya RAMN; 2003–2006). Komp'yuternaya test-programma [CD-ROM]. (Analysis of the state of human nutrition (version 1.2; State Research Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences; 2003–2006). Computer test program [CD-ROM].) Moscow: NII Pitaniya; 2006. (In Russ.)]

28. Новодержкина Ю.Г., Дружинина В.П., Дядикова И.Г., Бычков И.Н., Рябкина Е.А., Дударева В.А. *Основы диетологии*. М.: ЭКСМО; 2011. 416 с. [Novoderzhkina YuG, Druzhinina VP, Dyadikova IG, Bychkov IN, Ryabkina EA, Dudareva VA. *Osnovy dietologii*. (Fundamentals of dietetics.) М.: EKSMO; 2011. 416 p. (In Russ.)]

29. *Эндокринология*. Под ред. М.И. Балаболкина. М.: Универсум пубблишинг; 1998. с. 367–470. [Balabolkin MI, editor. *Endokrinologiya*. (Endocrinology.) М.: Universum publishing; 1998. p. 367–470. (In Russ.)]

30. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. *Ожирение*. М.: Медпрактика; 2002. с. 19–77. [Ginzburg MM, Kryukov NN. *Ozhirenie*. (Obesity.) М.: Medpraktika; 2002. p. 19–77. (In Russ.)]

31. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *РМЖ*. 2001;(2):82. [Mel'nichenko GA. Obesity in the practice of an endocrinologist. *RMZh*. 2001;(2):82. (In Russ.)]

32. Погонцева Д.В. Представление об эталонах красоты у современных девушек. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2014;(20):2496–2500. [Pogontseva DV. The idea of the standards of beauty in modern girls. *Nauchno-metodicheskij elektronnyy zhurnal "Konsept"*. 2014;(20):2496–2500. (In Russ.)]

33. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач*. 2016;(12):26–30. [Smirnov VV, Leonov GE. Epigenetics: theoretical aspects and practical significance. *Lechashchiy vrach*. 2016;(12):26–30. (In Russ.)] EDN: XWQGNT.

34. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):10–13. DOI: 10.1093/ije/dyr184.

35. Тиходеев О.Н. Эпигенетические и эугенетические процессы. *Успехи современной биологии*. 2015;135(6):542–553. [Tikhodeyev ON. Epigenetic and eugenic processes. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015;135(6):542–553. (In Russ.)] EDN: VLCBOF.

36. Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, Whiteside C, Coleman PD, Rogers J. Epigenetics mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(7):1161–1180. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.017.

37. Бельмер С.В. Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры. *Лечащий врач*. 2015;(2):78–82. [Belmer SV. The concept of food programming: general provisions and particular examples. *Lechashchiy vrach*. 2015;(2):78–82. (In Russ.)] EDN: THUNRN.

38. Горячева О.А. Особенности питания беременных и кормящих женщин. *РМЖ*. 2010;(6):386–388. [Goryacheva OA. Features of nutrition of pregnant and lactating women. *RMZh*. 2010;(6):386–388. (In Russ.)] EDN: PIEXUJ.

39. Захарова И.Н., Лыкина Е.В. Последствия неправильного вскармливания детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(1):40–46. [Zakharova IN, Lykina YeV. Consequences of improper infant feeding. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2007;6(1):40–46. (In Russ.)] EDN: KGBNSB.

40. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):10–17. [Dzgoeva FK. Intrauterine nutrition: fetal programming of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):10–17. (In Russ.)] DOI: 10.14341/omet2015310-17.

41. Максимов М.Л., Дударева В.А., Дядикова И.Г., Филимонова И.М., Шикалева А.А. *Лечение ожирения и метаболического синдрома: диетотерапия и фармакотерапия*. Казань: ИД МеДДоК; 2020. 56 с. [Maksimov ML, Dudareva VA, Dyadikova IG, Filimonova IM, Shikaleva AA. *Lechenie ozhireniya i metabolicheskogo sindroma: dietoterapiya i farmakoterapiya*. (Treatment of obesity and metabolic syndrome: diet therapy and pharmacotherapy.) Kazan: ID MeDDoK; 2020. 56 p. (In Russ.)]

42. Maldonado-Ruiz R, Montalvo-Martínez L, Fuentes-Mera L, Camacho A. Microglia activation due to obesity programs metabolic failure leading to type two diabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e254. DOI: 10.1038/nutd.2017.10.

43. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;(7):15–18. [Berezina MV, Mihaleva OG, Bardymova TP. The obesity: mechanisms of development. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2012;(7):15–18. (In Russ.)] EDN: PLGPVV.

44. Гаранина Е.Ю., Гарцман Т.Ю. Влияние комплексной терапии на показатели тревожности при снижении массы тела. *Вопросы питания*. 2016;85(S2):45–46. [Garanina EYu, Gartsman TYu. Influence of complex therapy on indicators of anxiety in case of weight loss. *Voprosy pitaniya*. 2016;85(S2):45–46. (In Russ.)] EDN: XCFBZN.

45. Ранда Е.Н. Панические атаки. *Международный студенческий научный вестник*. 2016;(4):82–83. [Randa EN. Panic attacks. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2016;(4):82–83. (In Russ.)] EDN: WACCUD.

46. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. *Ожирение и метаболизм*. 2011;(1):5–19. [Romantsova TI. The obesity epidemic: obvious and probable causes. *Obesity and metabolism*. 2011;(1):5–19. (In Russ.)] EDN: NDHERF.

47. Корниенко Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. *Педиатр.* 2013;4(3):3–14. [Kornienko EA. Current conception of the link of obesity and intestinal microbiota. *Pediatr.* 2013;4(3):3–14. (In Russ.)] DOI: 10.24412/FhG3c-zTKP8.
48. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(31):11070–11075. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
49. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022–1023. DOI: 10.1038/4441022a.
50. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):190–195. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
51. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894–899. DOI: 10.1093/ajcn/88.4.894.
52. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(33):14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
53. Материалы с сайта ФДА. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older> (дата обращения: 01.07.2021). [Materials from the FDA website.] <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older> (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]
54. Старостина Е.Г., Карпов Ю.А. Лираглутид: новая ступень на пути к сердечно-сосудистой безопасности и эффективности сахароснижающей терапии. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2017;(3):23–31. [Starostina EG, Karpov YuA. Liraglutide: a new step towards cardiovascular safety and effectiveness of hypoglycemic therapy. *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2017;(3):23–31 (In Russ.)] EDN: ZXVXML.
55. Остроухова Е.Н., Хмельницкий О.К., Красильникова Е.И., Давиденко К.С. Опыт клинического применения лираглутида (Виктоза) — первого аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — расширение границ возможного. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(3):51–55. [Ostroukhova EN, Khmel'nitskii OK, Krasilnikova EI, Davidenko KS. The experience with the clinical application of liraglutide (victosa), the first analog of human glucagon-like peptide-1 in the patients with type 2 diabetes mellitus — expanding the range of possibilities. *Problems of endocrinology.* 2012;58(3):51–55. (In Russ.)] EDN: RUZORV.
56. Османов И.М., Борзакова С.Н., Винокуров А.В. Ожирение у подростков: возможности терапии. *Практика педиатра.* 2021;(3):58–64. [Osmanov IM, Borzakova SN, Vinokurov AV. Obesity in adolescents: possibilities of therapy. *Praktika pediatria.* 2021;(3):58–64. (In Russ.)]
57. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013;23(4):427–436. DOI: 10.1007/s11695-012-0864-0.
58. Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FD, Callejas-Neto F, Pareja JC, Chaim EA. Bariatric surgery in individuals with liver cirrhosis: A narrative review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(2):190–194. DOI: 10.1590/1806-9282.63.02.190.
59. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, Inge T, Linden BC, Mattar SG, Michalsky M, Podkameni D, Reichard KW, Stanford FC, Zeller MH, Zitsman J. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(7):882–901. DOI: 10.1016/j.soard.2018.03.019.
60. Thenappan A, Nadler E. Bariatric surgery in children: Indications, types, and outcomes. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(6):24. DOI: 10.1007/s11894-019-0691-8.
61. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(4):254–259. DOI: 10.1007/s13679-018-0320-0.
62. Martin A, Booth JN, Laird Y, Sproule J, Reilly JJ, Saunders DH. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD009728. DOI: 10.1002/14651858.CD009728.pub3.
63. Методические указания «Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». МУ 2.3.1-0253 — 21. Москва; 2021. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395381/ (дата обращения: 14.07.2021). [Metodicheskie ukazaniya "Ratsional'noe pitanie. Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishhevyykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii". (Guidelines "Rational nutrition. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation"). MU 2.3.1-0253 — 21. Moskva; 2021. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395381/ (access date 14.07.2021). (In Russ.)]
64. Katsagoni CN, Papachristou E, Sidossis A, Sidossis L. Effects of dietary and lifestyle interventions on liver, clinical and metabolic parameters in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2020;12(9):2864. DOI: 10.3390/nu12092864.
65. Andrews P, Johnson RJ. Evolutionary basis for the human diet: consequences for human health. *J Intern Med.* 2020;287(3):226–237. DOI: 10.1111/joim.13011.
66. Киселёва Е.В., Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Самсонова Л.Н. Рациональное питание при сахарном диабете типа 1 у детей и подростков. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2018;(2):74–77. [Kiseleva EV, Latyshev OYu, Okminyana GF, Samssova LN. Rational nutrition in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2018;(2):74–77. (In Russ.)] DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.74-77.
67. Максимов М.Л., Дударева В.А., Дядикова И.Г., Филимонова И.М., Шикалева А.А. Лечение сахарного диабета: диетотерапия и фармакотерапия. Казань: ИД МеДДоК; 2020. 68 с. [Maksimov ML, Dudareva VA, Dyadikova IG, Filimonova IM, Shikaleva AA. *Lechenie sakharnogo diabeta: dietoterapiya i farmakoterapiya.* (Treatment of diabetes mellitus: diet therapy and pharmacotherapy.) Kazan': ID MeDDoK; 2020. 68 p. (In Russ.)]
68. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. Под ред. М.Л. Максимова. Казань: ИД МеДДоК; 2021. 948 с. [Klinicheskaya farmakologiya i ratsional'naya farmakoterapiya dlya praktikuyushchikh vrachey. (Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practicing physicians.) Maksimov ML, editor. Kazan': ID MeDDoK; 2021. 948 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Дударева Виктория Андреевна, ассистент, каф. здорового образа жизни и диетологии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; dudareva_viktoriya@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5132-924X>

Шикалева Анастасия Алексеевна, аспирант, каф. общей гигиены, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; shikaleva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1798-0490>

Максимов Максим Леонидович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия; главный внештатный специалист клинический фармаколог Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия; проф., каф. фармакологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия; maksim_maksimov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3260-5672>

Дядикова Ирина Глебовна, канд. мед. наук, доц., зав. каф., каф. здорового образа жизни и диетологии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; zozh@rostgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0327-8350>

Шулаев Алексей Владимирович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. общей гигиены, проректор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; alexs_shu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2073-2538>

Author details

Victoria A. Dudareva, Assistant, Depart. of Healthy Lifestyle and Dietetics, FGBOU VO Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dudareva_viktoriya@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5132-924X>

Anastasiya A. Shikaleva, Postgrad. Student, Depart. of general hygiene, Kazan State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Kazan, Russia; shikaleva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1798-0490>

Maksim L. Maksimov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, KSMA — Branch of RMANPO, Kazan, Russia; Chief Clinical Pharmacologist Specialist of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; Prof., Depart. of Pharmacology, N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow, Russia; maksim_maksimov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3260-5672>

Irina G. Dyadikova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of Healthy Lifestyle and Dietetics Department, FGBOU VO Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; zozh@rostgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0327-8350>

Aleksey V. Shulaev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of general hygiene, prorector, FGBOU VO Kazan State Medical University, Kazan, Russia; alexs_shu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2073-2538>

Редкий клинический случай синдрома Лемьера

Х.С. Хаертынов^{1*}, В.А. Анохин¹, И.В. Николаева¹,
З.Л. Хамидуллина², И.Р. Идрисова²

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

²Республиканская клиническая инфекционная больница
им. А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия

Реферат

Синдром Лемьера — клинический вариант сепсиса, характеризующийся сочетанием инфекционного процесса в ротоглотке с тромбозом внутренней яремной вены и метастатическими септическими очагами. В настоящее время синдром Лемьера — достаточно редкая патология, почти «забытая болезнь». В статье описывается случай синдрома Лемьера, при котором у 20-летней пациентки течение острого тонзиллофарингита осложнилось тромбозом левой внутренней яремной вены и метастазом септических очагов в лёгкие. Процесс сопровождался системной воспалительной реакцией и тромбоцитопенией. Микроорганизм из крови не был выделен. В посевах из ротоглотки обнаружена *Klebsiella pneumoniae*. Лечение включало антибактериальную терапию цефтриаксоном и азитромицином, введение глюкозо-солевых растворов, применение антикоагулянтов, местную антисептическую обработку полости рта. Температура тела нормализовалась на 3-й день госпитализации, воспалительные изменения купировались через 9 дней. Пациентка выписана домой на 12-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии. Синдром Лемьера по-прежнему представляет собой угрожающее жизни состояние, независимо от того, как и чем он был спровоцирован. По этой причине ранняя диагностика и антибактериальная терапия имеют решающее значение в благоприятном исходе синдрома.

Ключевые слова: сепсис, синдром Лемьера, *Klebsiella pneumoniae*.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Хамидуллина З.Л., Идрисова И.Р. Редкий клинический случай синдрома Лемьера. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):504–508. DOI: 10.17816/KMJ2022-504.

CASE REPORT | DOI: 10.17816/KMJ2022-504

A rare clinical case of Lemierre's syndrome

Kh.S. Khaertynov^{1*}, V.A. Anokhin¹, I.V. Nikolaeva¹, Z.L. Khamidullina², I.R. Idrisova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Abstract

Lemierre's syndrome is a clinical variant of sepsis characterized by a combination of an infectious process in the oropharynx with thrombosis of the internal jugular vein and metastatic septic foci. Currently, Lemierre's syndrome is a rare pathology, almost a “forgotten disease”. The article describes a case of Lemierre's syndrome, in which the course of acute tonsillopharyngitis in a 20-year-old female patient was complicated by thrombosis of the left internal jugular vein and metastasis of septic foci in the lungs. The process was accompanied by a systemic inflammatory reaction and thrombocytopenia. The microorganism from the blood was not isolated. In crops from the oropharynx, *Klebsiella pneumoniae* was found. The treatment included antibiotic therapy with ceftriaxone and azithromycin, the administration of glucose-salt solutions, the use of anticoagulants, and local antiseptic treatment of the oral cavity. Body temperature returned to normal on the 3rd day of hospitalization, inflammatory changes were jugulated after 9 days. The patient was discharged home on the 12th day of hospitalization in a satisfactory condition. Lemierre's

*Для переписки: khalit65@yandex.ru

Поступила 12.12.2021; принята в печать 18.01.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: khalit65@yandex.ru

Submitted 12.12.2021; accepted 18.01.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

syndrome is still a life-threatening condition, no matter how or by what it was caused. For this reason, early diagnosis and antibiotic therapy are critical to a favorable outcome of the syndrome.

Keywords: sepsis, Lemierre's syndrome, *Klebsiella pneumoniae*.

For citation: Khaertynov KhS, Anokhin VA, Nikolaeva IV, Khamidullina ZL, Idrisova IR. A rare clinical case of Lemierre's syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):504–508. DOI: 10.17816/KMJ2022-504.

Синдром Лемьера — клинический вариант сепсиса, характеризующийся сочетанием инфекционного процесса в ротоглотке с тромбозом внутренней яремной вены и метастатическими септическими очагами [1].

Заболевание названо по имени французского бактериолога Andre-Alfred Lemierre, впервые описавшего в 1936 г. 20 случаев бактериемии у пациентов после перенесённой ротоглоточной инфекции [2]. В настоящее время синдром Лемьера — достаточно редкая патология, почти «забытая болезнь». Летальность при этом заболевании в «доантибиотиковую эру» достигала 90% [2], а в настоящее время колеблется в диапазоне от 4 до 18% [3]. Основной причиной синдрома Лемьера традиционно считают анаэробные грамотрицательные бактерии *Fusobacterium necrophorum*, реже это другие микроорганизмы — стрептококки, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* [1, 4, 5]. По данным К.М. Johannesen и соавт., на долю *F. necrophorum* приходится около 30% всех случаев заболевания [4].

В течении заболевания классически выделяют несколько стадий:

1) воспалительный процесс в тканях ротоглотки, при котором формируются условия для размножения анаэробных бактерий;

2) распространение инфекции из ротоглотки в латеральное глоточное пространство и мягкие ткани шеи;

3) тромбофлебит внутренней яремной вены;

4) бактериемия (септицемия);

5) формирование септических очагов.

В 97% случаев септические очаги локализуются в лёгких, реже — в других органах и системах (печени, почках, костно-суставной, центральной нервной системе) [6, 7].

Ниже приводим случай синдрома Лемьера, который мы наблюдали у пациентки 20 лет.

Больная А. поступила в инфекционную больницу на 7-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 39,5 °С, слабость и боли в горле при глотании с иррадиацией в левое ухо. Лечилась амбулаторно — принимала имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ингавирин) и парацетамол. Антибактериальную терапию не получала. В контакте с инфекционными больными не была. Среди пере-

несённых ранее заболеваний — пиелонефрит.

Состояние при госпитализации средней тяжести за счёт интоксикации. Температура тела 38,5 °С, сознание ясное, менингеальные знаки отрицательные, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. В зеве — яркая гиперемия, на миндалинах, которые увеличены до II степени, — наложения белого цвета. Отёка мягких тканей зева нет. Отмечен умеренно выраженный отёк шеи слева в проекции *venaе jugularis*. Заднешейные лимфатические узлы слева увеличены до 1,5 см. Дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений 92 в минуту, частота дыхания 18 в минуту, сатурация крови кислородом 99%. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный. Мочеиспускание не нарушено.

Общий анализ крови в день госпитализации: эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 113 г/л, лейкоциты $19,9 \times 10^9/л$, нейтрофилы палочкоядерные 11%, сегментоядерные 78%, эозинофилы 0%, моноциты 9%, лимфоциты 2%, тромбоциты $25 \times 10^9/л$.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020, белок 0,32 г/л, лейкоциты 4–5 в поле зрения, эритроциты 1–2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 52 ммоль/л, прямой билирубин 29,7 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 29 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 45 ЕД/л, глюкоза 5,9 ммоль/л, мочевина 28,8 ммоль/л, креатинин 188 мкмоль/л, С-реактивный белок 252 мг/л.

В коагулограмме явные признаки тромбофилии: протромбиновый индекс по Квику 108%, международное нормализованное отношение 0,98, фибриноген 8,1 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время 24 с.

Проведено **ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи:** в просвете левой яремной вены визуализированы гиперэхогенные тромботические массы (рис. 1, 2).

В тот же день была проведена **компьютерная томография** органов грудной клетки: в обоих лёгких выявлены очаги уплотнения лёгочной ткани (рис. 3).

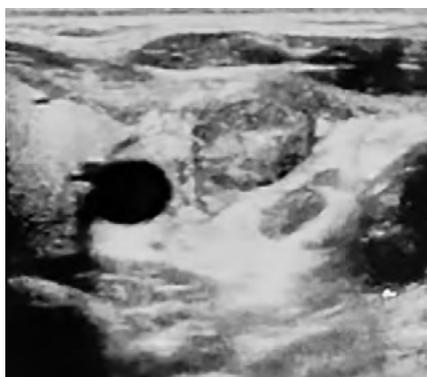


Рис. 1. Ультразвуковое исследование левой внутренней яремной вены (поперечный срез). Визуализируются тромботические массы

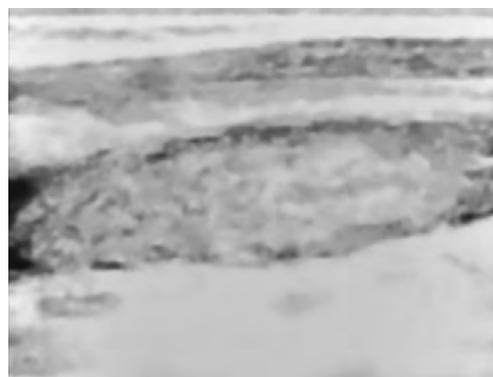


Рис. 2. Ультразвуковое исследование левой внутренней яремной вены (продольный срез). Визуализируются тромботические массы

При поведении *УЗИ почек* установлены признаки острого нефрита и двусторонней пиелозктазии: контуры почек чёткие, ровные, положение почек не изменено; размеры левой почки 126×51 мм, правой — 122×51 мм, толщина паренхимы левой почки 22 мм, правой — 20 мм; дифференциация между мозговым и корковым слоем сохранена; чашечно-лоханочная система уплотнена, расширена: лоханка справа до 3 мм, слева — до 14 мм.

В анализе мочи по Нечипоренко лейкоциты 3333 в 1 мл, эритроциты 7770 в 1 мл.

Из зева и носа была выделена *Klebsiella pneumoniae* в количестве 10^3 КОЕ/мл¹, чувствительная к амоксициллину + клавулановой кислоте, цефтриаксону, цефотаксиму, цефепиму, но устойчивая к ампициллину. Посев крови на стерильность роста микрофлоры не выявил.

Проведено обследование на маркёры вирусных гепатитов, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ): антитела (иммуноглобулины классов М и G) к хантавирусу, поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и ВИЧ не выявлены. Проведено также исследование мазка из зева и носа на коронавирусную инфекцию COVID-19 — рибонуклеиновая кислота SARS-CoV-2 не обнаружена.

С учётом полученных результатов был выставлен *диагноз* «синдром Лемьера».

На 2-й день болезни для дальнейшего лечения пациентка была переведена в хирургическое отделение университетской клиники Казанского федерального университета. Лечение включало антибактериальную терапию цефтриаксоном и азитромицином, введение глюкозо-солевых растворов, антикоагулянт-



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки. Визуализируются очаги инфильтрации лёгочной ткани

ную терапию (первые 2 дня нефракционированный гепарин, затем ривароксобан), полоскание горла раствором хлоргексидина. На фоне проводимой терапии температура тела нормализовалась уже на 3-й день госпитализации, воспалительные изменения в крови купировались через 9 дней. При повторном проведении *УЗИ сосудов шеи*, выполненном через 11 дней после первого исследования, отмечена положительная динамика: экзогенность тромботических масс в просвете яремной вены увеличилась.

Пациентка была выписана домой на 12-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии. По данным *УЗИ сосудов шеи*, выполненного через месяц после выписки, признаков тромбоза не было.

Приведённый случай интересен с нескольких позиций. Неполный в плане возможной расшифровки природы заболевания комплекс лабораторного обследования даёт основание ретроспективно обсудить несколько версий.

Первая версия. Развитие классического симптомокомплекса синдрома Лемьера: тонзиллофарингит, тромбоз левой внутренней яремной вены и метастатические септические очаги

¹ КОЕ — колониеобразующие единицы.

в лёгких. Изменения в биохимическом анализе крови, позволяющие рассматривать их как признаки компенсированного варианта полиорганной недостаточности: повышенный уровень билирубина и креатинина, тромбоцитопения в сочетании с имеющимся очагом инфекции (тонзиллит) соответствует представлениям о септическом процессе. Микроорганизм из крови у пациентки не был выделен. Как известно, частота выделения бактерий из крови при сепсисе не превышает 45% [8].

В то же время, в посевах из зева и носа была выделена *K. pneumoniae*, что с учётом локализации первичного очага инфекции в ротоглотке позволило связать заболевание именно с этим микроорганизмом. *K. pneumoniae* входит в состав микрофлоры пищеварительного тракта, кожи и носоглотки человека и может вызывать широкий спектр инфекций: пневмонию, менингит, инфекции пищеварительного тракта и мочевыводящих путей, сепсис [9]. Риск развития инвазивных форм клебсиеллёзной инфекции ассоциируется с факторами вирулентности возбудителя, в частности с фимбриями III типа, обеспечивающими адгезию клебсиелл к эндотелию сосудов [10], и гипермукоидным фактором, с которым связывают формирование метастатических септических очагов [11]. Самыми частыми дистантными септическими очагами при синдроме Лемьера, обусловленном *K. pneumoniae*, бывают лёгкие (56%) [5], реже — суставы, головной мозг, печень и перикард [12].

В приведённом случае вторичный септический очаг локализовался в лёгких. Выделенный у пациентки штамм *K. pneumoniae* был чувствителен к цефалоспорином III поколения, что обеспечило эффективность терапии цефтриаксоном.

Второй возможный вариант: отсутствие специального обследования пациентки на предмет инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, не позволяет нам однозначно исключить и этот процесс. Ведь в комплексе объективного обследования были обнаружены увеличенные заднешейные лимфатические узлы, у больной держалась высокая лихорадка на протяжении 7 дней, да и упомянутая выше полиорганность изменений по данным лабораторного обследования потенциально могут быть признаками именно этой вирусной инфекции. Тем более что выделенная клебсиелла не является традиционным (в отличие от стрептококка) возбудителем гнойного тонзиллофарингита. Более того, осложнение инфекционного мононуклеоза в форме синдрома Лемьера — явление, ранее уже региструемое [13, 14].

Несмотря на все возможные варианты исходного заболевания, синдром Лемьера в конечном итоге — классический бактериальный процесс (точнее процесс, ассоциированный с бактериальной инфекцией), требующий использования антибактериальных средств, направленных именно против конкретного микроорганизма. При процессе, обусловленном *F. necrophorum*, в качестве эмпирической терапии рекомендуют использовать β-лактамы: ампициллин + сульбактам или пиперациллин + тазобактам [5].

Учитывая, что одна из составляющих синдрома — тромбоз яремной вены, важнейшим направлением терапии становится использование антикоагулянтов. Единого мнения в выборе препаратов антикоагулянтной терапии и порядка её применения при синдроме Лемьера нет. Одни авторы считают необходимым использование антикоагулянтов во всех случаях заболевания [15, 16], другие — только при распространении тромбоза в пазухи головного мозга или отсутствии положительной динамики на фоне антибактериальной терапии [17]. В литературном обзоре, приведённом К.М. Johannesen и U. Bodtger (2016), различий в смертности пациентов с синдромом Лемьера, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, выявлено не было [4], что свидетельствует о ключевой роли антибактериальной терапии в прогнозе заболевания.

Синдром Лемьера по-прежнему представляет собой угрожающее жизни состояние, независимо от того, как и чем он был спровоцирован. По этой причине ранняя диагностика и антибактериальная терапия имеют решающее значение в исходе синдрома, что и подтверждает приведённый нами случай.

Участие авторов. Х.С.Х. — руководство работой; В.А.А. и И.В.Н. — проведение исследования; З.Л.Х. и И.Р.И. — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad Med J.* 2004;80:328–334. DOI: 10.1136/pgmj.2003.014274.
2. Lemierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. *Lancet.* 1936;227(5874):701–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)57035-4.
3. Syed MI, Baring D, Addidle M, Murray C, Adams C. Lemierre syndrome: Two cases and a review. *Laryngo-*

scope. 2007;117(9):1605–1610. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318093ee0e.

4. Johannesen KM, Bodtger U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Infect Drug Resist.* 2016;9:221–227. DOI: 10.2147/IDR.S95050.

5. Chuncharunee A, Khawcharoenporn T. Lemierre's syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae* in a diabetic patient: A case report and review of the literature. *Hawaii J Med Public Health.* 2015;74(8):260–266. PMID: 26279962.

6. Asnani J, Jones S. Case review. Lemierre's syndrome. *J Fam Pract.* 2014;63:193–196.

7. Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, Osborn M. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:808–815. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70089-0.

8. Савельев В.А., Гельфанд Б.Р. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение.* Москва: Медицинское информационное агентство; 2013. 354 с. [Savel'ev VA, Gel'fand BR. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie.* (Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment.) Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 354 p. (In Russ.)]

9. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(3):252–275. DOI: 10.1093/femsre/fux013.

10. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, Wann ShR, Lin HH, Huang ChK, Liu YCh. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneu-*

moniae liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):642–650. DOI: 10.1086/590932.

11. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med.* 2004;199(5):697–705. DOI: 10.1084/jem.20030857.

12. Eilbert W, Singla N. Lemierre's syndrome. *Int J Emerg Med.* 2013;6:40. DOI: 10.1186/1865-1380-6-40.

13. Chacko EM, Krilov LR, Patten W, Lee PJ. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in association with infectious mononucleosis. *J Laryngol Otol.* 2010;124(12):1257–1262. DOI: 10.1017/S0022215110001568.

14. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (*Necrobacillosis*), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):622–659. DOI: 10.1128/CMR.00011-07.

15. Goldenhagen J, Alford BA, Prewitt LH, Thompson L, Hostetter MK. Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein: report of three cases and review of the pediatric literature. *Pediatric Infect Dis J.* 1988;7(6):410–414. DOI: 10.1097/00006454-198806000-00008.

16. Carlson ER, Bergamo DF, Coccia CT. Lemierre's syndrome: two cases of a forgotten disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52(1):74–78. DOI: 10.1016/0278-2391(94)90019-1.

17. Lu MD, Vasavada Z, Tanner C. Lemierre syndrome following oropharyngeal infection: a case series. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(1):79–83. DOI: 10.3122/jabfm.2009.01.070247.

Сведения об авторах

Хаертынов Халит Саубанович, докт. мед. наук, доц., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; khalit65@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9013-4402

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; anokhin56@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1050-9081

Николаева Ирина Вендиктовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. инфекционных болезней, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; irinanicolaeva@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6646-302X

Хамидуллина Зульфья Локмановна, зав. отделением, ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова», г. Казань, Россия; khamidullinaZulfiya@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9056-8964

Идрисова Ильдесяр Ришатовна, врач ультразвуковой диагностики, ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова», г. Казань, Россия; ikvadrata@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9305-4950

Author details

Khalit S. Khaertynov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; khalit65@yandex.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9013-4402

Vladimir A. Anokhin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; anokhin56@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1050-9081

Irina V. Nikolaeva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Infectious Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; irinanicolaeva@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6646-302X

Zulfiya L. Khamidullina, M.D., Head of the department, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia; khamidullinaZulfiya@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9056-8964

Ildesyar R. Idrisova, M.D., Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia; ikvadrata@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9305-4950

Клинический случай аневризмы коронарных артерий

Э.Б. Закирова^{1,2}, Н.А. Цибулькин³, Л.И. Гайнутдинова^{1,2*},
Г.В. Тухватуллина⁴, А.З. Хайруллин^{1,2}, С.В. Курочкин^{1,2}

¹Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия;

²Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского
(Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской
медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия;

⁴Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России
по Республике Татарстан, г. Казань, Россия

Реферат

Аневризмой коронарной артерии считают её расширение в 1,5 раза и более на небольшом протяжении. Актуальность этой патологии определяется тяжестью осложнений, преимущественно тромботических. По данным аутопсий её выявляют приблизительно в 1,5% всех вскрытий. В подавляющем большинстве случаев аневризмы коронарных артерий протекают бессимптомно, но могут вызывать симптомы, сходные с острым коронарным синдромом. Разрыв аневризмы — редкое, но потенциально опасное осложнение аневризмы коронарной артерии. Тактика ведения больных определяется тяжестью симптомов, локализацией аневризмы, динамикой состояния аневризмы, наличием инфаркта миокарда в зоне кровоснабжения изменённой артерии, риском хирургического вмешательства, распределением и степенью атеросклеротических изменений коронарных сосудов, возможностями медикаментозной терапии. Надёжными способами диагностики служат коронарная ангиография и мультиспиральная компьютерная томография. В работе описан клинический случай с пациентом Г. 50 лет, который поступил в отделение неотложной кардиологии с типичной картиной острого коронарного синдрома, со стабильной гемодинамикой и без эхокардиографических признаков ишемии или инфаркта. Было проведено углублённое исследование коронарного русла с целью определения перспективности и необходимости планового чрескожного коронарного вмешательства. Проведённая с этой целью компьютерная томография выявила не только высокие степени стеноза в нескольких коронарных артериях, но также и структурные изменения коронарного русла в виде аневризмы проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви. Полученные при компьютерной томографии результаты определили необходимость проведения коронарной ангиографии. Её данные позволили уточнить количество, расположение и степень выраженности стенотических изменений в коронарных артериях, а также определить другие локализации аневризм коронарного русла. Суммарные данные двух исследований позволили установить, что у пациента параллельно существуют как стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, так и множественные аневризмы отдельных артерий. Было признано целесообразным продолжить консервативное лечение, направленное на профилактику рецидива острого коронарного синдрома и тромбоза аневризмы коронарных артерий, лечение гипертонической болезни и вторичную профилактику атеросклероза. Этот клинический случай демонстрирует, что комбинированная патология коронарных артерий может иметь клинические проявления в виде однократного эпизода острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: аневризма коронарной артерии, этиология, диагностика, клинический случай.

Для цитирования: Закирова Э.Б., Цибулькин Н.А., Гайнутдинова Л.И., Тухватуллина Г.В., Хайруллин А.З., Курочкин С.В. Клинический случай аневризмы коронарных артерий. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):509–515. DOI: 10.17816/KMJ2022-509.

*Для переписки: orgmetod.rkb3@mail.ru
Поступила 20.08.2021; принята в печать 19.10.2021;
опубликована: 10.06.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: orgmetod.rkb3@mail.ru
Submitted 20.08.2021; accepted 19.10.2021;
published: 10.06.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

CASE REPORT | DOI: 10.17816/KMJ2022-509

Clinical case of coronary artery aneurysmE.B. Zakirova^{1,2}, N.A. Tsybulkin³, L.I. Gainutdinova^{1,2*}, G.V. Tukhvatullina⁴, A.Z. Khairullin^{1,2}, S.V. Kurochkin^{1,2}¹City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;²Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia;³Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia;⁴Medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia**Abstract**

An aneurysm of a coronary artery is considered to be its expansion by 1.5 times or more over a short distance. The relevance of this pathology is determined by the severity of complications, mainly thrombotic. According to autopsies, it is detected in approximately 1.5% of all autopsies. In the majority of cases, coronary artery aneurysms are asymptomatic, but they also can cause symptoms similar to acute coronary syndrome. A rupture of the aneurysm is a rare but potentially dangerous complication of coronary artery aneurysm. The tactics of managing patients is determined by the severity of symptoms, aneurysm localization, the dynamics of the aneurysm, the presence of myocardial infarction in the area of the altered artery blood supply, the risk of surgical intervention, the distribution and degree of atherosclerotic changes in the coronary vessels, and the possibilities of drug therapy. Reliable diagnostic methods are coronary angiography and multidetector computed tomography. The paper describes a clinical case with patient G., aged 50, who was admitted to the emergency cardiology department with a typical picture of acute coronary syndrome, with stable hemodynamics and without echocardiographic signs of ischemia or infarction. An in-depth study of the coronary system was carried out in order to determine the prospects and the need for planned percutaneous coronary intervention. Computed tomography was performed for this purpose and revealed not only high degrees of stenosis in several coronary arteries, but also structural changes in the coronary system in the form of an aneurysm of the proximal segment of the anterior interventricular branch. The results obtained with computed tomography determined the need for coronary angiography. Its data made it possible to clarify the number, location and severity of stenotic changes in the coronary arteries, as well as to determine other localizations of aneurysms of the coronary system. The summary data of the two studies made it possible to establish that the patient had both stenosing atherosclerosis of the coronary arteries and multiple aneurysms of some arteries at the same time. It was deemed appropriate to continue conservative treatment aimed at preventing recurrence of acute coronary syndrome and thrombosis of coronary artery aneurysm, treatment of hypertension and secondary prevention of atherosclerosis. This clinical case demonstrates that the combined pathology of the coronary arteries can have clinical manifestations in the form of a single episode of acute coronary syndrome.

Keywords: coronary artery aneurysm, etiology, diagnostics, clinical case.

For citation: Zakirova EB, Tsybulkin NA, Gainutdinova LI, Tukhvatullina GV, Khairullin AZ, Kurochkin SV. Clinical case of coronary artery aneurysm. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):509–515. DOI: 10.17816/KMJ2022-509.

Актуальность

Аневризма коронарных артерий (АКА) — локальное расширение сегмента коронарной артерии более чем в 1,5 раза по сравнению с соседними нормальными сегментами [1]. АКА отличается от эктазии коронарной артерии (КА). Термин «эктазия КА» относится к диффузному расширению КА, превышающему более трети длины КА, при этом диаметр расширенного сегмента в 1,5 раза превышает диаметр нормального соседнего сегмента [2]. Несмотря на разницу в определении, оба вида патологии этиологически связаны с атеросклерозом КА [3].

Актуальность АКА определяется тяжестью её осложнений, которые связаны с образованием тромба вследствие аномального кровотока в аневризме и эндотелиальных факторов тромбоза. Распространённость АКА составляет 0,3–5,3% на основании ангиографических

исследований. Заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин, — 2,2% против 0,5% соответственно. Осложнения развиваются в виде тромбозов и разрывов. Хотя разрыв аневризмы — редкое явление, но это потенциально опасное осложнение АКА [1]. Аномалии КА встречаются более чем в 10% исследований с помощью коронарной ангиографии, однако АКА среди них составляют только около 0,05% [4]. Редкость данной патологии не исключает неблагоприятного исхода [5]. На распространённость АКА могут указать данные аутопсий: их выявляют в 1,5% случаев всех вскрытий [6]. До трети случаев связано с хронической ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, тяжёлыми аритмиями или внезапной сердечной смертью. Клинические симптомы АКА могут варьировать от бессимптомного течения до кардиогенного шока. Проявления

АКА не являются специфическими и дублируют симптомы хронической или острой ишемической болезни сердца [6].

Крупные АКА встречаются редко и обычно протекают бессимптомно, но могут вызывать такие же клинические симптомы, как острый коронарный синдром. При этом возможно небольшое повышение содержания креатинкиназы и сердечного тропонина. Однако на электрокардиограмме (ЭКГ) может не быть изменений сегмента *ST*, а по данным эхокардиографии нет аномального движения стенок.

Этиология и патогенез

Этиология АКА на сегодняшний день окончательно не определена. Причинами дилатации артерии может быть снижение прочности её стенки или повышение давления со стороны её просвета. Есть указания на связь АКА с атеросклерозом, возрастом старше 65 лет, мужским полом и другими факторами сердечно-сосудистого риска. Выявленные причины включают травмы, инфекции и воспалительные заболевания, а факторы риска аналогичны таковым для ишемической болезни сердца, включая курение, возраст, дислипидемию, артериальную гипертензию и собственно ишемическую болезнь сердца.

Патогенез АКА схож с механизмами развития аневризм брюшного отдела аорты, которые связаны с первичным повреждением, вызывающим каскад воспалительных реакций. При этом происходит деструкция внеклеточного матрикса протеазами, что приводит к ослаблению артериальной стенки. [7]. Разрушение стенки сосуда лежит в основе дифференциации истинных аневризм от псевдоаневризм. В последнем случае речь идёт об экстравазальном расположении контрастного препарата, а не о контрастировании просвета сосуда. Прижизненная диагностика этих состояний может быть затруднена [8]. Считают, что генетически детерминированные аневризмы аорты проявляют низкий уровень воспаления. Однако воспалительная реакция может развиться и здесь, и её степень коррелирует с тяжестью течения. При этом ключевыми медиаторами воспалительной реакции бывают пероксидазы, способствующие выработке окисленных форм биологических молекул [9].

В воспалительных изменениях, приводящих к АКА, могут играть важную роль гранзимы. Первоначально считали, что они действуют только внутриклеточно. Однако их уровень повышен у пациентов с острым коронарным синдромом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Они способствуют воспалению,

сосудистой дисфункции, высвобождению факторов роста, расщеплению внеклеточного матрикса [10]. Повреждение интимы, характерное для атеросклеротических поражений, не может объяснить причины формирования аневризм. К причинам АКА можно отнести повышенный уровень воспалительных изменений, интенсивную лейкоцитарную инфильтрацию, локальное повышение активности протеаз [11].

Формирование АКА бывает поздним осложнением в 3–5% случаев чрескожных коронарных вмешательств. Большинство таких вмешательств связано с использованием стентов с лекарственным покрытием. Несмотря на их противовоспалительный и цитостатический эффект, такие стенты чаще становятся причиной развития АКА. Картина, аналогичная АКА, может возникать при аневризме трансплантированной подкожной вены при операции шунтирования КА [12, 13].

Наследственным или генетически детерминированным фактором могут быть синдромы системной дисплазии соединительной ткани. Генетический анализ у пациентов с АКА показал преобладание аллелей, повышающих экспрессию протеаз воспалительного происхождения, по сравнению с пациентами с бляшками без аневризм [14].

АКА также могут быть проявлением васкулита КА, который имеет широкий спектр проявлений из-за поражения коронарного русла в виде стеноза, аневризм, диссекции или тромбоза КА. По сравнению с ишемической болезнью сердца васкулит КА имеет более быстрое прогрессирование. С васкулитом КА связаны болезнь Кавасаки, артериит Такаюсу, а также синдром Кавасаки при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [15].

Диагностика

Основным способом выявления АКА служит коронарная ангиография. Внедрение мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) позволяет расширить спектр диагностических возможностей для выявления АКА [16]. Обычно расширение возникает в медиальных или проксимальных сегментах артерий.

Наиболее типично расположение АКА в правой КА, частота составляет около 70% всех случаев. Наличие АКА в основном стволе левой КА — более редкое (менее 0,1% аутопсий). Ветви левой КА имеют меньшую долю АКА, в пределах 50–60%. Во многих случаях АКА бывают множественными, локализуясь одновременно в бассейнах левой и правой КА. Вероятно, повышенное давление тканей мио-

карда левого желудочка (ЛЖ), по которому проходят ветви левой КА, предотвращает преобладание внутрисосудистого давления [17].

Лечение

Ведение пациентов с АКА не является регламентированным и основывается на индивидуальном решении врача. Основные варианты лечения следующие.

1. Медикаментозное лечение и профилактика тромбообразования в полости аневризмы с использованием антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов в стандартных схемах и дозировках.

2. Стентирование сегмента артерии, содержащей аневризму.

3. Хирургическое лечение, которое включает реконструкцию, резекцию или элиминацию аневризмы и перевязку с сопутствующим шунтированием КА [18].

Ключевые факторы, определяющие необходимость проведения операции, — тяжесть сопутствующего стеноза КА, симптоматика, эмболизация дистальных отделов КА и увеличение АКА с течением времени [19].

Клинический случай

Пациент Г. 50 лет с избыточной массой тела поступил в отделение неотложной кардиологии в состоянии средней тяжести, с жалобами на периодическое жжение за грудиной. Жжение присутствовало и в предшествующее время, но в день обращения за медицинской помощью его интенсивность была выше обычного.

При поступлении пациент был гемодинамически стабилен: артериальное давление 140/90 мм рт.ст., пульс 90 в минуту, частота дыхания 16 в минуту. Физикальные данные без особенностей. Постоянного предшествующего лечения не было. На ЭКГ явных признаков острой ишемии не выявлено: синусовый ритм 90 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево, сегмент *ST* на изолинии.

Диагноз: «Ишемическая болезнь сердца, впервые возникшая стенокардия; гипертоническая болезнь III, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс III». Назначено соответствующее лечение.

В общем анализе крови незначительное повышение количества эритроцитов (до $5,77 \times 10^{12}/л$) и гематокрита (50,6%). Незначительный лейкоцитоз сохранялся в течение всего срока госпитализации (до $9,2 \times 10^9/л$). Анализ мочи без особенностей. В биохимическом анализе: признаки дислипидемии с небольшим повышением количества триглицеридов до 2,49 ммоль/л и липо-

протеинов низкой плотности до 2,29 ммоль/л. Незначительно повышенный уровень аланинаминотрансферазы (63,8 ЕД/л) в течение суток снизился до 22,0 ЕД/л. В день поступления однократно были повышены общий холестерин (6,26 ммоль/л) и глюкоза (7,1 ммоль/л). Содержание тропонина I, увеличенное в день поступления до 0,28 нг/мл, оставалось повышенным на следующий день (0,19 нг/мл). Коагулограмма в пределах нормы.

ЭКГ в течение госпитализации без отрицательной динамики. Рентгенография органов грудной клетки без особенностей.

Эхокардиография в день поступления: небольшая симметричная гипертрофия ЛЖ с преобладанием гипертрофии базального сегмента межжелудочковой перегородки (до 12 мм); диастолическая дисфункция ЛЖ I типа; эктопическая хорда в средней трети ЛЖ; нарушений регионарной сократимости не выявлено; интегральная сократимость ЛЖ сохранена, фракция выброса ЛЖ 57%.

По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий: «Атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз каротидной бифуркации и наружной сонной артерии справа 20–25%».

По данным КТ (Philips Ingenuity 128) на 2-е сутки госпитализации: умеренный кальциноз КА, индекс Агатстона 230; фузиформная аневризма в средней трети огибающей ветви левой КА $11 \times 9,5$ мм протяжённостью 16 мм с кальцинозом стенок и пристеночными концентрическими тромботическими массами, остаточный просвет 3,7 мм (рис. 1, 2); стеноз в проксимальной трети передней межжелудочковой ветви 50–55%, стеноз в проксимальной трети огибающей ветви левой КА 60–65%.

На коронарной ангиограмме (рис. 3) на 3-и сутки госпитализации: передняя межжелудочковая ветвь — аневризматическое расширение проксимального сегмента; диагональная ветвь — стеноз устья 90%; огибающая ветвь — аневризматическое расширение проксимального и медиального сегментов; правая КА — аневризматическое расширение на всём протяжении, стеноз медиального сегмента 60%; тип кровообращения — правый.

Пациент получал лечение: нитроглицерин, ацетилсалициловая кислота (аспирин), клопидогрел, метопролол, лизиноприл, аторвастатин. Вмешательства на КА в настоящее время не показаны.

Клинический диагноз: «Ишемическая болезнь сердца, впервые возникшая стенокардия с исходом в сердечную недостаточность,



Рис. 1. Компьютерная томограмма, мультипланарная реконструкция. Фузиформная аневризма в средней трети огибающей ветви левой коронарной артерии с кальцинозом стенок и пристеночными концентрическими тромботическими массами (отмечена стрелкой)



Рис. 2. Компьютерная томограмма. Фузиформная аневризма в средней трети огибающей ветви левой коронарной артерии с кальцинозом стенок и пристеночными концентрическими тромботическими массами (отмечена стрелкой)

функциональный класс II; фузиформная аневризма в средней трети огибающей ветви левой КА, аневризматическое расширение проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви; стеноз устья диагональной ветви 90%; аневризматическое расширение проксимального и медиального сегментов огибающей ветви; аневризматическое расширение правой КА на всём протяжении, стеноз медиального сегмента правой КА 60%. Гипертоническая болезнь III, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс III. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз каротидной бифуркации и наружной сонной артерии справа 20–25%».

Обсуждение

Пациент поступил с типичной картиной острого коронарного синдрома, со стабильной гемодинамикой и без ЭКГ-признаков ишемии или инфаркта. Отсутствие подъёма сегмента *ST*, умеренное повышение уровня тропонина I, стабильность гемодинамики и быстрое медикаментозное купирование клинических симптомов определили отсутствие показаний к тромболизису или первичному чрескожному коронарному вмешательству. Пациента вели консервативно.

Данные анамнеза, физикальные данные и результаты лабораторных тестов указывают

на наличие факторов риска ишемической болезни сердца: избыточный вес, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, а также отчасти транзиторная гипергликемия. Помимо признаков преходящей ишемии, основной кардиологической патологией является гипертоническая болезнь, требующая систематического лечения.

Вместе с тем, у данного пациента было обоснованное углублённое исследование коронарного русла с целью определения перспективности и необходимости планового чрескожного коронарного вмешательства. Проведённая с этой целью КТ выявила не только высокие степени стеноза в нескольких КА, но также и структурные изменения коронарного русла в виде аневризмы проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви. Метод КТ позволил не только определить степень атеросклеротического поражения КА (индекс Агатстона) и их структурную патологию, но также и выявить наличие пристеночного тромбоза в полости аневризмы, что невозможно сделать по данным коронарной ангиографии.

Полученные при КТ результаты определили необходимость проведения коронарной ангиографии. Её данные позволили уточнить количество, расположение и степень выраженности стенотических изменений в КА, а также определить другие локализации аневризм коронарного русла. Суммарные данные двух исследований позволили установить, что у пациента параллельно существуют как стенозирующий атеросклероз КА, так и множественные аневризмы отдельных артерий.

Сопоставление результатов коронарной ангиографии и КТ показывает, что оба патологических процесса в основном сосуществуют и развиваются параллельно в правой КА и двух ветвях левой КА. Основные ветви левой КА оказываются поражёнными различными патологическими процессами: в передней межжелудочковой ветви аневризма проксимального

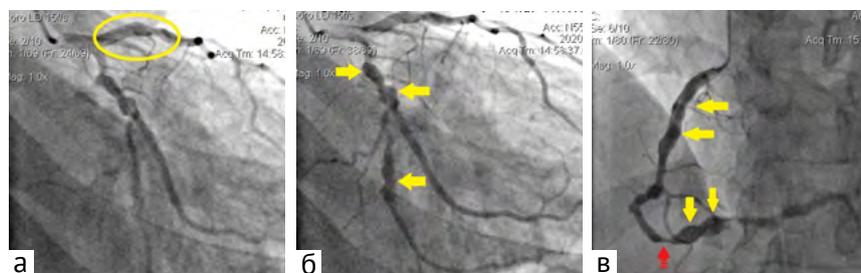


Рис. 3. Коронарная ангиография: а — аневризматическое расширение проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви (в овале); б — аневризматическое расширение проксимального и медиального сегментов огибающей ветви (сплошные стрелки); в — аневризматическое расширение на всём протяжении (сплошные стрелки), стеноз медиального сегмента 60% (пунктирная стрелка) правой коронарной артерии

сегмента и данные за стеноз до 55%, в огибающей ветви аневризма с тромбозом полости и данные за стеноз до 65%, в диагональной ветви стеноз устья до 90%. Следует отметить, что стенозирование передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви 55–65% было выявлено по результатам КТ, но не подтвердилось при коронарной ангиографии.

Таким образом, у представленного пациента стенозирующий атеросклероз и АКА сосуществуют и, вероятно, этиологически связаны. На момент пребывания пациента в стационаре было признано целесообразным продолжить консервативное лечение, направленное на профилактику рецидива острого коронарного синдрома и тромбоза АКА, лечение гипертонической болезни и вторичную профилактику атеросклероза.

Заключение

АКА — сравнительно редкая патология. Данный клинический случай показывает, что выраженная хроническая комбинированная патология КА может иметь достаточно ограниченные клинические проявления в виде однократного эпизода острого коронарного синдрома с умеренным повышением содержания биомаркёров и отсутствием отрицательной динамики на ЭКГ. Для получения полноценных данных в случае сочетания стенозирующего атеросклероза и АКА необходимо комплексное исследование с использованием современных высокотехнологичных диагностических методов.

Участие авторов. Л.И.Г. и Э.Б.З. — проведение исследования, сбор и анализ результатов; Н.А.Ц. — подбор и анализ научной литературы, подготовка материала для раздела «патогенез»; Г.В.Т. — подбор современных представлений о воспалительных механизмах развития атеросклероза, оценка лабораторных данных клинического случая; А.З.Х. — прове-

дение исследования; С.В.К. — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Abou-Sherif S, Ozden Tok O, Taşköylü Ö, Goktekin O, Kilic ID. Coronary artery aneurysms: A review of the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4(24):1–12. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00024.
2. Farrag A, Faramawy AE, Salem MA, Wahab RA, Ghareeb S. Coronary artery ectasia diagnosed using multidetector computed tomography: morphology and relation to coronary artery calcification. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(2):427–433. DOI: 10.1007/s10554-012-0079-4.
3. Cai Z, Liu J, Wang H, Yin D, Song W, Dou K. Diffuse coronary artery dilation predicted worse long-term outcomes in patients with coronary artery ectasia. *Int J Cardiol.* 2020;319:20–25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.054.
4. Jiang X, Zhou P, Wen C, Yin Z, Liu T, Xu M, Yang C, Wang H, Song W, Fang Y, Zeng C. Coronary anomalies in 11,267 Southwest Chinese patients determined by angiography. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6693784. DOI: 10.1155/2021/6693784.
5. Shah S, Alweis R. Acute coronary artery dissection: A review of the literature and current evidence. *Cardiol Rev.* 2018;26(5):274–276. DOI: 10.1097/CRD.000000000000186.
6. Judy J, White CS, Kligerman SJ, Killam JL, Burke AP, Sechrist JW, Shah AB, Hossain R, Frazier AA. Spectrum of coronary artery aneurysms: From the radiologic pathology archives. *Radiographics.* 2018;38(1):11–36. DOI: 10.1148/rg.2018170175.
7. Anagnostakos J, Lal BK. Abdominal aortic aneurysms. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;65:34–43. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.03.009.
8. Hassan A, Uretsky BF, Vargas Estrada AM, Hassan R, Al-Hawwas M, Agarwal SK. Systematic review of the evaluation and management of coronary pseudoaneurysm after stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(1):107–116. DOI: 10.1002/ccd.29312.
9. Malecki C, Hambly BD, Jeremy RW, Robertson EN. The role of inflammation and myeloperoxidase-related oxidative stress in the pathogenesis of genetically triggered thoracic aortic aneurysms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7678. DOI: 10.3390/ijms21207678.

10. Zeglinski MR, Granville DJ. Granzymes in cardiovascular injury and disease. *Cell Signal*. 2020;76:109804. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109804.
11. Ozturk S, Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia. *Cardiovasc Pathol*. 2018;35:37–47. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.04.005.
12. Oshima T, Minatsuki S, Myojo M, Kodera S, Nawata K, Ando J, Akazawa H, Watanabe M, Ono M, Komuro I. Coronary artery aneurysm caused by a stent fracture. *Int Heart J*. 2018;59(1):203–208. DOI: 10.1536/ihj.17-081.
13. Chua S, Cheng J. Coronary artery aneurysm after implantation of a bioresorbable vascular scaffold: Case report and literature review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(2):E41–E45. DOI: 10.1002/ccd.26932.
14. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:823–828. DOI: 10.5858/2008-132-823-CAARA.
15. Gori T. Coronary vasculitis. *Biomedicines*. 2021;9(6):622. DOI: 10.3390/biomedicines9060622.
16. Raju SN, Shaw M, Pandey NN, Sharma A, Kumar S. Imaging evaluation using computed tomography after ascending aortic graft repair. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021;29(2):132–142. DOI: 10.1177/0218492320960331.
17. Sobczak S, Jegier B, Stefanczyk L, Lelonek ML. Giant aneurysm of the right coronary artery and magnetic resonance coronary angiography. *Ann Saudi Med*. 2014;34(4):346–350. DOI: 10.5144/0256-4947.2014.346.
18. Zhu X, Zhou Q, Tong S, Zhou Y. Challenges and strategies in the management of coronary artery aneurysms. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(2):112–120. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.09.004.
19. Khouzam RN, Soufi MK, Whitted A. Saccular aneurysm and stenosis of the left anterior descending artery presenting with acute coronary syndrome. What is the best treatment: CABG or PCI? *J Cardiol Cases*. 2013;8(4):129–130. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.07.002.

Сведения об авторах

Закирова Эльвира Бакиевна, канд. мед. наук, зам. главного врача по диагностике, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»; доц., каф. клинической диагностики с курсом педиатрии, ИФМиБ КФУ, г. Казань, Россия; frolova.67@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4653-1734>

Цибулькин Николай Анатольевич, доц., каф. кардиологии, рентген-эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия; ter-med@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1343-0478>

Гайнутдинова Лейсан Ирековна, канд. мед. наук, зав. отд., отдел высокотехнологичной медицинской помощи, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»; доц., каф. профилактической медицины, ИФМиБ КФУ, г. Казань, Россия; orgmetod.rkb3@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5859-8776>

Тухватулина Галина Владимировна, зав., клинико-диагностическая лаборатория, Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан», г. Казань, Россия; galatuhvatullina65@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7949-0457>

Хайруллин Айрат Забихуллович, врач-рентгенолог, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»; асс., каф. клинической диагностики с курсом педиатрии, ИФМиБ КФУ, г. Казань, Россия; drairatmriect@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2560-1235>

Курочкин Сергей Вячеславович, канд. мед. наук, зав. отд., рентгенодиагностическое отделение, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»; доц., каф. клинической диагностики с курсом педиатрии, ИФМиБ КФУ, г. Казань, Россия; kurochkin.70@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8043-3871>

Author details

Elvira B. Zakirova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Deputy Head, Municipal clinical hospital №7; Assoc. Prof., Depart. of Clinical Diagnostics with the Course of Pediatrics, IFMB KFU, Kazan, Russia; frolova.67@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4653-1734>

Nikolay A. Tsybulkin, M.D., PhD, Assoc. Prof., Depart. of cardiology, rentgenendovascular and cardiovascular surgery, Kazan state medical academy, Kazan, Russia; ter-med@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1343-0478>

Leysan I. Gaynutdinova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, HMT department, Municipal clinical hospital №7; Assoc. Prof., Depart. of Preventive Medicine, IFMB KFU, Kazan, Russia; orgmetod.rkb3@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5859-8776>

Galina V. Tuhvatullina, M.D., Head, Clinical diagnostic laboratory, Clinical hospital of Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; galatuhvatullina65@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7949-0457>

Ayrat Z. Khairullin, M.D., Radiologist, radiology depart., Municipal clinical hospital №7; Assistant, Depart. of Clinical Diagnostics with the Course of Pediatrics, IFMB KFU, Kazan, Russia; drairatmriect@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2560-1235>

Sergey V. Kurochkin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, radiology depart., Municipal clinical hospital №7; Assoc. Prof., Depart. of Clinical Diagnostics with the Course of Pediatrics, IFMB, Kazan, Russia; kurochkin.70@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8043-3871>

Опыт применения малоинвазивного метода удаления конкремента из протока слюнной железы под контролем сонографии

О.А. Иванов¹, И.Ф. Шарафисламов¹, Э.М. Воронина¹,
С.С. Ксембаев^{2*}, И.И. Хамзин¹

¹Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Удаление конкрементов при слюннокаменной болезни — одна из актуальных проблем челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ввиду сложности проведения манипуляции, травматичности методики и частого развития осложнений.

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов со слюннокаменной болезнью путём применения разработанной нами методики малоинвазивного удаления конкрементов, находящихся в любом отделе выводного протока поднижнечелюстной и/или околоушной слюнных желёз, под постоянной ультразвуковой визуализацией хода вмешательства.

Материал и методы исследования. В исследование вошли пациенты с диагнозом слюннокаменной болезни (10 человек: 9 мужчин и 1 женщина в возрасте 18–50 лет, средний возраст 44,2±1,25 года). Методика заключалась в следующем. Подводили ультразвуковой датчик со стороны кожи, определяли местоположение конкремента в протоке железы. Далее чрескожно через прокол вводили иглу диаметром 0,3 см с мандреном в проток слюнной железы к дистальной поверхности конкремента, продвигали его с помощью иглы максимально в сторону устья выводного протока. Затем выводили иглу, оставляя в протоке мандрен, с помощью которого фиксировали конкремент в новом положении. После бужирования выводного протока вводили в него корзинку Dormia, захватывали и удаляли конкремент. Манипуляции выполняли под постоянной ультразвуковой визуализацией.

Результаты. Использование разработанной нами методики малоинвазивного удаления конкремента диаметром до 5 мм, находящегося в любом отделе выводного протока поднижнечелюстной и/или околоушной слюнных желёз, под постоянной ультразвуковой визуализацией хода вмешательства позволило достичь положительного результата у всех 10 пациентов, включённых в клинические наблюдения.

Вывод. Разработанная нами малоинвазивная методика удаления конкрементов из выводных протоков слюнных желёз под постоянной ультразвуковой визуализацией позволяет добиться облегчения манипуляции, её наглядности и точности, а также атравматичности и профилактики развития осложнений.

Ключевые слова: слюннокаменная болезнь, конкремент протока слюнной железы, ультразвуковая визуализация, удаление конкремента.

Для цитирования: Иванов О.А., Шарафисламов И.Ф., Воронина Э.М., Ксембаев С.С., Хамзин И.И. Опыт применения малоинвазивного метода удаления конкремента из протока слюнной железы под контролем сонографии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):516–521. DOI: 10.17816/KMJ2022-516.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-516

Experience in using a minimally invasive method for removing salivary gland duct calculus under sonography control

*Для переписки: ksesa@mail.ru

Поступила 28.12.2021; принята в печать 11.02.2022;
опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ksesa@mail.ru

Submitted 28.12.2021; accepted 11.02.2022;
published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

O.A. Ivanov¹, I.F. Sharafislamov¹, E.M. Voronina¹, S.S. Ksembaev^{2*}, I.I. Khamzin¹

¹City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Removal of calculi in salivary stone disease is one of the urgent problems of maxillofacial surgery and surgical dentistry due to the complexity of the manipulation, the trauma of the technique and the frequent development of complications.

Aim. Improvement of the treatment results of patients with salivary stone disease by using our developed method of minimally invasive removal of calculi located in any part of the excretory duct of the submandibular and/or parotid salivary glands, under constant ultrasound visualization of the intervention.

Material and methods. The study included patients diagnosed with salivary stone disease (10 people: 9 male and 1 female aged 18–50 years, mean age 44.2±1.25 years). The methodology was as follows. An ultrasonic sensor was brought in from the side of the skin, and the location of the calculus in the gland duct was determined. Next, a needle with a diameter of 0.3 cm with a mandrin was inserted percutaneously through a puncture into the duct of the salivary gland to the distal surface of the calculus, and it was advanced with the help of a needle as far as possible towards the mouth of the excretory duct. Then the needle was removed, leaving a mandrel in the duct, with which the calculus was fixed in a new position. After bougienage of the excretory duct, Dormia's basket was introduced into it, and the calculus was captured and removed. The manipulations were performed under constant ultrasound imaging.

Results. The use of the technique developed by us for minimally invasive removal of a calculus with a diameter of up to 5 mm, located in any part of the excretory duct of the submandibular and/or parotid salivary glands, under constant ultrasound visualization of the intervention course, made it possible to achieve a positive result in all 10 patients included in clinical observations.

Conclusion. The minimally invasive technique for removing calculi from the excretory ducts of the salivary glands under constant ultrasound imaging developed by us makes it possible to facilitate manipulation, its visibility and accuracy, as well as atraumaticity and prevention of complications.

Keywords: salivary stone disease, salivary gland duct calculus, ultrasound imaging, calculus removal.

For citation: Ivanov OA, Sharafislamov IF, Voronina EM, Ksembaev SS, Khamzin II. Experience in using a minimally invasive method for removing salivary gland duct calculus under sonography control. *Kazan Medical Journal*. 2022; 103(3):516–521. DOI: 10.17816/KMJ2022-516.

Актуальность

Слюннокаменная болезнь, или сиалолитиаз, среди всех воспалительных заболеваний слюнных желёз встречается наиболее часто и составляет, по данным разных авторов, 30,9–78%. При этом наиболее часто поражены поднижнечелюстные слюнные железы (90–95% случаев), околоушные слюнные железы — намного реже (5–8%) [1].

Слюннокаменная болезнь — мультифакторное заболевание, поэтому её лечение будет способствовать профилактике развития остеопороза, воспалительных заболеваний почек, нефролитиаза и гиперпаратиреоза [2–8].

В настоящее время для удаления конкрементов из протоков слюнных желёз в зависимости от вида заболевания и состояния пациента применяют различные способы [2].

1. Оперативный (хирургический) способ, при котором проводят разрез протока для удаления конкремента. Недостатки данного способа: травматичность, так как в результате повреждаются ткани протока слюнной железы, образуются рубцовые стриктуры.

2. Экстракорпоральная литотрипсия — измельчение конкрементов с помощью ультразвукового (УЗ) литотриптора с последующим выходом их с током стимулированной слюны. Недостатки способа: недостаточная эффективность, необходимость в высоких материальных затратах на оборудование и обучение медицинских специалистов.

3. Химическое растворение камней внутри протоков. Для этого предложено проведение интрадуктального литолиза (ежедневное введение в проток слюнной железы 0,5–1,0 мл 3% раствора лимонной кислоты, 10 введений на курс лечения). Недостаток способа: побочное воздействие на ткани протока и железы в виде ожога и развития воспаления.

Наиболее близка к предложенному нами решению оптимизации техники удаления конкремента интервенционная сиалэндоскопия — способ, направленный на визуализацию слюнных камней с помощью эндоскопа. Сущность его заключается в том, что в проток нижнечелюстной железы входят зондами разного размера. Для того чтобы эндоскоп проник в просвет

протока, его расширяют при помощи дилататора. Процедуру сиалозендоскопии проводят под обильной ирригацией изотоническим раствором натрия хлорида. Камень удаляют при помощи трёхпроводного кольца (петли) [9]. Недостатки: способ используется «вслепую», имеет ограниченные возможности при наличии анатомических особенностей протоковой системы (в частности, при узком устье протока), ограничивающих показания к его применению.

Параметр «цена/качество» не позволяет однозначно положительно высказаться в пользу широкого внедрения метода сиалозендоскопии в клиническую практику, так как разработанные ранее хирургические методы удаления камня с успехом конкурируют с ним или существенно дополняют метод сиалозендоскопии [10].

По этой причине, несмотря на наличие множества разнообразных способов, применяемых для удаления конкрементов из протоков слюнных желёз, главной проблемой остаётся травматичность оперативного метода и невозможность повсеместного использования консервативного метода лечения.

Цель

Улучшение результатов лечения пациентов со слюннокаменной болезнью путём применения разработанной нами методики малоинвазивного удаления конкрементов, находящихся в любом отделе выводного протока поднижнечелюстной и/или околоушной слюнных желёз, под постоянной УЗ-визуализацией хода вмешательства.

Материал и методы исследования

С 2019 по 2020 г. на базе отделения челюстно-лицевой хирургии и отделения малоинвазивных хирургических вмешательств ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани проведено удаление конкрементов с помощью разработанной нами малоинвазивной методики у 10 пациентов (у 8 камень находился в протоке поднижнечелюстной слюнной железы, у 2 — в протоке околоушной слюнной железы).

УЗ-визуализацию (сонографию) проводили с использованием линейного высокочастотного УЗ-преобразователя HITACHI-AlokaNoblus (Япония).

Показания:

1) отсутствие рубцов и естественных стриктур;
2) возможность удаления камня с помощью корзинки Дормиа;

3) размеры конкремента не более 5 мм.

Удаление конкрементов предлагаемым способом удалось провести у всех 10 включённых



Рис. 1. Пациент М. 28 лет, диагноз «обострение хронического калькулёзного левостороннего паротита». Конкремент в протоке околоушной слюнной железы (обозначен стрелкой)

в исследование пациентов (9 мужчин и 1 женщины) в возрасте 18–50 лет, средний возраст составил $44,2 \pm 1,25$ года.

Методика.

1. Подводят УЗ-датчик со стороны кожи к области нахождения конкремента протока слюнной железы, определяют местоположение протока и конкремента (рис. 1).

2. Чрескожно, через прокол вводят иглу (диаметром 0,3 см) с мандреном в проток слюнной железы к дистальной поверхности конкремента, продвигают его с помощью иглы максимально в сторону устья выводного протока. Затем выводят иглу, оставляют в протоке мандрен, с помощью которого фиксируют конкремент в новом положении для предупреждения его дистального смещения во время удаления.

3. Проводят бужирование выводного протока через его устье, затем вводят в проток одноразовую захватную мини-корзинку (корзинку Дормиа), доводят её до конкремента, после захвата удаляют его. Все манипуляции выполняют под постоянной УЗ-визуализацией.

Результаты и обсуждение

Использование разработанной нами методики малоинвазивного удаления конкремента диаметром не более 5 мм, находящегося в любом отделе выводного протока поднижнечелюстной и/или околоушной слюнных желёз, под контролем сонографии хода вмешательства позволило достичь положительного результата у всех 10 пациентов, включённых в исследование.

Техническим результатом становятся обеспечение качественной визуализации процесса удаления конкремента, увеличение эффективности, уменьшение травматичности и инвазивности манипуляции (получен патент РФ №2745359 на изобретение «Способ удаления конкремента из протока слюнной железы»).

Далее приводим клиническое наблюдение.

Пациент М. 28 лет находился на стационар-

ном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии 7-й городской клинической больницы г. Казани с 13.09.2019 по 24.09.2019 с диагнозом «обострение хронического калькулёзного левостороннего паротита».

Поступил в клинику с жалобами на болезненную припухлость в левой околоушной области, чувство распирания во время приёма пищи.

Анамнез. Несколько дней назад появилась болезненная припухлость в левой околоушной области. Других жалоб нет.

Местный статус. Асимметрия лица за счёт воспалительного отёка мягких тканей левой околоушной области. Кожа в околоушной области справа незначительно гиперемирована, отёчна, в складку собирается. При пальпации в околоушной области справа определяется увеличенная околоушная слюнная железа плотно-эластичной консистенции, слабо болезненная. Открывание рта в полном объёме, безболезненно. Со стороны рта слизистая оболочка в проекции протока околоушной слюнной железы слева гиперемирована, отёчна. Из протока — гнойное отделяемое.

Назначения: цефтриаксон 1,0 г 2 раза в день внутримышечно на 0,5–4,0% растворе прокаина (новокаина); кеторолак (кеторол) 1,0 мл 2 раза в день внутримышечно; дифенгидрамин (димедрол) 1% 1,0 мл 2 раза в день внутримышечно; дротаверин (но-шпа) 2,0 мл 2 раза в день внутримышечно.

При поступлении в отделение было проведено промывание протока левой околоушной слюнной железы. Выделения — вязкая мутная слюна с хлопьями гноя.

2-е сутки. Жалобы на боль в околоушной области слева. Состояние удовлетворительное, температура тела 37,3 °С. Асимметрия лица за счёт незначительного отёка мягких тканей левой околоушной области. При пальпации левая околоушная слюнная железа увеличена в размере, плотная, болезненная. Кожа над железой физиологической окраски. Открывание рта в полном объёме, безболезненное. Из протока левой околоушной слюнной железы — застойная слюна с хлопьями гноя. Проведено бужирование протока, железа промыта через проток раствором нитрофураля (фурацилина). Назначены внутриванночные ванночки с настоями трав (шалфей, ромашка), слюногонная диета.

Проведено *УЗ-исследование* левой околоушной слюнной железы. Результаты: структура паренхимы железы с участками понижения эхогенности без чётких границ, выводной про-

ток неравномерно расширен от 4,5 до 7 мм в проксимальном отделе. В просвете определяется гиперэхогенная структура с нечёткими, неровными контурами до 4 мм в поперечнике с наличием акустической тени (конкремент).

4-е сутки. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное, температура тела 36,9 °С. Асимметрия лица за счёт незначительного отёка мягких тканей левой околоушной области. Левая околоушная слюнная железа уменьшилась в размере, при пальпации мягкая, слабо болезненная. Кожа над железой в цвете не изменена. Открывание рта в полном объёме, безболезненное. Отделяемое из протока — мутная слюна. Проведено промывание железы через проток раствором нитрофураля (фурацилина).

6-е сутки. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное, температура тела в норме. Кожные покровы физиологической окраски. Асимметрия лица за счёт незначительного отёка мягких тканей левой околоушной области. При пальпации левая околоушная слюнная железа несколько увеличена в размере, при пальпации мягкая, умеренно болезненная. Кожа над железой в цвете не изменена. Открывание рта в полном объёме, безболезненное. Отделяемое из протока — мутная слюна с хлопьями гноя. Проведено бужирование протока слюнной железы и промывание раствором нитрофураля (фурацилина).

7-е сутки. Проведено удаление конкремента из протока левой околоушной слюнной железы. *Ход манипуляции:* под инфильтрационной анестезией *Sol. Lidocaini 2%* 4 мл, под контролем *УЗ-исследования* чрескожно, через прокол, в проток слюнной железы введена игла (диаметром 0,3 см) с мандреном к дистальной поверхности конкремента. С помощью иглы конкремент удалось сместить на 0,5 см кпереди к устью протока. Игла извлечена, оставшимся в протоке мандреном конкремент зафиксирован в новом положении. Через устье протока проведено его бужирование, после чего в проток введена корзинка Дормиа, с помощью которой выполнены захват и извлечение конкремента. На прокол кожи наложена асептическая повязка.

8-е сутки. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,9 °С. Кожные покровы физиологической окраски. Сохраняется умеренный отёк мягких тканей околоушной и щёчной областей слева, при пальпации безболезненный. Кожные покровы физиологической окраски. Левая околоушная слюнная железа сократилась в размере. При пальпации мягкая, безболезненная. Открывание рта в полном

объёме. Глотание безболезненное. Из протока — скудная слюна. Проведено бужирование протока. Железа промыта через проток раствором нитрофураала (фурацилина).

10-е сутки. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,8 °С. Кожные покровы физиологической окраски. Сохраняется незначительный отёк мягких тканей в щёчной области слева. Околоушная слюнная железа сократилась в размере, при пальпации мягкая, безболезненная. Из протока — чистая слюна. Устье протока без воспалительных явлений. Слизистая оболочка рта физиологической окраски. Пациент выписан с выздоровлением.

Таким образом, наиболее весомые преимущества разработанной нами малоинвазивной методики удаления конкрементов из выводных протоков слюнных желёз следующие:

- лёгкость проведения манипуляции, так как с помощью введённой чрескожно под УЗ-контролем иглы достигается максимальное продвижение конкремента к устью выводного протока с последующей его фиксацией в новом положении для предупреждения дистального смещения;

- атравматичность и профилактика развития осложнений, так как отсутствует элемент расщепления тканей;

- наглядность и точность, так как удаление конкремента будет происходить непосредственно под визуальным контролем с помощью УЗ-аппарата.

Вывод

Разработанная нами малоинвазивная методика удаления конкрементов из выводных протоков слюнных желёз под постоянной ультразвуковой визуализацией позволяет добиться лёгкости проведения манипуляции, её наглядности и точности, а также атравматичности. На методику получен патент РФ на изобретение №2745359 на «Способ удаления конкремента из протока слюнной железы» [11].

Участие авторов. О.А.И. — администрирование проекта, сбор клинических результатов; И.Ф.Ш. — ультразвуковая визуализация; Э.М.В. — исследование, подбор и анализ литературы; С.С.К. — руководство работой; И.И.Х. — консультирование по эндоскопической части исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В., Морозов А.Н. *Заболевания и повреждения слюнных желёз*. М.: Медицина; 1987. 240 с. [Romacheva IF, Yudin LA, Afanas'yev VV, Morozov AN. *Zabolevaniya i povrezhdeniya slyunnykh zhelyoz*. (Diseases and injuries of the salivary glands.) Moscow: Meditsina; 1987. 240 p. (In Russ.)]
2. Панин А.М., Гайдук И.В. Заболевания и повреждения слюнных желёз. В кн.: *Челюстно-лицевая хирургия*. Под ред. А.Ю. Дробышева, О.О. Янушевича. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. с. 349–398. [Panin AM, Gayduk IV. Diseases and injuries of the salivary glands. In: *Chelyustno-litsevaya khirurgiya*. (Maxillofacial Surgery.) AYU Drobyshev, OO Yanushevich, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. p. 349–398. (In Russ.)]
3. Huoh KC. Etiologic factors in sialolithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2011;145(6):935–939. DOI: 10.1177/0194599811415489.
4. Hung SH, Lin HC, Su CH, Chung SD. Association of sialolithiasis with cholelithiasis: A population-based study. *Head Neck*. 2016;38(4):560–563. DOI: 10.1002/hed.23926.
5. Stack BCJr, Norman JG. Sialolithiasis and primary hyperparathyroidism. *Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(5):331–334. DOI: 10.1159/000149836.
6. Hung SH, Huang HM, Lee HC, Ching Lin H, Kao LT, Wu CS. A population-based study on the association between chronic periodontitis and sialolithiasis. *Laryngoscope*. 2016;126(4):847–50. DOI: 10.1002/lary.25360.
7. Wu CC, Hung SH, Lin HC, Lee CZ, Lee HC, Chung SD. Sialolithiasis is associated with nephrolithiasis: a case-control study. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(5):497–500. DOI: 10.3109/00016489.2015.1129068.
8. Hung SH, Xirasagar S, Cheng YF, Lin HC. A case-control study of the association between sialolithiasis and osteoporosis. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(3):343–348. DOI: 10.1111/coa.13310.
9. Сиалоэндоскопия как метод удаления конкрементов из слюнной железы. *Клуб стоматологов*. <https://stomatologclub.ru/stati/hirurgiya-12/sialoendoskopiya-kak-metod-udaleniya-konkrementov-iz-slyunnoj-zhelezy-3096/> (дата обращения: 15.10.2019). [Sialoendoskopiya kak metod udaleniya konkrementov iz slyunnoj zhelezy. *Klub stomatologov*. (Sialoendoscopy as a method for removing stones from the salivary gland. Club of dentists.) <https://stomatologclub.ru/stati/hirurgiya-12/sialoendoskopiya-kak-metod-udaleniya-konkrementov-iz-slyunnoj-zhelezy-3096/> (access date: 15.10.2019). (In Russ.)]
10. Афанасьев В.В., Абдусаламов М.Р., Курбанов С.М. Сиалоэндоскопия — новый метод диагностики и лечения больных слюннокаменной болезнью. Границы необходимости использования. *Стоматология*. 2018;97(4):28–30. [Afanasiev VV, Abdusalamov MR, Kurbanov SM. Silentscope — new method of diagnosis and treatment of patients with salivary stone disease. The border need to use. *Stomatologiya*. 2018;97(4):28–30. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat20189704128.
11. Гильфанов Б.Р., Иванов О.А., Воронина Э.М., Шарифисламов И.Ф., Ксембаев С.С., Хамзин И.И. *Способ удаления конкремента из протока слюнной железы*. Патент РФ на изобретение №2745359. Бюлл. №9 от 24.03.2021. [Gi'lfanov BR, Ivanov OA, Voronina EM, Sharifislamov IF, Ksembaev SS, Hamzin II. *Sposob udaleniya konkrementa iz protoka slyunnoj zhelezy*. (Method of removal of the calculus from the duct of the salivary gland.) Patent for invention RF No. 2745359. Bulletin No. 9 issued at 24.03.2021. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Иванов Олег Александрович, канд. мед. наук, доц., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань, Россия; o4lh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4394-5480>

Шарафисламов Искандер Фоатович, руководитель Центра рентгенохирургических вмешательств, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань, Россия; Sharusi333@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0672-7251>

Воронина Элина Михайловна, челюстно-лицевой хирург, врач отделения челюстно-лицевой хирургии, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань, Россия; elina.voronina@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6398-4690>

Ксембаев Саид Сальменович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ksesa@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0791-1363>

Хамзин Ильдар Илдусович, зав. отделением эндоскопии, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань, Россия; endohamzin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8517-4453>

Author details

Oleg A. Ivanov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Maxillofacial Surgery, GAUZ “City Clinical Hospital No. 7”, Kazan, Russia; o4lh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4394-5480>

Iskander F. Sharafislamov, Head, Center for X-ray Surgical Interventions, GAUZ “City Clinical Hospital No. 7”, Kazan, Russia; Sharusi333@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0672-7251>

Elina M. Voronina, Oral and Maxillofacial Surgeon, Depart. of Oral and Maxillofacial Surgery, GAUZ “City Clinical Hospital No. 7”, Kazan, Russia; elina.voronina@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6398-4690>

Said S. Ksembaev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ksesa@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0791-1363>

Ildar I. Khamzin, Head, Endoscopy Depart., GAUZ “City Clinical Hospital No. 7”, Kazan, Russia; endohamzin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8517-4453>

DOI: 10.17816/KMJ2022-522

Лечение учащённого дыхания у младенцев (транзиторное тахипноэ новорождённого) (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Лечение учащённого дыхания у младенцев (транзиторное тахипноэ новорождённого)». Оригинальная публикация: Bruschetti M, Hassan K-O, Romantsik O, Banzi R, Calevo MG, Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn — an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 2. Art. No.: CD013563. DOI: 10.1002/14651858.CD013563.pub2.

Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn — an overview of systematic reviews (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Bruschetti M, Hassan K-O, Romantsik O, Banzi R, Calevo MG, Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn — an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 2. Art. No.: CD013563. DOI: 10.1002/14651858.CD013563.pub2.

Вопрос обзора. Улучшают ли лекарства и другие методы лечения детей с аномально учащённым дыханием (известным как транзиторное тахипноэ новорождённых) функцию лёгких и уменьшают ли необходимость в поддержке дыхания (то есть механической вентиляции) и/или продолжительность симптомов?

Актуальность. Транзиторное тахипноэ новорождённого характеризуется учащённым дыханием (более 60 вдохов в минуту) и признаками респираторного дистресса (затруднённое дыхание). Обычно оно возникает в течение первых двух часов жизни у детей, родившихся на 34-й неделе беременности или позже. Хотя преходящее тахипноэ новорождённых, как правило, проходит без лечения, оно может быть связано с развитием хрипящего дыхания в более позднем возрасте. В этом Кокрейновском обзоре представлены и критически проанализированы имеющиеся доказательства о пользе и вреде различных видов лечения транзиторного тахипноэ новорождённых.

Характеристика исследований. В этот обзор включено 6 Кокрейновских обзоров. В 4 из них сравнивали лекарства (сальбутамол, эпинефрин, кортикостероид и диуретики) с плацебо, в то время как в 2 других обзорах оценивали эффект от введения меньшего количества жидкости и дыхательной (респираторной) поддержки без введения трубки в лёгкие. Сальбутамол, эпинефрин и кортикостероиды выводят избыток жидкости из лёгких, тогда как диуретик —

это лекарство, способствующее выведению избыточной жидкости с мочой.

Эти доказательства актуальны по состоянию на июль 2021 г.

Результаты. Из-за крайне ограниченного числа имеющихся доказательств мы не смогли ответить на вопрос нашего обзора. Сальбутамол может уменьшить продолжительность учащённого дыхания по сравнению с плацебо. В исследованиях по эпинефрину и кортикостероидам не представили информацию по этому исходу. Доказательства по сравнению эффекта диуретиков и плацебо весьма неопределённые. В исследованиях по введению меньшего количества жидкости не представили информацию об этом исходе.

Есть очень неопределённые доказательства относительно влияния различных видов дыхательной поддержки без введения трубки в лёгкие по сравнению с кислородом или по сравнению друг с другом на продолжительность учащённого дыхания. Мы не уверены в том, что сальбутамол, эпинефрин и кортикостероиды снижают потребность в механической вентиляции (использование аппарата, помогающего пациенту дышать, когда в лёгкие вставляется трубка). В исследованиях, посвящённых диуретикам, не представили информацию по этому исходу. Мы не уверены в том, что респираторная поддержка без введения трубки в лёгкие и введение меньшего количества жидкостей снижают потребность в механической вентиляции.

Определённость доказательств. Степень определённости доказательств была низкой для сальбутамола в отношении продолжительности учащённого дыхания и очень низкой — для всех других исходов и методов лечения. В исследованиях либо не содержалось информации, которую мы могли бы использовать, либо были получены результаты, в которых мы были мало уверены. Эти исследования были небольшими, и в них использовали методы, которые могли привести к ошибкам в их результатах.

Заметки по переводу

Перевод: Морозова Светлана Юрьевна. Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia — Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессио-

нального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Обзор следует цитировать таким образом

Bruschettini M, Hassan K-O, Romantsik O, Banzi R, Calevo MG, Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn — an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 2. Art. No.: CD013563. DOI: 10.1002/14651858.CD013563.pub2.

Ссылки:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199848/>

https://www.cochrane.org/ru/CD013563/NEONATAL_lechenie-uchashchennogo-dyhaniya-u-mladencev-tranzitornoe-tahipnoe-novorozhdennogo

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd.

К замещению обширных дефектов черепа

И.В. Домрачев



Из Госпитальной Хирургической клиники Казанского Университета
(Директор—проф. А. В. Вишневский).

К замещению обширных дефектов черепа.

(Сообщено в Обществе Врачей при Казанском Университете.

Д-ра И. В. Домрачева.

За последние годы в Госпитальной Хирургической клинике Казанского Университета наблюдалось несколько довольно интересных случаев замещения обширных дефектов черепа после травматических его повреждений, сопровождавшихся припадками эпилепсии.

Дефекты черепа издавна уже возбуждали большой интерес со стороны хирургов, естественно желавших защитить от вредных внешних влияний столь важную часть человеческого организма, каково является головной мозг. Издавна интересовала хирургов операция замещения подобных дефектов и с чисто-косметической стороны. Наконец, повзроснев с этой операцией распространился в целях устранения тех болезненных явлений, которые весьма часто стоят в связи с дефектом черепа, и среди которых на первом плане нужно поставить эпилепсию, как весьма частую спутницу травматических повреждений черепа.

Стремясь достигнуть этих целей, хирурги в различное время выработали целый ряд разнообразнейших способов закрытия костных дефектов черепа. Диссертация И. С. Розенштейна^{*)}, достаточно характеризующая эту сторону дела, показывает, насколько разнообразны были эти способы, и как многочисленны имена авторов, работавших по данному вопросу. Из всех мы видим также, что регенерация черепных костей при травматических дефектах была предметом многих споров: одни авторы утверждали, что дефект в транспланционной ране никогда не восстанавливается, другие стояли за частичное его восстановление, третьи высказывали мысль, что иногда дефект в черепе выполняется костной мозолью, но состоящей из несовершенного костного вещества. Во всяком случае замещение Веггманна с трансплантацией костного закрытия дефектов при размере их в 6 X 8 см.

^{*)} Материалы к вопросу о костных дефектах черепа и их замещении. Казань, 1917.

Аннотация

Настоящая публикация является перепечатыванием статьи профессора И.В. Домрачева «К замещению обширных дефектов черепа», опубликованной в «Казанском медицинском журнале» в 1922 г. Перепечатывание осуществляется в рамках подготовки к празднованию 150-летия первого выпуска «Дневников общества врачей города Казани», правопреемником которых стал «Казанский медицинский журнал». Оригинальная публикация: Домрачев И.В. К замещению обширных дефектов черепа. *Казанский мед. ж.* 1922;18(3):61–68. DOI: 10.17816/kazmj79147.

Abstract

This publication is a reprint of an article by Prof. I.V. Domrachev “To the replacement of extensive skull defects”, published in the Kazan Medical Journal in 1922. Reprinting is carried out in preparation for the celebration of the 150th anniversary of the first issue of the Kazan Doctors' Society Diaries, the assignee of which is the Kazan Medical Journal. Original publication: Domrachev I.V. To the replacement of extensive skull defects. *Kazan Medical Journal.* 1922;18(3):61–68. DOI: 10.17816/kazmj79147.

Из Госпитальной Хирургической клиники Казанского Университета
(директор—проф. А. В. Вишневецкий).

К замещению обширных дефектов черепа.

(Сообщено в Обществе Врачей при Казанском Университете.)

Д-ра И. В. Домрачева.

За последние годы в Госпитальной Хирургической клинике Казанского Университета наблюдалось несколько довольно интересных случаев замещения обширных дефектов черепа после травматических его повреждений, сопровождавшихся припадками эпилепсии.

Дефекты черепа издавна уже возбуждали большой интерес со стороны хирургов, естественно желавших защитить от вредных внешних влияний столь важную часть человеческого организма, какою является головной мозг. Издавна интересовала хирургов операция замещения подобных дефектов и с чисто-косметической стороны. Наконец, показания к этой операции расширились в видах устранения тех болезненных явлений, которые весьма часто стоят в связи с дефектом черепа, и среди которых на первом плане нужно поставить эпилецию, как весьма частую спутницу травматических повреждений черепа.

Стремясь достигнуть этих целей, хирурги в различное время выработали целый ряд разнообразнейших способов закрытия костных дефектов черепа. Диссертация И. С. Рождественского*), достаточно характеризующая эту сторону дела, показывает, насколько разнообразны были эти способы, и как многочисленны имена авторов, работавших по данному вопросу. Из нее мы видим также, что регенерация черепных костей при травматических дефектах была предметом многих споров: одни авторы утверждали, что дефект в трепанационной ране никогда не восстанавливается, другие стояли за частичное его восстановление, третьи высказывали мысль, что иногда дефект в черепе выполняется костной мозолью, но состоящую из несовершенного костного вещества. Во всяком случае заявление Bergmann'a о ненаступлении костного закрытия дефектов при размере их в 6 X 8 сант.

*) Материалы к вопросу о костных дефектах черепа и их замещении. Казань. 1917.

остается до сих пор не опровергнутым, а во многих случаях и гораздо менее крупные дефекты остаются незакрытыми, обнаруживая пульсацию мозга.

Исключение в этом отношении составляют самопроизвольные закрытия даже довольно больших дефектов черепа, образовавшихся после гнойно-воспалительных процессов, где происходит секвестрация того или другого участка черепных костей, и дефект замещается секвестральной сумкой: подобные случаи замещения даже значительных дефектов списаны многими авторами, напр., Ollier, Isgrattem и друг.

Еще более спорным является вопрос о возможности путем замещения дефектов черепа устранить те болезненные явления, которые ему сопутствуют; напр., эпилепсию. По взглядам многих авторов сам дефект черепа часто не дает никаких болезненных явлений, а все зависит здесь от раздражения кожного рубца, сросшего с мозговыми оболочками и корой головного мозга. Ollier, Bergmann и Kosher, напр., определенно высказываются, что ими наблюдались случаи излечения от эпилептических припадков после иссечения лишь этого рубца. Таким образом перед нами возникает вопрос, при всяком-ли костном дефекте черепа у эпилептиков следует стремиться к остеопластическому закрытию имеющегося изъяна. Так как теория Kosher'a, усматривающего причину эпилепсии в повышении внутричерепного давления, в настоящее время почти опровергнута, а желательность костного закрытия старых черепных дефектов и опасности, сопряженные с их наличием, весьма велики, то приходится считать закрытие старых костных дефектов черепа нежелательным только в тех случаях, где имеются реальные данные в пользу наличия повышенного внутричерепного давления, и где костный дефект играет роль декомпрессионного вентиля. Свежие костные дефекты черепа, по мнению Петрова, не подлежат закрытию также лишь там, где они способствуют декомпрессии мозга. Во всех остальных случаях, — а таковых громадное большинство, — следует стремиться к тому, чтобы недостача в черепных костях выполнялась костной тканью.

Для закрытия дефектов в черепе нам приходит на помощь свободная пластика костей. Первым автором, давшим образцовое, широко поставленное исследование о судьбе пересаженной кости, был Ollier, проводивший тот взгляд, что пересаженная вместе с востью надкостница остается живою и дает начало образованию новой костной ткани. Позднее обстоятельными работами Barth'a

было доказано, что пересаженные клетки кости и эндооста погибают, а замещение новой костью идет из краев черепного дефекта. Отсюда следует, что всякая пересаженная кость, с периостом или без него, обречена на гибель, причем замещение новой костью может наступить только там, где пересадка произведена в костное ложе. По новейшим исследованиям Салтыкова, Франген-Фейста, Павлова - Сильванского, Башкирцева и др. выяснилось, что при свободной пересадке костей значительное большинство костных клеток быстро погибает; лишь некоторые из них, оказавшись-ли более жизнеспособными, или попавшими в сравнительно лучшие условия питания, могут сохраняться живыми очень долгое время, и главным источником регенерации приходится признавать молодые соединительнотканые клетки, образующиеся из грануляционной ткани, каковые клетки обрастают кость и врастают во все ее полости и каналы, чтобы затем метапластически превратиться в остеобласты и костные клетки.

Из способов, предложенных для замещения дефекта в черепе, наилучшим нужно признать свободную костно-пластическую пересадку, операции же закрытия изъяна черепа при помощи декальцированных костей, взятых от трупов или от другого вида животного, в настоящее время отошли уже в область преданий, или, по крайней мере, производятся теперь только в исключительных случаях. Известного внимания заслуживает также закрытие черепных изъянов при помощи неорганического материала, именно, целлюлозы; материал этот, предложенный Fraenkel'em, является очень удобным для данной цели, как совершенно непористый, гладкий, хорошо стерилизующийся кипячением и в горячем состоянии очень пластичный; будучи вложен в дефект черепа, он гладко вживается и препятствует образованию сращений между кожными покровами и твердой мозговой оболочкой. В литературе имеются описания случаев закрытия по этому способу довольно крупных дефектов; так, Maudl в 1891 году закрыл изъян в $2\frac{1}{2} \times 6$ сант., Lissing — дефект в 6×8 сант. и т. д.

Из костно-пластических способов замещения дефектов в черепе большой известностью пользуется пластинка на ножке по Müller-König'u, где сохраняется сосудистая связь с трансплантированной костью. Однако этот способ имеет и свои недостатки: он неприменим при больших дефектах, при тонких черепных костях, при обширных рубцах на коже; кроме того в техническом отношении он является довольно трудным и сложным. Другой способ закры-

тия дефектов, пользующийся большой известностью,—это способ Seydl'a, который заключается в заимствовании одного или нескольких костно-надкостничных лоскутов с *planum tibiae* пациента для перенесения их в черепной дефект. По краям дефекта делается закраина, и на нее укладываются пересаженные куски *tibiae*. В литературе до 1914 года описано около 20 случаев операций по способу Seydl'a. Третий способ, принадлежащий Добротворскому, состоит в замещении черепного дефекта кусками ребер, иссеченными у самого пациента. Для прочного закрытия дефекта ребрами последние должны быть уложены на нем вплотную. Ребра для выполнения дефекта берутся во всю толщю, с сохранением наружного периоста, или же могут быть расколоты надвое, причем каждая половина укладывается на твердую оболочку, прилегая к ней своей выпуклой поверхностью. Такие расколотые ребра истончаются и рассасываются быстрее, чем целые куски ребер, наличие же или отсутствие периостального покрова существенного значения не имеет. Опыт показывает, что ребра являются прекрасным материалом для пластики на черепе, иссечение их технически просто, кривизна очень хорошо прилаживается к выпуклым формам черепного свода, а возможность легко получить из ребер несколько кусков значительной длины весьма удобна для закрытия крупных (resp. длинных) дефектов.

Не считая нужным подробно описывать другие способы костно-пластического замещения дефектов в черепе, мы перейдем к описанию случаев замещения дефектов черепа при эпилепсии, наблюдавшихся за последние 5 лет в Госпитальной Хирургической клинике и оперированных по способу Добротворского.

Первый случай относится к солдату 24 лет, который поступил в хирургическое отделение Казанского Военного Госпиталя 27/IV 1917 с жалобами на частые эпилептические припадки и сильные головные боли, особенно усиливающиеся при плохой погоде. Из анамнеза выяснилось, что в июне месяце 1916 г. он получил огнестрельное ранение снарядом в левую половину головы. После ранения больной лишился сознания и находился без памяти 12 суток. Когда он затем пришел в сознание, то заметил, что вся правая половина тела у него парализована, и что он лишился способности свободно говорить. С момента ранения до марта месяца 1917 г. он неоднократно подвергался операциям в различных госпиталях, причем после третьей операции, произведенной в эвакуационном госпитале г. Воронежа, когда были удалены большие осколки костей черепа, он почувствовал себя лучше в том отношении, что у него стали постепенно воз-

становившаяся движения в правой ноге и руке, и улучшилась речь. Но за то вскоре после этого у него появился припадок, сопровождавшийся потерей сознания. В дальнейшем подобные припадки стали повторяться приблизительно в неделю раз или еще чаще. В последний раз больной был оперирован в Московском Травматологическом Институте, в декабре 1916 г.; после операции рана зажила, и больной был выписан на родину с протезом из алюминиевой пластинки, приложенной к дефекту черепа и фиксированной на голове при помощи ряда тесемок. С того времени он проживал у себя на родине, в Сызранском у. Самарской губ., пока слишком беспокоивший его протез и частые припадки не заставили его ехать в Казань.

Больной—выше среднего роста, правильного телосложения, хорошего питания, кожные покровы и видимые слизистые оболочки окрашены нормально. Со стороны органов грудной и брюшной полости отклонений от нормы не обнаружено. Со стороны нервной системы отмечается полупарез верхней и нижней правых конечностей, при некоторой их атрофии, и резко выраженная моторная афазия. На левой половине волосистой части головы—обширный, кожный, лишенный волос рубец, соответственно которому имеется дефект черепных костей овальной формы, длиной $1\frac{1}{2}$ сант., а шириною—в средней части $6\frac{1}{2}$ сант., спереди— $3\frac{3}{4}$; сзади—4 сант. Дефект находится в передней части затылочной кости, по середине теменной, в верхней части височной и задней части лобной костей, располагаясь в сагиттальном направлении. На месте его ясно заметна пульсация мозга.

30|IV. В 12 ч. дня у больного наблюдался припадок эпилепсии, начавшийся с IV и V пальцев правой ручной кисти судорожными сокращениями; затем развились судороги во всей правой руке, и, наконец, общие, с потерей сознания.

2|V. Больной был исследован проф. Вишневым, который предложил ему операцию, на что больной и согласился. В этот день, в 4 часа дня, у него вновь наблюдался припадок эпилепсии.

4|V. Больной осмотрен специалистом-невропатологом (д-ром Бакулиным). Снята рентгенограмма с его черепа.

5|V. В 8 часов утра припадок эпилепсии. Больной готовится к операции.

6|V. Под хлорформным наркозом произведена операция (проф. А. В. Вишневский) замещения дефекта ребрами. После иссечения кожного рубца, спаиванного с мозговой корой, и отслойки кожи с краев дефекта, была сделана закраина до *diplöe* электрической круглой пилой, на расстоянии 2 милл. от края. Кровотечение остановлено, и приступлено к иссечению ребер. Иссечены куски VII и VIII ребер, длиной в $12\frac{1}{4}$ сант. Кожная рана на месте взятых ребер зашита. Когда ребра стали прилипать к дефекту,—оказалось, что два ребра в ширину не закрывают всего отверстия; поэтому один из реберных кусков был распилен продольно пополам, и тогда, в 3 ряда, весь дефект был закрыт, причем распиленные половинки были

прилажены по бокам. Так как при этом образовалось довольно обширное пустое пространство под ребрами, то решено было произвести трансплантацию жировой ткани. Из левой ягодицы был взят кусок подкожной клетчатки, достаточный для выполнения всего пустого пространства и фиксирован несколькими узловатыми катгутowymi швами к свободному краю твердой мозговой оболочки. Затем весь дефект был покрыт прилаженными кусками ребер, после чего, предварительной отслоив кожные покровы, оператор шил их, с некоторым натяжением, над пересаженными ребрами так, что линия шва пришлась на середине замещенного дефекта. В заключение на раны были наложены спиртовые повязки. Вся операция продолжалась 2 часа 17 минут.

7[V. В 8¹/₂ часов утра у больного наблюдался довольно слабый припадок; в общем самочувствие оперированного удовлетворительное, боли умеренные.

В дальнейшем заживление проходило гладко. Швы на голове сняты на 6-ой день, на грудной клетке и ягодице — на 8-й. Все раны зажили первичным натяжением.

18[V. С больным наблюдался припадок в 6 часов вечера.

26[V. Снята рентгенограмма с черепа, и больной выписан на родину с просьбой приехать на осмотр через 1¹/₂ месяца.

В начале августа 1917 г. больной приезжал на осмотр, причем заявил, что за этот промежуток времени у него было лишь три припадка, и головные боли исчезли; на месте дефекта, замещенного ребрами, ничего нового не было обнаружено, на рентгенограмме ребра оказались занимающими свое прежнее положение.

В конце мая 1918 г. пациент вновь приезжал в Казань. Припадки у него повторялись раз в месяц или в 1¹/₂ месяца. На рентгенограмме, снятой в это время, заметны были уже нарушение контуров концов краевых половинок ребер и легкая тень вновь образующейся костной ткани. В этот проезд больной заявил, что деятельность правой руки и ноги у него значительно улучшилась, и затруднение разговорной речи почти исчезло. В мае месяце 1921 года он еще раз приезжал на осмотр, причем им было заявлено, что припадки эпилепсии повторяются не чаще одного раза в 1¹/₂ месяца, и что он выполняет все крестьянские работы. Речь почти нормальна. На рентгенограмме заметно полное восстановление вновь образованной костной ткани на месте пересаженных ребер.

Другой случай относится к больному 20 лет, поступившему в Госпитальную Хирургическую клинику Казанского Университета 30 октября 1921 года. Из анамнеза этого больного выяснилось, что он получил огнестрельное ранение пулей в правую половину головы 1 сентября 1920 г. на польском фронте. После ранения он находился в бессознательном состоянии 2 или 3 часа. Когда затем он пришел в сознание, то заметил некоторое ослабление деятельности левой половины тела. Дня через 4 после перевязки у него появилась полная потеря деятельности и чувствительности левой ноги и значительное

ослабление движений левой руки. Рана долго продолжала гноиться. 14 сентября в гор. Виннице была произведена операция удаления осколков костей черепа. После операции паралич исчез, и рана постепенно стала заживать. По заживлении ее больной чувствовал себя хорошо до октября месяца 1921 года, когда у него наблюдался первый припадок эпилепсии, начавшийся судорогами левой руки. Через три недели припадок повторился, что и заставило больного обратиться за хирургической помощью.

Объективное исследование дало, в общих чертах, следующую картину: больной—выше среднего роста, правильного телосложения; подкожный жировой слой развит удовлетворительно; со стороны органов грудной и брюшной полостей отклонений от нормы не обнаружено; пульс—84, дыхание—18 в минуту; на правой половине головы, в средней части правой теменной кости, имеется кожный рубец длиной в 8 сант., идущий в сагиттальном направлении, на месте которого существует дефект костной ткани, в 6 $\frac{1}{2}$ сант. длиной и 3 сант. шириною, с ясно заметной пульсацией мозга.

9[XI. Под хлороформным наркозом проф. А. В. Вишневецким произведена операция замещения дефекта кусками ребер по способу Добротворского. После иссечения кожного рубца, спящего ст твердой мозговой оболочкой, окружающие отделы последней обследованы зондом Кошера на значительном прострастве. Затем, после предварительной трансплантации подкожной жировой клетчатки, дефект в черепе был закрыт кусками ребер, взятыми с наружным перисостом. Мягкие покровы над пересаженными в два ряда по ширине ребрами зашиты узловатыми швами.

В дальнейшем заживление всех ран протекало гладко. С момента операции до настоящего времени припадков с больным пока не наблюдалось.

Помимо приведенных сейчас двух случаев замещения дефектов черепа, в материале Госпитальной Хирургической клиники за последние годы имеется еще несколько наблюдений такого же рода, только относящихся не к комбинированной костно-жировой пластике, а к свободной пластике лишь костей (ребер и корковой пластинки tibiae). Среди них имеется один случай, представляющий собой исключительный казуистический интерес, где дефект черепа, в 3 X 6 сант., должен был быть замещен в центре костно-пластического лоскута, ибо по характеру клинической картины нельзя было ограничиться только замещением дефекта, а требовалось еще более широкое обследование коры головного мозга. Все эти случаи имели безудержный непосредственный результат, но в дальнейшем, к сожалению, исчезли из нашего наблюдения, и об окончательных результатах операции в них мы судить не можем. Впрочем об одной из этих больных мы получили недавно случайные сведения от ее

родного брата, сообщившего, что оперированная чувствует себя совершенно здоровой (у нее было произведено замещение дефекта черепа в лобной части; до операции пациентка страдала невыносимыми головными болями, при операции же у ней была удалена кровяная киста травматического характера).

Таким образом приведенные нами наблюдения представляют собой интерес прежде всего, как случаи комбинированной пластики жира и костей. Далее, случай I интересен в отношении продолжительности срока наблюдения, обширности дефекта и, наконец, в отношении сравнительно удовлетворительного результата, в смысле общего течения самой эпилепсии.

На основании сказанного мы приходим к заключению, что замещение дефектов черепа ребрами по способу Добротворского, в комбинации с пластикой жира, должно практиковаться, как наиболее простой и верный метод закрытия обширных черепных дефектов.

УДК 616.61: 616 (09)

Письмо в редакцию

Аннотация

Настоящее письмо написано В.Н. Ослоповым и Ю.С. Мишаниной по поводу перепечатанной в «Казанском медицинском журнале» статьи С.С. Зимницкого «В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает?», опубликованной в 1922 г.

Abstract

This letter was written by V.N. Oslopov and Yu.S. Mishanina regarding the reprinted in the Kazan Medical Journal article by S.S. Zimnitsky “What is our method of functional diagnosis of the kidneys and what does it allow?”, published in 1922.

Уважаемый Редактор!

Наше письмо в редакцию «Казанского медицинского журнала» вызвано интересной публикацией — перепечаткой статьи профессора С.С. Зимницкого «В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает?» в Казанском медицинском журнале, 2022 г., том 103, №1 [1].

2022 г. — юбилейная дата в антологии С.С. Зимницкого, так как ровно 100 лет назад, в 1922 г., Семён Семёнович Зимницкий публикует эту важную и интересную статью [2]. В ней он активно, в свойственной ему напористой манере отстаивает, выделяет и популяризирует свой метод оценки функционального состояния почек при различных заболеваниях — в дальнейшем знаменитую пробу Зимницкого.

Важно сказать, что открытие С.С. Зимницкого — его проба, предложенная 100 лет назад, — для современника не просто дань уважения его таланту, его научному поиску, а действенный способ исследования состояния почек в реальной клинической практике. Пробу Зимницкого широко используют в клинике внутренних болезней наряду с современными инвазивными технологиями.

Хорошо известно, что научное наследие С.С. Зимницкого многогранно и, в первую очередь, касается вопросов, связанных с созданием им функционального направления в клинике внутренних болезней, которое преломилось практически во всех разделах терапии, особенно в нефрологии (проба Зимницкого) и гастроэнтерологии, а также в кардиологии, пульмонологии, иммунологии, инфекционных заболеваниях.

«Для меня, как клинициста, — писал С.С. Зимницкий, — важен и *substratum morbi*, но важнее функциональное состояние клетки. Ведь мы знаем, что поражённый анатомиче-

ский орган может нести своё задание правильно и как бы нормально, равно как убеждаемся, что при невидимых, даже сильно вооружённым глазом, изменениях в клетках, т.е. когда анатом находит всё в порядке, функция их нарушается и нередко колоссально» [3].

Резюмируя мотивацию к созданию этого нового магистрального направления развития клинической медицины, С.С. Зимницкий отмечал: «...мы пробовали уместиться на отведённой нам патологической анатомией площади, но не смогли... Мы не отбрасываем патологоанатомических корреляций, но не ставим их во главу угла клиники, ибо здесь функция царит над субстратом... Функциональная диагностика стала религией нашей клиники, а мы — её жрецами» [4].

Годом ранее выхода обсуждаемой статьи в работе «К учению о функциональной диагностике нефритов» (1921) С.С. Зимницкий неравнодушно писал: «Патологическая анатомия овладела и умом, и духом клиницистов, поработила их своими открытиями и настойчиво, доктринерски и менторски, заставляла признавать свои заключения непреложными. И надо отдать справедливость, она быстро завладела существом клиники, и получилось так, что мёртвое стало царить над живым. Вот это странное подчинение, это народившееся стремление ввести насильственно в мёртвые рамки патологоанатомического контроля жизненные, живые, но изменённые болезнью, процессы, хотя и дало, — чего нельзя отрицать, — много определённых представлений о сущности *morbi*, но поставило дело изучения клинической картины болезни почек в зависимость от двух элементов: мочи и патологоанатомической картины — этих двух критериев, которые по существу суть готовые и уже конечные продукты болезни, мёртвые и безжизненные» [5].

Отметим, что коллега профессора С.С. Зимницкого профессор Ф.Г. Яновский ещё в 1912 г. весьма эмоционально замечал: *«Существующие в настоящее время методы исследования почек всё-таки надо считать далеко недостаточными. А между тем уже и теперь в клинике чувствуется острая необходимость владеть методами точного распознавания функциональной способности почек. Работать дальше при всём убожестве почечной диагностики, лечить больного, не зная, в каком именно положении у него та или другая из важнейших функций почек, не зная, на что ещё способна в данном случае почка, — для современного врача становится уже невыносимым»* [6].

С.С. Зимницкий резюмировал: *«Я нашёл более рациональным, практически простым и безопасным способом изучать без всяких насилий функциональную работу почек... днём обычно человек пьёт и ест, следовательно, днём нормальная почка получает больше раздражений и запросов на работу, и это сказывается общим правилом — дневная полигидрурия и дневная же полихлорурия при наличии значительных колебаний удельного веса и процентного содержания хлоридов...»* [7].

С.С. Зимницкий, подвергая резкой критике нефизиологичные пробы с «водной нагрузкой», «сухойданием», подчёркивал преимущества своей методики: *«Я стремлюсь изучать больной орган не в состоянии покоя, а в его движении, в его живой работе, в его функции»,* только тогда, *«стоя у постели больного, не насилуя без нужды его почки никакими опытами, вы изо дня в день по таблицам нашей схемы будете читать бюллетени о состоянии здоровья больных почек»* [2, 7].

Сначала предложенные С.С. Зимницким пробы, как нефрологическая, так и гастроэнтерологическая, не встретили всеобщего признания, и он с горечью писал: *«В настоящем очерке я высказываю свою личную точку зрения. Я излагаю вопрос так, как я его понимаю и трактую. Быть может, моё трактование не всеми разделяется, быть может, оно даже некоторыми и не признаётся, но я иду самостоятельной дорогой в этом вопросе, — я знаю, что мы, русские, часто скептически и даже недружелюбно относимся только к своим изысканиям, но зато уж очень преклоняемся перед иностранными достижениями»* [7].

Отметим, что истоки знаменитой пробы закладывались в первые годы XX века при работе С.С. Зимницкого над диссертацией на степень доктора медицины «Отделительная работа желудочных желёз при задержке жел-

чи в организме» (клиническое и экспериментальное исследование) [8], которую он защитил на третьем году ординатуры (!). Руководителями (цензорами) этой работы были профессор С.С. Боткин и будущий Нобелевский лауреат профессор И.П. Павлов.

В обсуждаемой статье С.С. Зимницкий разъясняет суть своей знаменитой пробы и на шести клинических примерах показывает, как на основании изучения общего, дневного и ночного диуреза, исследования удельного веса мочи в каждой из восьми проб («расчленение 24-часовой работы почки»), а также хлоркинеза можно сделать заключение о состоянии сосудистого и канальцевого аппарата почек.

Подчёркивая важность понимания значимости функциональных изменений в клинике над патологоанатомическими, С.С. Зимницкий пояснял свою позицию в этом вопросе следующим образом: *«Чтобы в умах читателя и слушателя не зарождалось никаких сопоставительных клинко-анатомических сравнений, отныне мы будем говорить не о васкулярных, тубулярных нефритах, а о таковых же нефропатиях — тогда исчезнут и всякие возражения со стороны тех, которые привыкли к точным анатомическим определениям. Повторяю лишь ещё раз, что с точки функциональной диагностики изучается характер и объём функциональных расстройств органа, а не определяется характер анатомических изменений, что надо прочно усвоить и не забывать во избежание превратных толкований»* [5].

В этом контексте отметим, что в настоящее время диагноз гломерулонефрита с морфологической точки зрения можно установить только после биопсии почки. За рубежом биопсию почки считают обычной процедурой, и поэтому критерии диагностики отличаются от отечественных. В большинстве случаев в России ещё используют старый клинический подход, в котором проводят сопоставление клинической формы и наиболее часто соответствующего ей морфологического варианта [9].

Следует подчеркнуть, что проба С.С. Зимницкого весьма физиологична, не предусматривает никаких инвазивных вмешательств и никак не обременяет пациента.

Обсуждая пробу Зимницкого, нельзя не сказать и ещё об одной его революционной задумке. С.С. Зимницкий за два года до смерти, в свойственной ему энергичной, напористой манере критикует и подвергает отрицанию фильтрационно-реабсорбционную теорию мочеобразования. По этому поводу, он пишет

специальную статью «Несколько слов в защиту гломерула почки» [10].

В ней он приводит позицию французских учёных (Pasteur Valery-Radot et al.), которая созвучна и современным представлениям о мочеобразовании, суть которой заключается в том, что «*клубочек только фильтрует, и то в ограниченном масштабе, каналец же секретирует... всем в смысле отделения заведует только каналец, на долю же гломерула остаётся чисто механическая функция простого фильтра*».

С.С. Зимницкий провёл специальное клинико-лабораторное исследование по этому вопросу и заключил: «...клубочек и, в частности, его капсула не есть инертная часть почек, где царствуют законы чисто физических корреляций, но наоборот, там имеют место и совершаются активные жизненные, биологически определённые процессы. Здесь идёт секреция мочевой жидкости, а не фильтрация, как учит французская школа» [10].

Как известно, согласно в настоящее время утверждённой фильтрационно-реабсорбционной теории мочеобразования, клубочковая фильтрация — чисто физический акт. Клубочковый ультрафильтрат по отношению к крови является изотоническим раствором, а фильтрационное давление просто «выжимает» из плазмы воду и растворённые в ней вещества [11].

В руководстве Е.М. Тареева «Основы нефрологии» (1972) можно прочесть: «*Через межпедиккулярные щели, как полагает большинство исследователей, фильтрат плазмы может поступать в полость капсулы Шумлянско-Боумана, минуя цитоплазму подоцита. Считают, что изменение величины этих щелей и педикул может играть определённую роль в регуляции размера фильтрации*» [12].

Однако ещё в 1951 г. на основании находок мельчайших пузырьков в педикулах, крайней изменчивости малых отростков подоцитов и межпедиккулярных щелей было предположено, что фильтрат плазмы не может миновать тело подоцита. При этом подподоцитарное пространство сравнивается с субмикроскопической «губкой-насосом», откачивающим фильтрат плазмы в полость капсулы клубочка.

Таким образом, остаётся до конца «не прочитанной» работа клубочка. В литературе нет официального опровержения вышеприведённого тезиса С.С. Зимницкого. Конечно, и великий учёный может ошибаться, но, возможно, при проведении специальных исследований могут быть получены доказательства той биологической активности клеток капсулы клубочка, о которой говорил С.С. Зимницкий, и могут

быть разработаны новые подходы к терапии заболеваний клубочка почки?

Пользуясь возможностью обратиться к читателям «Казанского медицинского журнала» — клиницистам и, особенно, студентам-медикам, — приведём в качестве призыва-напутствия С.С. Зимницкого его слова о важности работы непосредственно у постели пациента. Профессор С.С. Зимницкий предвидел опасность безмерного увлечения «техницизмом», когда вместо пациента и его индивидуальности перед глазами врачей решающими факторами могут оказаться кипы всевозможных исследований. Он писал: «*Мы видим, что настанет день, когда и стетоскоп, и ухо наше будут заменены различными аппаратами, и надо быть только грамотными — уметь читать, что пишут аппараты, чтобы понимать сущность явлений и их сокровенные особенности. Тогда индивидуальность перцепции сгладится, всё упростится, но всё же, я полагаю, у постели больного мы останемся с тем же инструментарием, как и теперь, и я не хотел бы отодвинуть на задний план свою индивидуальность и мыслить под указку непогрешимых инструментов. Тогда жизнь потеряет прелесть этого вечного стремления заглядывать за завесу таинственности и манящей неизвестности!*» [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимницкий С.С. В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(1):164–173. [Zimnitskiy SS. What is our method of functional kidney diagnostics and what does it allow? *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):164–173. (In Russ.)]
2. Зимницкий С.С. В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? *Казанский медицинский журнал*. 1922;18(1):54–62. [Zimnitskiy SS. What is our method of functional kidney diagnostics and what does it allow? *Kazan Medical Journal*. 1922;18(1):54–62. (In Russ.)] DOI: 10.17816/kazmj79613.
3. Зимницкий С.С. Клинические этюды из области нефропатии. Наши представления о нефритах с точки зрения функциональной диагностики. *Медицинский журнал*. 1922;(8–9):510–525. [Zimnitskiy SS. Clinical studies from the field of nephropathy. Our ideas about nephritis in terms of functional diagnostics. *Medical Journal*. 1922;(8–9):510–525. (In Russ.)]
4. Зимницкий С.С. *Лекции по сердечным и почечным болезням*. Выпуск второй. М.: Изд. Мосздравотдела; 1927. 158 с. [Zimnitskiy SS. *Lektsii po serdechnym i pochechnym boleznyam*. Vypusk vtoroy. (Lectures on heart and kidney diseases.) M.: Izd. Moszravotdela; 1927. 158 p. (In Russ.)]
5. Зимницкий С.С. К учению о функциональной диагностике нефритов. *Казанский медицинский журнал*. 1921;(3):310–338. [Zimnitskiy SS. To the doctrine of the functional diagnosis of nephritis. *Kazan Medical Journal*. 1921;(3):310–338. (In Russ.)] DOI: 10.17816/kazmj79564.
6. Яновский Ф.Г. *О методах функциональной диагностики при заболеваниях почек*. IV съезд россий-

ских терапевтов в Киеве. 1912. Труды Съезда. с. 171. [Yanovskiy FG. *O metodakh funktsional'noy diagnostiki pri zabolevaniyakh pochek*. IV s"ezd rossiyskikh terapevtov v Kiyeve. 1912. Trudy S"ezda. (On the methods of functional diagnostics in kidney diseases. IV congress of Russian therapists in Kyiv. 1912. Proceedings of the Congress.) p. 171. (In Russ.)]

7. Зимницкий С.С. Введение в функциональную диагностику болезней почек. *Клиническая медицина*. 1927;5(1):2–12. [Zimnitskiy SS. Introduction to the functional diagnosis of kidney diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 1927;5(1):2–12. (In Russ.)]

8. Зимницкий С.С. Отделительная работа желудочных желёз при задержке жёлчи в организме. *Клиническое и экспериментальное исследование*. Дисс. д-ра мед. наук. СПб.; 1901. 176 с. [Zimnitskiy SS. *Otdelitel'naya rabota zheludochnykh zhelyoz pri zaderzhke zhyolchi v organizme*. *Klinicheskoe i eksperimental'noe issledovanie*. Diss. d-ra med. nauk. (Separative work of the gastric glands with bile retention in the body. Clinical and experimental research. Diss. Dr. Med. Sciences.) SPb.; 1901. 176 p. (In Russ.)]

9. Мухин Н.А., Моисеев В.С. *Пропедевтика внутренних болезней*. Учебник. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 848 с. [Mukhin NA, Moiseev VS. *Propedevtika vnutrennikh bolezney*. Uchebnik. 2-e izd., dop. i pererab. (Propaedeutics of internal diseases. Textbook. 2nd ed., add. and reworked.) M.: GEOTAR-Media; 2012. 848 p. (In Russ.)]

10. Зимницкий С.С. Несколько слов в защиту гломерула почки. *Врачебное дело*. 1925;(8):629–634. [Zimnitskiy SS. A few words in defense of the kidney glomerulus. *Vrachebnoe delo*. 1925;(8):629–634. (In Russ.)]

11. Здислав В. *Клиническая нефрология*. Варшава; 1958. 344 с. [Zdislav V. *Klinicheskaya nefrologiya*. (Clinical Nephrology.) Varshava; 1958. 344 p. (In Russ.)]

12. *Основы нефрологии*. Под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина; 1972. 552 с. [Osnovy nefrologii. (Fundamentals of Nephrology.) Tareeva EM, editor. M.: Meditsina; 1972. 552 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Ослопов Владимир Николаевич, докт. мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; kpvbol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

Мишанина Юлиана Сергеевна, студент, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; mishanina.1998@list.ru; ORCID: 0000-0002-5659-8721

Author details

Vladimir N. Oslopov, M.D., Prof., Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; voslopov1845@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

Yuliana S. Mishanina, Stud., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; mishanina.1998@list.ru; ORCID: 0000-0002-5659-8721